



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Seminario Central - Caso n° 188

1 de octubre de 2009

Paciente de 66 años con masa pulmonar y lesiones neurológicas

Presenta: **Dra. Micaela Villarruel**Discute: **Dr. Fabricio Racca**Coordina: **Prof. Dr. Alcides Greca**Editan: **Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi**

Presentación del caso clínico

Enfermedad actual:

De 7 meses presenta parestesias en manos y astenia generalizada, acompañado de disnea grado II.

Manifiesta del mismo tiempo registros febriles ocasionales, predominantemente nocturnos, acompañados de sudoración, que ceden espontáneamente.

De 6 meses agrega máculas negruzcas en manos, codos, tórax, abdomen, axilas y pliegues mamarios. De igual tiempo refiere sarcofobia.

De 3 meses presenta progresión de su disnea a grado III, artralgias generalizadas, predominantemente en manos, que aumentan con los movimientos activos e impotencia funcional. Del mismo tiempo de evolución refiere alopecia en cuero cabelludo y cejas, y una pérdida de peso de 20 kg.

15 días previos al ingreso agrega cefalea frontal, de tipo continua, que cede parcialmente con AINES.

Se decide su internación para estudio.

Antecedentes personales:

Internación hace 3 años por gastroenteritis en el hospital de Casilda.

Apendicetomía hace 30 años.

9 gestas 9 partos vaginales.

Cirugía por túnel carpiano bilateral hace 7 meses.

Examen físico:

Paciente Vigil, orientada globalmente. Impresiona levemente enferma.

Signos Vitales: PA: 100/70mmHg FC 90lpm FR 20cpm T° 36,5°

Cabeza y cuello: Lesión eritematosa macular, frontal izquierda. Ulceraciones en ambas narinas. Conjuntivas rosadas, escleras blancas, adenopatía yugular derecha, de 1 cm, indolora, móvil y duro elástica. Alopecia parcial en cejas bilateral.

Aparato respiratorio: Respiración costo-abdominal, sin tiraje ni reclutamiento, murmullo vesicular conservado, sin ruidos agregados.

Aparato cardiovascular: Ruidos normofonéticos, sin soplo R3 ni R4

Mamas: Sin nódulos ni depresiones ni secreción por pezón.

Abdomen: Blando, depresible, indoloro al la palpación. No se palpan viceromegalias.

Miembros: Dolor articular generalizado, exacerbado con los movimientos pasivos, activos y a la palpación.

Piel y faneras: Máculas hiperpigmentadas, no pruriginosas en tórax, abdomen, miembros, rostro, axila y pliegue mamario.

Lesiones eritemato-costrosas a nivel de raíz de miembros inferiores.

Exámenes complementarios:

Laboratorio:

	Ingreso	Día 2
Hematocrito (g/dL)	35	34
Hemoglobina (%)	11	11
Glóbulos Blancos/mm ³	2.800	2.700
Plaquetas/mm ³	163.000	124.000
Glicemia (mg/dL)	87	143
Uremia (mg/dL)	25	23
Creatininemia (mg/dL)	0,44	0,45
Natremia (mEq/L)	134	134
Kaliemia (mEq/L)	4,1	3,8
LDH (U/L)	585	
Bilirrubina total (mg/dL)	1,04	
GOT (UI/L)	372	
TGP (UI/L)	191	
FA (UI/L)	238	
GGT (UI/L)	131	
Colinesterasa (UI/L)	9900	
CPK (UI/L)	107	
Albumina (g/dl)	3,7	
Amilase (UI/L)	38	
Calcemia (mg/dL)	8,3	
Fosfatemia (mg/dL)	4,2	
Eritrosedimentacion (mm/h)	130	
TP	12	
KPTT	31	

Orina completa: Aspecto límpido, pH 6, densidad 1020, proteinuria 3,5 gr/L, leucocitos regular cantidad, 1 a 2 cilindros hialinos por campo.

Radiografía de tórax: Índice cardiotorácico conservado. Aumento de la trama vascular en base derecha. (Ver imagen)

Electrocardiograma: Ritmo sinusal, FC de 90, PR 0,16, QRS 0,12, AQRS + 60°, ST isonivelado y QT 0,32.

Laboratorio Inmunológico:

Factor reumatoide 1/20

Ros Regan no reactivo
 DNA negativo
 FAN positivo con patrón homogéneo moteado

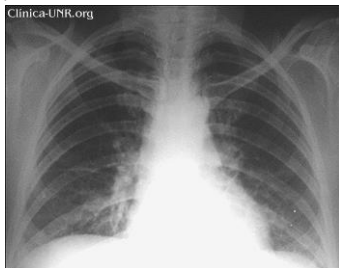
Evolución:

Durante la internación, presentó aislados registros subfebriles.
 Se constata una ligera involución de las lesiones eritematosas en zonas fotoexpuestas.
 Persisten las artralgias.
 Presentó un episodio de ginecorragia escasa, que cedió espontáneamente.

Estudios pendientes:

- Laboratorio inmunológico
- Orina 24hs
- Extendido de sangre periférica
- Serología para VIH
- Radiografía de manos
- Electromiografía
- Biopsia cutánea
- VEDA
- TC tórax, abdomen y pelvis

Imagen 1: Radiografía de tórax de frente: Índice cardioraxico conservado. Aumento de la trama vascular en base derecha.



Imágenes 2 a 8: Máculas hiperpigmentadas, no pruriginosas en tórax, abdomen, miembros, rostro, axila y pliegue mamario.



Discusión del caso clínico

Discutiremos el caso de una mujer de 49 años con una historia de aproximadamente 6 meses de evolución, que incluye pérdida de peso, sarcofobia, fiebre, disnea, artritis, y lesiones cutáneas, todos ellos signos y síntomas de curso progresivo con el transcurso de los meses. Destacan en los datos de laboratorio:

pancitopenia, alteración del laboratorio hepático y tiroideo, una velocidad de eritrosedimentación (VES) mayor a 100 mm/h y proteinuria. Como podemos ver, son numerosos y diversos los problemas. Suponiendo que todas las alteraciones sean provocadas por una misma enfermedad, ésta debería tratarse de una enfermedad multisistémica, de curso crónico y progresivo, y posiblemente grave. No obstante, también es posible que coexistan más de una entidad mórbida explicando el caso.

Por ser el dato más reproducible y objetivable, voy a comenzar a analizar las lesiones cutáneas. Si bien hay distintos tipos de lesiones diferentes, voy a analizar las sugerentes de Acantosis Nigricans.

La Acantosis Nigricans (AN), es un proceso caracterizado por engrosamiento cutáneo e hiperpigmentación pardo-grisácea en forma de placas generalmente simétricas y con preferencia topográfica por los pliegues y caras de flexión de extremidades. A veces puede ser pruriginosa.

Existen varias formas de muy distinto significado clínico:

1. Acantosis nigricans maligna (paraneoplásica).
2. Acantosis nigricans benigna familiar. De herencia autosómica dominante.
3. Acantosis nigricans asociada a obesidad ("Pseudoacantosis Nigricans").
4. Acantosis nigricans sindrómica.
5. Acantosis nigricans acral.
6. Acantosis nigricans unilateral.
7. Acantosis nigricans inducida por medicamentos (corticoides, ác. nicotínico, etc.)
8. Acantosis nigricans mixta.

Son numerosos los síndromes asociados a AN, algunos raros y otros no tan infrecuentes como el Lupus eritematoso sistémico, la Dermatomiositis, la Tiroiditis de Hashimoto o los tumores hipofisarios.

Para todos los tipos de AN las imágenes histológicas son semejantes. Se trata básicamente de un trastorno en la queratinización. Las alteraciones se localizan en epidermis y son poco sugestivas. Suele aparecer una hiperqueratosis con papilomatosis, con discreta acantosis y una hiperpigmentación ligera a expensas del aumento de grosor de la capa córnea más que de un aumento de melanocitos basales.

De todas las variedades, la forma maligna es la más importante de distinguir por su relación con neoplasias ocultas. Se comporta como una verdadera "dermatosis paraneoplásica", o como un "marcador cutáneo de malignidad interna" (según los autores anglosajones): presenta asociación estadística a determinados tumores, la etiología no puede ser explicada por extensión local del tumor o metástasis, y su curso clínico es paralelo al del cáncer asociado, es decir involucre con la curación y regresa con la recidiva tumoral. Con respecto a los tumores asociados, en una serie de 227 pacientes con AN asociada a neoplasias internas, en el 55,5 % de los casos

se encontraron carcinomas gástricos, en el 17,7 % otras neoplasias intraabdominales (ovario, útero, hígado, colon) y en 26,8 % a otras neoplasias (entre ellas carcinomas de pulmón).

Existen algunas características clínicas que sugieren el diagnóstico de la variedad maligna de AN: el inicio en la edad adulta (> 40 años), ausencia de otras entidades asociadas a AN, progresión rápida de las lesiones, afectación de mucosas y palmas (paquidermatoglifia o tilosis, por ejemplo). Nuestra paciente tiene 49 años, y consulta por pérdida de peso, sarcofobia, saciedad precoz y AN florida de reciente comienzo, lo cual sugiere fuertemente la presencia de una neoplasia de estómago. Se realizó una videoendoscopia alta para descartarla, y en la misma no se observaron lesiones mucosas sospechosas, si bien se tomó biopsia de la mucosa a ciegas en varios lugares. Esta ausencia de lesiones macroscópicas no es en extremo infrecuente, ya que algunas variedades de carcinomas gástricos agresivos crecen infiltrando la pared gástrica ("*linitis plástica*") más que produciendo masas exofíticas ulceradas. Estos tumores suelen producir saciedad precoz al disminuir la distensibilidad gástrica, fenómeno también observable en la endoscopia y no fue descrito en ésta.

En el resto de las formas clínicas (que no se asocian a neoplasias), el común denominador suele ser la resistencia a la insulina. Esto explica la relación entre AN y enfermedades tales como diabetes mellitus, Síndrome de Cushing, hipotiroidismo, obesidad, hiperandrogenismo (Síndrome HAIR-AN: hyperandrogenism, insuline resistance, acanthosis nigricans), y el uso de ciertas drogas que causan hiperglicemia y resistencia a la insulina (glucocorticoides y ácido nicotínico). De qué forma la hiperinsulinemia y las neoplasias predisponen al desarrollo de AN todavía no ha sido esclarecido, pero se las ha relacionado con determinados factores de crecimiento, como el factor de crecimiento transformante alfa, por ejemplo, de origen tumoral, y otros péptidos con actividad similar-insulina.

Las determinaciones de hormonas tiroideas evidencian un patrón de hipotiroidismo subclínico: T4 libre normal con TSH elevada. Estas determinaciones fueron realizadas en una paciente enferma, por lo cual para asegurar el diagnóstico deberíamos repetir las luego de superada la convalecencia. Es interesante descartar ese diagnóstico, ya que estos pacientes pueden tener resistencia a la insulina asociada, posiblemente secundaria al sobrepeso asociado más que a la hormona tiroidea en sí. Las causas de hipotiroidismo subclínico son las mismas que las del hipotiroidismo en general: la tiroiditis autoinmune de Hashimoto, las secuelas del tratamiento de un hipertiroidismo previo (con cirugía o iodo radioactivo), el déficit de yodo en las regiones endémicas, y el hipotiroidismo franco subtratado. La historia natural del hipotiroidismo subclínico es la evolución al hipotiroidismo clínico, a razón del 4,3%

por año. En otras oportunidades, el hipotiroidismo revierte hasta un eutiroidismo, por motivos no bien conocidos. El hipotiroidismo subclínico se ha asociado con resistencia a la insulina y acantosis nigricans en diferentes publicaciones. Además, los pacientes con diabetes e hipotiroidismo subclínico tienen mayor grado de nefropatía diabética. Dada la posibilidad de progresión de la enfermedad, la reversibilidad de los síntomas con el reemplazo hormonal y el riesgo cardiovascular aumentado que posee esta población, es conveniente realizar el tratamiento hormonal sustitutivo cuando los valores de TSH sean mayores a $10\mu\text{U/l}$.

La misma consideración hay que tener con respecto a las determinaciones de glicemia, ya que en dos oportunidades fueron mayores a 126 mg/dl en ayunas. Con esos niveles de glicemia en ayunas en un control de salud tendríamos el diagnóstico de diabetes, la cual se asocia a través de la resistencia a la insulina a la acantosis Nigricans "benigna". Sería conveniente obtener una determinación de hemoglobina glicosilada y repetir las glicemias de ayuno fuera de esta internación.

Entre los motivos de consulta encontramos también artralgiás (y posiblemente artritis), generalizadas, a predominio de hombros y muñecas, acompañadas de debilidad en cinturas escapular, fiebre, cefalea de reciente comienzo y velocidad de eritrosedimentación muy elevada ($>100\text{ mm/1h}$). También presenta anticuerpos antinucleares y factor reumatoideo a títulos bajos. Estos hallazgos nos remiten a pensar en alguna afectación reumatológica, si bien el cuadro no reúne criterios diagnósticos de manera definida para alguna de ellas. En estas ocasiones se habla de enfermedades del tejido conectivo indiferenciadas (o no clasificables). Suelen presentarse generalmente en 4 escenarios diferentes:

- 1- Fenómeno de Raynaud temprano aislado
- 2- Poliartrosis inflamatoria temprana/indiferenciada (sin criterios definidos de Artritis Reumatoide)
- 3- Erupción cutánea inespecífica, que asemeja a los hallazgos cutáneos de alguna enfermedad reumática
- 4- Pacientes con múltiples manifestaciones clínicas o alteraciones serológicas, sin reunir criterios diagnósticos

Nuestra paciente podría incluirse en el segundo grupo. Se ha demostrado que un 20 % de estos pacientes evolucionará a Artritis Reumatoide definida, un 10% lo hará a otra enfermedad del tejido conectivo y un 10% agregará síntomas y signos pero persistirá inclasificable. El resto presentará remisión. Es interesante identificar quiénes progresarán a AR, para instaurar tratamiento agresivo temprano y evitar deformidades e incapacidad. En distintas series, la positividad del factor reumatoide (FR), un número elevado de articulaciones involucradas y valores altos de VES se asociaron con mayor riesgo de progresión

hacia AR. El FR en este caso se encuentra positivo en títulos bajos de $1/20$ por técnica de látex y negativo por técnica de Rose-Ragan. Son valores bajos, quizás sin demasiada relevancia clínica en el contexto de este cuadro. Hay que recordar que FR positivo a títulos bajos también se encuentra en población sana mayor de 60 años, en cuadros infecciosos (endocarditis infecciosa, hepatitis B o C, tuberculosis, sífilis), sarcoidosis o neoplasias (leucemias y carcinoma de colon).

Otra afectación a tener en cuenta es la polimialgia reumática (PMR), que afecta a personas mayores de 50 años, y produce dolor y rigidez matinal en los hombros, caderas, dorso y hombros de manera subaguda o crónica. A veces puede encontrarse fatiga, pérdida de peso y fiebre, si bien estos síntomas son más frecuentes en aquellos pacientes con arteritis de células gigantes asociada (un 15% del total). Nuestra paciente presenta cefalea, pero no claudicación mandibular. Los síntomas de PMR son usualmente simétricos, y dificultan o impiden las actividades cotidianas. Puede encontrarse sinovitis de pequeñas articulaciones al examen físico, y dolor a la palpación de la cintura escapular, más por sinovitis subyacente que por compromiso muscular. En el laboratorio, la VES típicamente es mayor a 40 mm/h . Los exámenes complementarios de imágenes no son necesarios para el diagnóstico, que debe cumplir con estos criterios:

- 1- Edad mayor a 50 años
- 2- Dolor y rigidez matinal (de más de 30 minutos) durante al menos un mes, que involucre al menos dos de las tres áreas siguientes: hombros, caderas, dorso/cuello.
- 3- VES $> 40\text{ mm/h}$

Algunos autores añaden como criterio diagnóstico adicional la respuesta de cuadro a corticoides. La presencia de otras enfermedades que puedan explicar el cuadro excluye el diagnóstico. Los diagnósticos diferenciales incluyen:

- Artritis reumatoide (AR): afecta predominantemente pequeñas articulaciones de manos y pies en forma simétrica, y no responde a dosis bajas de corticoides de la forma en que lo hace la PMR. Nuestra paciente no reúne los criterios necesarios para AR.
- Polimiositis/Dermatomiositis: produce debilidad en ambas cinturas más que dolor, y las enzimas musculares suelen estar elevadas en un 90% de los casos. La electromiografía y biopsia confirman el diagnóstico. Las lesiones cutáneas además, son diferentes.
- Fibromialgia: son pacientes menores de 50 años, con dolores musculoesqueléticos difusos, sin síntomas constitucionales, examen físico normal y VES normal.
- Neoplasias: ciertas neoplasias pueden provocar cuadros similares a PMR. Se han descripto casos de poliartrosis (símil PMR) y

fascitis palmar paraneoplásicas. Suelen ser cuadros de inicio rápido, asimétricos, en pacientes mayores. Estos pacientes no responden al tratamiento con corticoides, pero si al tratamiento de su neoplasia.

La paciente presenta también disnea y un estado ácido-base que muestra una oxemia de 70 mmHg, sin signos de afectación respiratoria, excepto por un refuerzo de trama sutil en la radiografía de tórax, son numerosas las patologías reumatológicas asociadas a enfermedad intersticial pulmonar. Sería interesante obtener imágenes de TC de tórax de alta resolución para completa mejor el estudio del aparato respiratorio.

Para finalizar, considero que la paciente presenta múltiples manifestaciones de enfermedad, los cuales difícilmente puedan ser explicados por una misma enfermedad. La teoría unicista en este caso resulta insuficiente. Presenta acantosis nigricans con las características clásicas de la de tipo paraneoplásica (si bien existen posiblemente factores no malignos asociados como diabetes y/o hipotiroidismo subclínico). Resulta prioritario **descartar las posibles neoplasias asociadas**, fundamentalmente la gástrica. El estudio inicial fue la VEDA, y de ser negativa el paso siguiente sería realizar una TC de tórax, abdomen y pelvis, para descartar neoplasias intraabdominales y el cáncer de pulmón. Una colonoscopia sería también apropiada si estos estudios siguen siendo negativos. Por último, una TC de cráneo, cavum y senos paranasales podrían ayudar a descartar algún tipo infrecuente de cáncer. Una biopsia de las distintas lesiones cutáneas también sería apropiada. El cuadro reumatológico no es resumible dentro de ninguna de las enfermedades, por lo que sería apropiado observar la evolución de cerca. Podría también tratarse de una expresión paraneoplásica. Solo si los síntomas son incapacitantes, y después de haber agotado todos los esfuerzos por encontrar la neoplasia, deberíamos considerar la posibilidad de utilizar glucocorticoides en este cuadro sin diagnóstico. El estudio de la tiroides debería completarse con la determinación de Acs. Anti-peroxidasa y Anti-tiroglobulina y nuevas determinaciones de TSH y T4 en unas semanas. Igualmente deberíamos proceder con las glicemias y la posibilidad de diabetes. A medida que los resultados de los exámenes complementarios se vayan obteniendo, nuevas interpretaciones seguramente se podrán realizar acerca de este cuadro tan proteiforme.

Bibliografía:

1. Schwartz R. Acanthosis nigricans. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 1-19.
2. Rigel D, Jacobs M. Malignant acanthosis nigricans: a review. J Dermatol Surg Oncol 1980 Nov;6(11):923-7
3. Rogers D. Acanthosis nigricans. Semin Dermatol 1991 Sep;10(3):160-3
4. K. Patrick Ober . Acanthosis Nigricans and Insulin Resistance Associated With Hypothyroidism. Arch Dermatol. 1985;121(2):229-231.
5. Kuroki R, Sadamoto Y, Imamura M et al. Acanthosis nigricans with Severe Obesity, Insulin Resistance and Hypothyroidism: Improvement by Diet Control. Dermatology 1999;198:164-166
6. Dessein P, Joffe B, Stanwix A. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis. Thyroid. 2004 Jun; 14(6):443-6.
7. Maratou E, Hadjidakis D, Kollias A et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. European Journal of Endocrinology 2009; 160:785.
8. Alarcon G; Willkens R; Ward J et al. Early undifferentiated connective tissue disease. IV. Musculoskeletal manifestations in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of patients with well-established connective tissue diseases: follow-up analyses in patients with unexplained polyarthritis and patients with rheumatoid arthritis at baseline. Arthritis Rheum 1996; 39:403-14.
9. Brooks R, McGee S. Diagnostic dilemmas in polymyalgia rheumatica. Arch Intern Med 1997; 157(2):162-8.
10. Haga H, Eide G, Brun J, Johansen A, Langmark F. Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. J Rheumatol 1993; 20(8):1335-9.