

ARCHIVOS

de la Facultad de

MEDICINA

de Zaragoza

Volumen 50

Núm. 1

Marzo 2010



Original

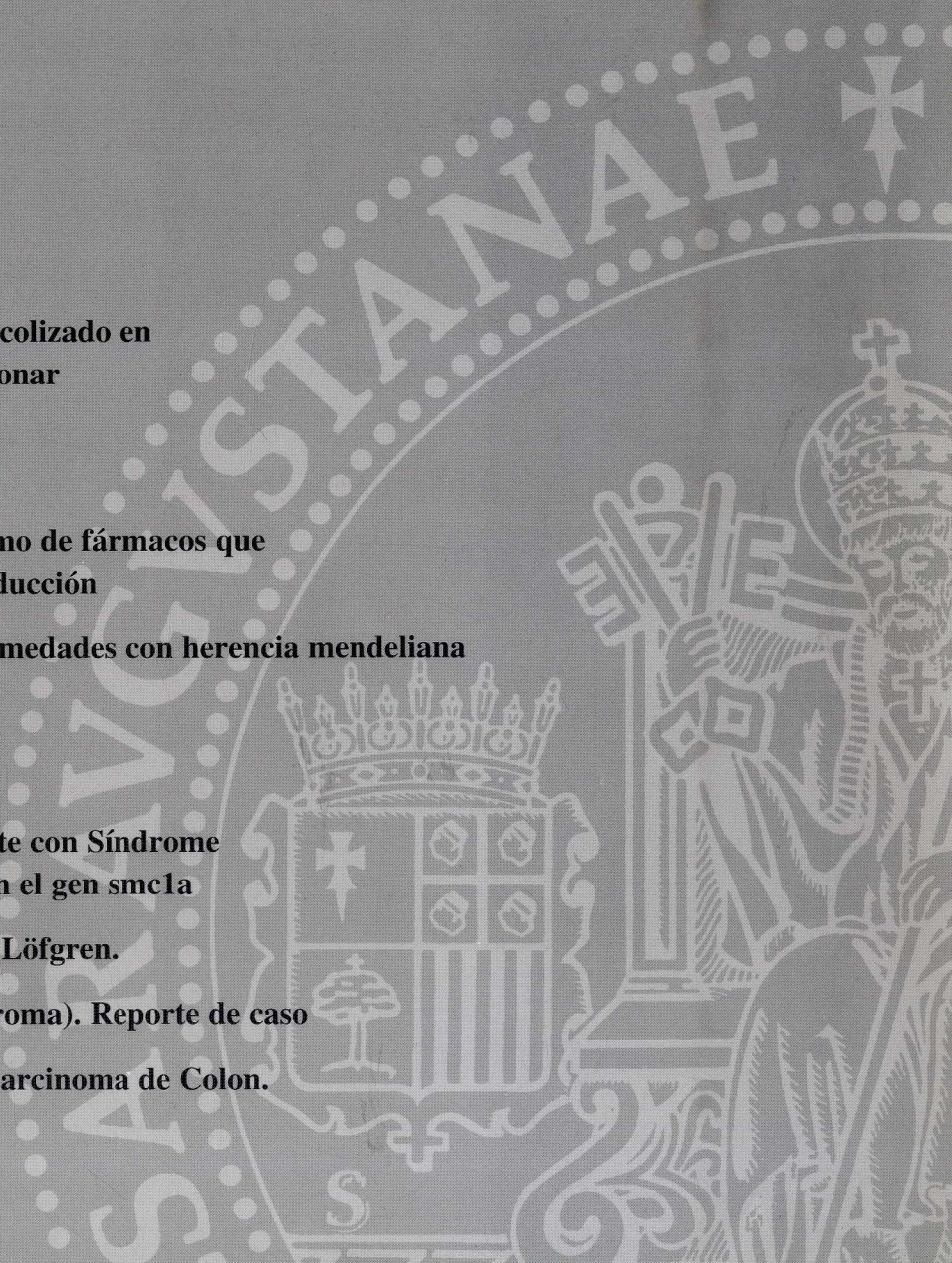
- **Importancia de un estudio protocolizado en pacientes con hipertensión pulmonar**

Revisión

- **Riesgos adquiridos por el consumo de fármacos que disminuyen la capacidad de conducción**
- **Asesoramiento genético en enfermedades con herencia mendeliana**
- **Mutaciones de Splicing**

Caso Clínico

- **Complejo Sandifer en un paciente con Síndrome Cornelia de Lange y mutación en el gen *smc1a***
- **Sarcoidosis aguda. Síndrome de Löfgren.**
- **Sarcoma granulocítico óseo (cloroma). Reporte de caso**
- **Síndrome de Sweet asociado a Carcinoma de Colon.**



DIRECTORA

Begoña Martínez Jarreta

SECRETARIA

Milagros Bernal Pérez

COMITE EDITORIAL

Arturo Vera Gil

Fco. José Carapeto Márquez de Prado
José Miguel Morales Asín
Enrique Martínez Ballarín
Jorge Albareda Albareda
Jesús Escanero Marcén
Fco. Javier Suárez Pinilla
Ignacio Querol Nasarre
Adjuntos al Decano para Estudiantes

Por el Ilustre Colegio de Médicos

Miguel Ángel Lechuga Monge

Vicepresidente del Ilustre Colegio de Médicos de Zaragoza

CONSEJO DE REDACCIÓN

Emilio Abecia Martínez
María Dolores Abós Olivares
Carlos Aíbar Remón
Julia Aísa Fernández
Octavio Alda Torrubia
Juan Antonio Amiguet García
María Jesús Azanza Ruiz
Félix Barrao Comps
Máximo Bartolomé Rodríguez
Carlos Baselga Asensio
Luisa Bernad Pérez
María Milagros Bernal Pérez
Julia Blasco Oquendo
José Bueno Gómez
Manuel Bueno Sánchez
Fco. J. Carapeto Márquez de Prado
Yolanda Casalod Lozano
Francisco Javier Castillo García
Jesús Cebollada Muro
Pedro Cía Gómez
Antonio Clavel Parilla
Francisco Conget López
Javier Deus Fombellida
Fernando Dolado Arnal

Jesús Fernando Escanero Marcén
Asunción Escolar Castellón
Juan de Dios Escolar Castellón
Ernesto Fabre González
Ignacio Ferreira Montero
Jesús M^a Garragori Otero
Felicito García-Alvarez Alvarez
Ana Isabel García Felipe
Juan Carlos Giménez Morales
Armando Giner Soria
Virginia Gómez Aracil
Luis Ignacio Gómez López
Rafael Gómez Lus
Manuel González González
Matilde Grasa Jordán
Miguel Ángel de Gregorio Ariza
Gabriel Guillén Martínez
Martín Gutiérrez Martín
Araceli Hernández Vitoria
Francisco Honrubia López
Concepción Junquera Escribano
Francisco Javier Lanuza Giménez
Jesús Lázaro Pérez
Antonio Lobo Satué

Ricardo Lozano Mantecón
Guillermo Marcos Aragües
Enrique Martínez Ballarín
Carmen Martínez Ciriano
Mariano Martínez Díez
Begoña Martínez Jarreta
Diana Martínez Tello
Tomás Martínez Terrer
Mariano Mateo Arrizabalaga
José M^a Miguelena Bobadilla
Antonio Millastre Benito
Consuelo Miqueo Miqueo
Francisco Morales Asín
Carlos Morales Blánquez
María José Morandeira García
José Luis Nieto Amada
José Luis Olivares López
Fco. J. Ortego Fernández de Retana
Daniel Palanca Martín
José María Pérez González
María Pilar Pérez Hiraldo
Juan Pie Juste
Ignacio Querol Nasarre
Feliciano Ramos Fuertes

Juan Antonio Redondo Marco
Alfonso del Río Ligorit
Luis Angel Rioja Sanz
Soledad Romero Colás
Fco. J. Romero Fernández
Emilio Rubio Calvo
María Carmen Rubio Calvo
Miguel Rubio Nacher
Ricardo Sáinz Samitier
José Carlos Salinas Payer
René Serrat Torreguitart
Antonio Sarriá Chueca
Fernando Seral Iñigo
Dolores Serrat Moré
Blanca Sinués Porta
Francisco Javier Suárez Pinilla
Miguel Angel Suárez Pinilla
Ana Torres del Puerto
Alejandro Tres Sánchez
José Gabriel Valdivia Uría
Héctor Vallés Varela
Javier Villagrasa Compaired
José Lucio Villavieja Atance
Jaime White Orozco

Publicación cuatrimestral
Copyright © Facultad de Medicina
I. S. S. N.: 0558-6291
Depósito legal: Z-44-1958

Preimpresión e impresión:
Navarro & Navarro Impresores

*Archivos de la Facultad
de Medicina de Zaragoza se*
**distribuye exclusivamente entre
los profesionales de la Medicina**

**Publicación autorizada
por el Ministerio de Sanidad,
como soporte válido
Ref. 88020-R**

ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA



SUMARIO

VOLUMEN 50, NÚMERO 1, MARZO DE 2010

ORIGINAL

Importancia de un estudio protocolizado en pacientes con hipertensión pulmonar

Raquel Ridruejo Sáez, Beatriz Puisac Uriol, María Pilar Ribate Molina, Begoña Zalba Etayo, María Arnedo Muñoz, María Concepción Gil-Rodríguez, María Esperanza Teresa Rodrigo, Pedro Serrano Aísa, Isaac Pascual Calleja, Miguel Angel Suárez Pinilla.

REVISIONES

Riesgos adquiridos por el consumo de fármacos que disminuyen la capacidad de conducción

Rodrigo Domínguez Carrasco, Paula Elduayen Eraso, Laura Lorén Guerrero, M^º José Martínez Blasco

Asesoramiento genético en enfermedades con herencia mendeliana

María Pilar Ribate Molina, Beatriz Puisac Uriol, María Concepción Gil Rodríguez, María Arnedo Muñoz¹, María Esperanza Teresa Rodrigo, Juan Pié Juste, Feliciano J. Ramos Fuentes.

Mutaciones de Splicing

Beatriz Puisac Uriol, María Concepción Gil Rodríguez, María Arnedo Muñoz, María Pilar Ribate Molina, Raquel Ridruejo Sáez, María Esperanza Teresa Rodrigo, Ángeles Pié Juste, Feliciano J. Ramos Fuentes, Juan Pié Juste.

CASO CLÍNICO

Complejo Sandifer en un paciente con Síndrome Cornelia de Lange y mutación en el gen *SMC1A*

Beatriz Puisac Uriol, María Pilar Ribate Molina, María Arnedo Muñoz, María Concepción Gil Rodríguez, Milagros Ciero Pavón, María Esperanza Teresa, Feliciano J. Ramos Fuentes, Juan Pié Juste.

Sarcoidosis aguda. Síndrome de Löfgren.

Victoria Fuentelsaz-del Barrio, Cristina Corredera-Carrión, Mariano Ara-Martín, M^º Pilar Grasa-Jordán, F.J. Carapeto.

Sarcoma granulocítico óseo (cloroma). Reporte de caso

Dr. Rafael Pila Pérez, Dr. Pedro Rosales Torres, Dr. Rafael Pila Peláez, Dr. Víctor A. Holguín Prieto, Dr. Luis F. Alzate Giraldo.

Síndrome de Sweet asociado a Carcinoma de Colon.

Victoria Fuentelsaz del Barrio, Cristina Corredera Carrión, Mariano Ara Martín, Francisco J. Carapeto.



Esta revista está subvencionada por:

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

ILUSTRE COLEGIO DE
MÉDICOS DE ZARAGOZA

ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE ZARAGOZA



S U M M A R Y

VOLUME 50, NÚMBER 1, APRIL 2010

ARTICLE

Importance of protocolized study in patients with pulmonary hypertension

Raquel Ridruejo Sáez, Beatriz Puisac Uriol, María Pilar Ribate Molina, Begoña Zalba Etayo, María Arnedo Muñoz, María Concepción Gil-Rodríguez, María Esperanza Teresa Rodrigo, Pedro Serrano Aísa, Isaac Pascual Calleja, Miguel Angel Suárez Pinilla.

REVIEW

Risks acquired by the drug consumption that diminishes the ability to drive

Rodrigo Domínguez Carrasco, Paula Elduayen Eraso, Laura Lorén Guerrero, M^a José Martínez Blasco

Genetic counseling in mendelian inherited diseases

María Pilar Ribate Molina, Beatriz Puisac Uriol, María Concepción Gil Rodríguez, María Arnedo Muñoz¹, María Esperanza Teresa Rodrigo, Juan Pié Juste, Feliciano J. Ramos Fuentes.

Splicing Mutations

Beatriz Puisac Uriol, María Concepción Gil Rodríguez, María Arnedo Muñoz, María Pilar Ribate Molina, Raquel Ridruejo Sáez, María Esperanza Teresa Rodrigo, Ángeles Pié Juste, Feliciano J. Ramos Fuentes, Juan Pié Juste.

CLINICAL CASE

Sandifer Complex in a patient with Cornelia de Lange Syndrome and mutation in the gene *SMC1A*

Beatriz Puisac Uriol, María Pilar Ribate Molina, María Arnedo Muñoz, María Concepción Gil Rodríguez, Milagros Ciero Pavón, María Esperanza Teresa, Feliciano J. Ramos Fuentes, Juan Pié Juste.

Acute Sarcoidosis. Löfgren syndrome.

Victoria Fuentelsaz-del Barrio, Cristina Corredera-Carrión, Mariano Ara-Martín, M^a Pilar Grasa-Jordán, F.J. Carapeto.

Osseus granulocytic sarcoma (chloroma). A case report

Dr. Rafael Pila Pérez, Dr. Pedro Rosales Torres, Dr. Rafael Pila Peláez, Dr. Víctor A. Holguín Prieto, Dr. Luis F. Alzate Giraldo.

Sweet's Syndrome associated with Colon Carcinoma.

Victoria Fuentelsaz del Barrio, Cristina Corredera Carrión, Mariano Ara Martín, Francisco J. Carapeto.

All correspondence regarding the journal should be addressed to:

Dra. Begoña Martínez Jarreta
University of Zaragoza
Faculty of Medicine
Zaragoza 50009. Spain
Tel. 976 76 16 65
Fax. 976 76 17 45

I. S. N.: 0558-6291
Copyright © by Facultad de Medicina
de Zaragoza

Importancia de un estudio protocolizado en pacientes con hipertensión pulmonar

Importance of protocolized study in patients with pulmonary hypertension

Raquel Ridruejo Sáez¹, Beatriz Puisac Uriol², María Pilar Ribate Molina², Begoña Zalba Etayo¹, María Arnedo Muñoz², María Concepción Gil-Rodríguez², María Esperanza Teresa Rodrigo², Pedro Serrano Aísa³, Isaac Pascual Calleja³, Miguel Angel Suárez Pinilla¹.

1. Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza.
2. Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional. Departamentos de: Farmacología y Fisiología, y Pediatría, Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.
3. Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza.

RESUMEN

La hipertensión pulmonar (HTP) es una enfermedad relativamente desconocida pero con elevada morbi-mortalidad. Presenta etiologías y comorbilidades diversas por lo que es valorada por múltiples especialidades, lo que dificulta que existan expertos en el tema y la realización de estudios sistemáticos que lleven al origen de la patología. Planteamos un estudio sistemático, siguiendo las guías de práctica clínica actuales, de pacientes menores de 75 años diagnosticados de HTP severa (PAPs >60 mmHg) mediante ecocardiografía desde enero 1995 a agosto 2007 en el área 3 del Servicio Aragonés de Salud. Recogemos 58 casos de HTP severa a los que en una primera entrevista se les atribuye un diagnóstico de sospecha en base a los datos clínicos hasta ese momento. Posteriormente se les realizan las pruebas diagnósticas recomendadas por las guías y en una segunda entrevista se informa de los resultados y se da un diagnóstico definitivo de su HTP si se ha conseguido. Se obtuvo diagnóstico final en 54 pacientes (93,1%) y no fue posible en 4 (6,9%). En 41 ocasiones (70,7%) se confirmó la sospecha inicial, mientras que en 17 casos (29,3%) el diagnóstico final fue diferente al inicial. La etiología más frecuente fue la asociada a enfermedades de corazón izquierdo sobre todo valvulopatías con el 50% de los casos.

Palabras Clave: Hipertensión pulmonar, etiología, diagnóstico, guías de práctica clínica, mutaciones *BMPR2*.

ABSTRACT

Pulmonary hypertension (PHT) is an unusual and unknown illness but with high morbi-mortality. It shown different etiology and comorbidity so its studied by many specialities, this is a reason for existing experts about this pathology and a lot of complementary test for doing a correct diagnosis. We suggest a systematic study, following the actual practical clinical guidelines, about patients less than 75 years old with severe PHT (PBPS >60 mmHg) with echocardiography from January 1995 through august 2007 in area 3 of Aragon Health Service. We compiled 58 cases of severe PHT with suspected diagnosis based only in clinical details. Later we realize tests recommended in guidelines and in a second interview we report the results and give them a definitive diagnosis if we would have achieved it. In 54 patients we had a final diagnosis (93.1%) and it wasn't possible in 4 (6.9%). In 42 cases (70.7%) was confirmed the initial suspect, but in 17 patients (29.3%) the final diagnosis was different than the initial. The more frequent etiology was PHT associated to left heart illness, mainly valve disease in 50% of them.

Key Words: Pulmonary hypertension, etiology, diagnosis, practical clinical guidelines, *BMPR2* mutations.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HTP) es el estado de la Circulación Pulmonar producido por "ciertas enfermedades" que originan un aumento del tono vasomotor, y de la Resistencia Vascular Pulmonar, y dan lugar a una elevación de la Presión sistólica en Arteria Pulmonar (PAPs) >35 mm Hg o de la Presión media de Arteria Pulmonar >25 mmHg en reposo o >30 mmHg en situación de esfuerzo¹.

Se trata de una patología poco conocida, con reducida incidencia y prevalencia en la población, pero de mal pronóstico en términos de calidad de vida y morbimortalidad².

Su etiología es muy diversa, así como la patología acompañante, por lo que estos pacientes son llevados por distintos especialistas: internistas, cardiólogos, neumólogos, reumatólogos, especialistas en enfermedades infecciosas, etc, lo que dificulta que existan profesionales realmente expertos y entrenados en el manejo de estos pacientes, así como la realización de un estudio diagnóstico sistemático, que lleve al origen de la patología.

Por todo ello nos planteamos realizar un estudio diagnóstico etiológico sistemático, según las guías de práctica clínica aceptadas internacionalmente³⁻⁵, de todos los pacientes menores de 75 años diagnosticados de hipertensión arterial pulmonar severa (PAPs > 60mmHg) mediante ecocardiografía en nuestro medio. Así como evaluar el rendimiento en la práctica clínica habitual de dicho estudio, en términos de porcentaje de pacientes con diagnóstico etiológico demostrado respecto a la sospecha inicial.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron todos aquellos pacientes con PAPs estimada en ecocardiografía >60 mmHg (elegimos este umbral, por considerar que cifras inferiores podrían ser fruto de la variabilidad individual en la realización de la ecocardiografía e inducir a error. Así pues un punto de corte relativamente elevado nos minimiza el número de falsos positivos). De ellos se seleccionaron los que a fecha de 1 de junio de 2006 continuaban vivos, con una edad inferior a 75 años, y tras entrevista telefónica aceptaban ser incluidos en nuestro estudio. Asimismo, se incluyeron los pacientes que se fueron diagnosticando hasta enero de 2008.

Se trata de un estudio de cohortes descriptivo y longitudinal prospectivo con recogida de los datos iniciales retrospectiva.

A partir del 1 de junio de 2006, se iniciaron las entrevistas clínicas. En dicha entrevista se recopilaban datos clínicos actualizados del paciente, se explicaban los objetivos del estudio, las distintas pruebas a realizar y se obtenía consentimiento informado de las mismas. Asimismo se establecía un diagnóstico de sospecha etiológica de la HTP en base a los datos existentes hasta ese momento o según la orientación expresada en su historia clínica. Las pruebas se detallan a continuación: 1) *Electrocardiograma*; 2) *Radiografía de tórax*; 3) *Análítica completa*: hemograma, bioquímica, coagulación, serologías virales, auto-anticuerpos y gasometría arterial; 4) *Estudio Genético*: Se estudiaron mutaciones en el gen que codifica la proteína BMPR2 en el brazo corto del cromosoma 2q 31-32, que son las que con más frecuencia se han asociado a HTP. Dicho gen está compuesto por 13 exones, en el que se han descrito hasta 144 mutaciones diferentes⁶. En este estudio se analizaron los 13 exones, utilizando las muestras de pacientes con HTP idiopática o familiar. No se analizaron las muestras de otras etiologías ni mutaciones en otros genes por el excesivo coste económico, unido a la baja probabilidad de encontrar mutaciones que, según distintos estudios, muestran el resto de causas de HTP⁷. 5) *Función respiratoria con estudio de difusión de CO (DLCO) y test broncodilatador*; 6) *TAC torácico*; 7) *Gammagrafía de ventilación-perfusión*; 8) *Cateterismo de cavidades derechas, test de vasorreactividad, doppler de extremidades inferiores, arteriografía,*

ecografía abdominal y otras pruebas cuando se consideraron necesarias.

Las diferentes pruebas se realizaron con los equipos disponibles y según los protocolos del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. .

Tras un periodo no inferior a 4 meses, en los que se llevaron a cabo las pruebas previstas, se realizó una nueva entrevista, en la que se informo de los resultados y se dio, si era posible, un diagnóstico etiológico definitivo, valorando si coincidía o no con el de sospecha.

El seguimiento terminaba cuando el paciente completaba el estudio, fallecía, o bien cuando se negaba a continuar ya fuera telefónicamente o por incomparecencia.

Los datos se analizaron mediante el programa estadístico SPSS 11.5. Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$. Los datos categóricos fueron analizados con el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, según fuera lo más adecuado. Si las variables cumplían las condiciones de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov y test de Shapiro-Wilks) y homocedasticidad (igualdad de varianzas, usando test de Levene), se usó el test de la t de Student para comparación de medias, y si no fue así, se usó la U de Mann-Whitney. Entre variables cuantitativas se usó el análisis de correlación de Pearson.

RESULTADOS

De un total de 63 pacientes, recogidos según los criterios establecidos, se excluyeron 5 pacientes, 3 por no desear participar en el estudio y 2 por

tener dificultades para desplazarse al hospital. Finalmente, participaron en nuestro estudio 58 pacientes, 32 mujeres (55,2%) y 26 varones (44,8%) con edad media de 63,88+11,88 años. El 75,9% de los pacientes tenía más de 60 años. Los antecedentes patológicos se detallan en la tabla 1.

En la primera visita presentaban clínica de insuficiencia cardiaca (IC) el 82,8% de los pacientes (n=48). De ellos el 56,9% (n=33) con IC derecha y el 81% (n=47) IC izquierda. Según la clasificación funcional NYHA para la disnea, el 17% (n=10) se encontraba en clase I, el 36% (n=21) en clase II, el 31% (n=18) en clase III y el 16% (n=9) en clase IV. La clínica de IC derecha se asoció de forma significativa con cifras más elevadas de PAP (p 0,037) y con mayor frecuencia de muerte (p 0,032).

El paciente era seguido habitualmente por el Servicio de Cardiología en el 69% de los casos (n=40), por el de Neumología en el 13,8% (n=8), por el de Medicina Interna en el 12,1% (n=7) y por otros en el 5,2% (n=3).

En la primera entrevista, tras una revisión exhaustiva previa de su historia clínica, existía una etiología posible o confirmada de su HTP en el 93,1% (n=54). En la tabla 3 se muestran las etiologías resultantes siguiendo la clasificación clínica de Venecia para HTP².

A continuación se exponen los resultados de cada una de las pruebas realizadas:

- *Electrocardiograma*: El 50% (n=29) de los pacientes estaba en ritmo sinusal en el inicio del estudio,

TABLA 1: ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

HTA	56,9% (33)
Diabetes mellitus	22,4% (13)
Tabaquismo	Activo 1,7% (1) Exfumador 27,6% (16)
Valvulopatía no ligera	70,7% (41)
Portador prótesis valvular	25,9% (15)
Otras cardiopatías	8,6% (5): 3 MCD; 1MCH; 1 shunt i-d
Antecedentes neumológicos	EPOC 8,6% (5) EPI 10,3% (6) SAOS 5,2% (3) TEP 6,9% (4)
Enfermedad tejido conectivo	3,4% (2) lupus y enf Takayasu
Cirrosis	6,9% (4)
Enfermedad tiroidea	15,51% (9) 8 hipotiroidismo y 1 hipertiroidismo

1- Según los criterios establecidos por la Sociedad Europea de Cardiología¹⁰. 2- MCD: miocardiopatía dilatada; MCH: miocardiopatía hipertrofica; shunt izquierda-derecha; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; SAOS: síndrome de apnea sueño; TEP: tromboembolismo pulmonar.

aunque un 53,4% (n=31) había presentado fibrilación auricular en alguna ocasión. La hipertrofia ventricular derecha y las alteraciones en la repolarización de precordiales derechas se asociaban a mayores valores de PAPs (p 0,018 y p 0,032 respectivamente).

- **Radiografía de tórax:** el hallazgo más frecuente fue el engrosamiento de las ramas pulmonares principales, presente en el 90% de los casos.
- **Análítica:** (tabla 2). En las determinaciones de hormonas tiroideas, se observó alteración no conocida en los niveles de TSH en 3 pacientes (2 eran hipotiroidismo subclínico y uno hipertiroidismo secundario a un gran bocio multinodular intratorácico).
- **Estudio genético:** 41 pacientes (70,7%) accedieron a realizarse estudio genético. Finalmente sólo se realizó el estudio de las mutaciones en el gen *BMPR2* en los pacientes que fueron diagnosticados tras nuestro estudio como etiología idiopática (7 pacientes), familiar (1 paciente), otro paciente inicialmente catalogado como idiopática pero que resultó ser una disección de la arteria pulmonar y otro en el que su patología valvular no explicaba su HTP. En los 10 pacientes estudiados genéticamente no se detectaron mutaciones en ninguno de los 13 exones que forman el gen *BMPR2*. Sin embargo, si se hallaron polimorfismos conocidos que no han sido asociados con la enfermedad. En el paciente N° 10 se encontró el polimorfismo exónico en heterocigosis c. 2811G>A, R937R 8 y en el paciente N° 8 se encontró un polimorfismo intrónico también en heterocigosis c.529+64C>T 9.
- **Ecocardiograma:** Se realizó a todos los pacientes en un periodo no superior a 6 meses antes o después de incluirlos en el estudio. El número medio de ecocardiogramas realizados por paciente a lo largo de su evolución fue de 4,36+2,43 (tabla 2).
- **TAC torácico:** Se realizó en el 81% de los pacientes (n=47), (tabla 2). Los hallazgos denominados como, otros, incluyen nódulos pulmonares, bocio intratorácico, un caso de disección de arteria pulmonar y distintos signos de insuficiencia cardiaca.

TABLA 2: RESULTADOS DE ALGUNAS PRUEBAS REALIZADAS EN EL ESTUDIO DE HTP.

ANALÍTICA (N=58)	
- Anemia (Hb<12g/dl)	20,7% (n=12)
- Hiperuricemia (ácido úrico>5,7 mg/dl)	37 (68,5%)
- Serologías	VIH 1; VHC 4; VHA 1
- Insuficiencia renal (creatinina>1,1 mg/dl)	29,8% (n=17)
- Autoanticuerpos	Ac antitiroglobulina 27,6% (n=13) Ac tir. Microsomal 17% (n=8) ANA 10,6%(n=5) C-ANCA, P-ANCA, ENA, Ac contra DNA bicatenario, Ac contra histonas 1 caso cada uno (2,1%)
ECOCARDIOGRAMA (N=58)	
- PAP sistólica (mmHg)	63,6+20,46
- PAP sistólica más alta de todas los ecocardiogramas (mmHg)	75,2+19,28
- Diámetro telediastólico del ventrículo derecho (mm)	32,2+5,93
- Tiempo de aceleración pulmonar	74+27,94
- Fracción eyección (%)	56
TAC TORÁCICO (N=47)	
- Normal	41% (n=19)
- Enf intersticial	13%(n=6)
- TEP	6%(n=3)
- Enfisema	6%(n=3)
- Otros	34% (n=16)
FUNCIÓN RESPIRATORIA	
- Patrones Ventilatorios:	
- normal	31,6% (12)
- restrictivo	42,1%(16)
- obstructivo	5,3% (2)
- mixto	21,4% (8)
- Prueba Broncodilatadora (n=36)	
- positiva	12 (33,3%)
- negativa	24 (66,7%)
-DLCO (%) (n=30)	64,4+21,91
DATOS HEMODINÁMICOS	
- PAD (mmHg) (n=29)	9,4 + 5,94
- PAP sist (mmHg) (n=31)	66,5 + 22,5
- PAP media(mmHg) (n=31)	42,1 + 12,81
- PAP enclavada (mmHg) (n=31)	23,3 + 9,47
- IC (L/min/m2) (n=24)	2,4 + 0,86
- IRVP (U W) (n=6)	11,27 + 5,86

- **Gammagrafía de ventilación/perfusión (V/Q)** y otras pruebas relacionadas con la enfermedad tromboembólica: Se realizó gammagrafía (V/Q) en el 56,9% de los pacientes (n=33). De ellos se detectó probabilidad medio/alta de TEP en el 27,3% (n=9), de los cuales se confirmó TEP en 5 ocasiones mediante TAC y/o arteriografía pulmonar. El Doppler de EEII fue realizado en 4 ocasiones (6,9%), con hallazgo de trombosis en 2 casos y fue necesaria la realización de arteriografía pulmonar en 4 ocasiones (6,9%), en 2 de ellas se

confirmó el diagnóstico de TEP y en las otras 2 ayudó a descartarlo.

- **Estudio de función respiratoria con DLCO y test broncodilatador:** Se realizó estudio de función respiratoria en 38 casos (65,5%). De los 20 pacientes restantes (34,5%), 8 no accedieron a su realización, 7 no se presentaron a la cita y 5 no se encontraban en buenas condiciones físicas para realizar la prueba. La capacidad de difusión de CO (DLCO) fue valorada en 30 ocasiones (51,7%), de ellas en el 83,3%

(n=25) de los casos fue inferior al 80% del valor predicho y en un 26,7% (n=8) fue inferior al 50%.

- *Cateterismo de cavidades derechas y test de vasorreactividad*: Se realizó estudio hemodinámico cardiaco en el 82,8% de los pacientes (n=48). La mayoría fueron realizados en el contexto de valoración valvular y/o coronaria y pocos para estudio específico de HTP, de ahí el bajo número de test de vasorreactividad (se realizó en 7 ocasiones (14,6%), de ellas solo en dos el test resultó positivo (28,6%)). La distribución de las variables hemodinámicas se muestra en la tabla 2. La PAPs fue de media 63,64+20,45 medida por ecocardiograma y de 66,5+22,5 en estudio hemodinámico. La

correlación entre ambas variables fue de 0,476 (p=0,008).

Tras un periodo de seguimiento variable (tiempo medio entre las dos visitas 5,1+4,4 meses), en el que se realizaron las distintas pruebas, se citó de nuevo a los pacientes para informarles del resultado de los estudios y del origen de su HTP cuando se llegó al diagnóstico de la misma (tabla 3).

Se obtuvo un diagnóstico final en 54 pacientes (93,1%) y no fue posible en 4 ocasiones (6,9%), 3 de ellos porque no quisieron continuar el estudio, por lo que no se completaron las pruebas y, en una ocasión, por fallecimiento del paciente. En 41 ocasiones (70,7%) se confirmó la sospecha diagnóstica inicial, mientras

que en 17 casos (29,3%) el diagnóstico final fue diferente al inicial.

La etiología de HTP asociada a enfermedades de corazón izquierdo y especialmente la valvular fue la más frecuente, con la mitad de los casos. De ellos presentaban valvulopatía mitral no ligera 20 pacientes (69%), 18 ya conocidos y 2 diagnosticados durante nuestro estudio (estenosis mitral 5 (25%), insuficiencia mitral 11 (55%) y doble lesión mitral en 4 (20%).

Los 9 (31%) pacientes restantes presentaban valvulopatía mitro-aórtica, con predominio de estenosis aórtica en 3 (33,3%), y, en el resto, ambas válvulas se encontraban afectadas de forma similar.

15 pacientes (25,86%) eran portadores de prótesis en la primera entrevista. Durante el estudio se intervinieron 5 pacientes, lo que supone un porcentaje final de 34,5% de pacientes intervenidos por patología valvular.

No se observó que ninguna etiología presentara cifras significativamente más altas de PAP.

Aunque se ha atribuido un diagnóstico final único a los pacientes para poder clasificarlos correctamente, hemos encontrado en nuestro estudio 10 pacientes (17,2%) en los que el origen de su HTP es mixto, atribuyendo a la que consideramos causa principal el diagnóstico final.

DISCUSIÓN

En la literatura, la inmensa mayoría de los trabajos relacionados con el tema que nos ocupa se han desarrollado en el ámbito de la hipertensión pulmonar idiopática y familiar¹⁰⁻¹¹ y algunos, como el registro francés¹², el PHC¹³ y el estudio CAMPHOR¹⁴ han ampliado estas causas a las incluidas en el grupo I de la clasificación de Venecia o a una mezcla de varias¹⁵. Es por tanto evidente la escasez de estudios poblacionales que traten la hipertensión pulmonar con todas sus posibles etiologías. Además dichos estudios presentan diferentes criterios de inclusión lo que dificulta su comparación. En la tabla 4 se muestran los estudios más relevantes con las etiologías incluidas en ellos.

Tras realizar las pruebas recomendadas por las guías de práctica clínica, en pacientes en los que se detectaba HTP, en 41 ocasiones (70,7%) se confirmó la sospecha diagnóstica inicial, mientras que en 17 casos (29,3%) el diagnóstico

TABLA 3: RESULTADOS SOSPECHA INICIAL-DIAGNÓSTICO FINAL SEGÚN CLASIFICACIÓN DE VENECIA

1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR.		
1.1. Idiopática.	3 (5,2%)	7(12,1%)
1.2. Familiar	1 (1,7%)	1 (1,7%)
1.3. Asociada a:		
Enfermedad del tejido conectivo.	2(3,4%)	2(3,4%)
Cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos.	1(1,7%)	
Hipertensión portal	3(5,2%)	(3,4%)
Infección por VIH	1(1,7%)	(1,7%)
Fármacos y toxinas.		
Otros (enf. tiroides, enf. depósito de glucógeno, enf. de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, enf. mieloproliferativa, esplenectomía		1(1,7%)
1.4. Asociada con afección venosa o capilar significativa		
Enfermedad venooclusiva pulmonar.		
Hemangiomas capilar pulmonar.		
1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.		
2. HTP ASOCIADA CON ENFERMEADES DEL CORAZÓN IZQUIERDO.		
2.1. Enfermedad de la aurícula o ventrículo izquierdos.	3(5,2%)	(5,2%)
2.2. Enfermedad de válvulas del corazón izquierdo.	35(60,4%)	29(50%)
3. HTP ASOCIADA A ENFERMEADES RESPIRATORIAS PULMONARES Y/O HIPOXIA.		
3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	1(1,7%)	
3.2. Enfermedad del intersticio pulmonar.	1(1,7%)	3(5,2%)
3.3. Apnea del sueño.		
3.4. Enfermedad de hipoventilación alveolar.	1(1,7%)	1(1,7%)
3.5. Exposición crónica a altitudes elevadas.		
3.6. Anormalidades del desarrollo.		
4. HTP DEBIDA A ENFERMEDAD TROMBÓTICA Y/O EMBÓLICA CRÓNICA.		
4.1. Obstrucción tromboembólica de art. pulmonares proximales.	4(6,9%)	2(3,4%)
4.2. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales.		
4.3. Embolia pulmonar no trombótica (tumor, parásitos, material extraño)		
5. MISCELÁNEA.		
Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de los vasos pulmonares (adenopatía, tumor, mediastinitis fibrosa)		1(1,7%)

TABLA 4: ETIOLOGÍAS RECOGIDAS EN LOS DISTINTOS ESTUDIOS DE HTP

	HCU Lozano Blesa (Ridruejo)N=58	REGISTRO FRANCES (Humbert et al) N=674	REGISTRO CHILE (Zagolin et al) N=29	REGISTRO NIH (Rich et al) N=187	REGISTRO PHC (Thenappan et al) N=578	CAMPHOR (Gomberg-Maitland N=147
IDIOPÁTICA	12,1% (7)	39,2% (264)	37,93% (11)	93,6% (175)	44% (254)	55% (81)
FAMILIAR	1,7% (1)	3,9% (26)		6,4% (12)	4% (23)	
ASOC. A ETC	3,4% (2)	15,3% (103)	24,13% (7)		30% (173)	26% (38)
ENF. CARD. CONG.	1,7% (1)	11,3% (76)	31,04% (9)		11% (64)	12% (17)
HT. PORTOPULMONAR	3,4% (2)	10,4% (70)			7% (40)	7% (40)
ANOREXÍGENOS	0	9,5% (64)			3% (17)	4% (6)
V.I.H.	1,7% (1)	6,2% (42)			1% (6)	1% (1)
ENF. TIROIDES	1,7% (1)					
ENF. CORAZON IZQ - A ó V - VALVULAS	5,2% (3) 50%(29)					
ENF. RESPIRATORIAS/HIPOXIA EPOC ENF INTERSTICIAL HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR	1,7% (1) 5,2% (3) 1,7% (1)					
ENF TROMBOTICA Y/O EMBÓLICA	3,4% (2)		6,89% (2)			
MISCELÁNEA	1,7% (1)					
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	PAP sistólica>60 mmHg en ecocardiograma	PAPm> 25mmHg o> 30 mnHg en reposo en cateterismo dcho. Sólo incluye HTP idiopática y familiar Excluye el resto	PAP m>25 mmHg en reposo PCP< 15 en cateterismo dcho. Se excluyen pacientes con patología pulmonar severa (FEV1<60%; CVF<60%) y enfermedad cardiaca no congénita.	PAPm> 25mmHg en reposo o > 30 mmHg en ejercicio en cateterismo dcho en ausencia de enfermedad parenquimatosa pulmonar o cardiaca izquierda	PAPm> 25mmHg en reposo o > 30 mnHg en ejercicio en cateterismo dcho en pacientes del grupo I de HTP. Se excluyen pacientes con PAP enclavada>15mmHg, enf. Pulmonar (FEV1/ CVF<70%), enf. intersticial yTEP	Etiologías del grupo I de Organización Mundial de la Salud

final fue diferente al inicial. Esto apoya la necesidad de seguir dichos criterios para un mejor enfoque del paciente, tanto desde el punto de vista clínico como terapéutico.

En algunos casos el cambio de etiología supuso un cambio de tratamiento e incluso la curación o mejora de su patología como puede ser el caso del hipertiroidismo o el recambio valvular. También en otras ocasiones supone la posibilidad de descartar o minimizar alguna causa que se creía principal, especialmente en el caso de algunos enfermos con etiología de sospecha valvular, que tras la realización del cateterismo derecho, demostraron una menor influencia de la alteración valvular en la génesis de su HTP.

Sin embargo, aunque hemos encontrado un número importante de pacientes con varias causas (17%) que, en distinta medida, pueden afectar al aumento de su presión pulmonar, no hemos hallado

otros estudios que describan ese hecho. Suponemos que esta falta de literatura al respecto pueda estar relacionada con las etiologías que se recogen en nuestro estudio y no en otros, especialmente cardiopatías izquierdas y enfermedades pulmonares que muchas veces se encuentran relacionadas entre sí y en ocasiones suponen criterios de exclusión de otros estudios de HTP¹⁰⁻¹³.

En otros grupos de estudio los casos con patología valvular izquierda no congénita, que en nuestro trabajo suponen la mitad de los pacientes, no son tenidos en cuenta. Sin embargo, la enfermedad cardiaca izquierda es la causa más frecuente de HTP, ya que está presente en el 30-40% de los pacientes con cardiopatía izquierda^{4,16}. Esto supone cambios en las determinaciones hemodinámicas especialmente la presión pulmonar enclavada, elevada generalmente en este tipo de pacientes. También se modifica la edad media, ya

que las valvulopatías son más frecuentes en edades avanzadas.

Los pacientes con enfermedad respiratoria importante también son excluidos habitualmente de los estudios de HTP, lo cual puede influir, en nuestra opinión, en la verdadera prevalencia de la enfermedad, al igual que la exclusión de las enfermedades del corazón izquierdo.

El número de pacientes con HTP asociada a infección de VIH es bajo comparado con otras series^{12,13}, lo cual pone de manifiesto la posible infravaloración de la HTP en pacientes VIH. Por otra parte estos pacientes presentan comorbilidades que pueden pesar más en la clínica y que muchas veces frenan el estudio y la derivación a centros de referencia de HTP.

También presentamos una frecuencia menor de pacientes con enfermedades cardíacas congénitas, posiblemente influenciado por el hecho de que nuestro

hospital no es de referencia de este tipo de patología y que al ser estos pacientes derivados desde edades tempranas, el seguimiento posterior se hace fuera de nuestro centro.

Por el contrario, nuestro hospital es referencia para el trasplante hepático en Aragón, por lo que se evalúa un gran número de pacientes con patología hepática y en ellos es obligado el estudio de las presiones pulmonares previo al trasplante. Hemos encontrado una frecuencia de hipertensión portopulmonar ligeramente menor que la descrita en otras series^{12,17} aunque concuerda con la prevalencia expresada para pacientes que están esperando un trasplante hepático¹⁸⁻²⁰.

Llama la atención, la ausencia de esclerodermia en el grupo de HTP asociada a enfermedades del tejido conectivo, ya que en la literatura se describen prevalencias de HTP entre el 5 y el 35%, lo que motivó la recomendación de la OMS de efectuar un estudio ecocardiográfico anual en este grupo de pacientes, a modo de diagnóstico precoz¹⁷.

Asimismo, destaca la modificación en el número de pacientes con HTP asociada a enfermedad trombotica y/o embólica del inicio al final del estudio, con las implicaciones terapéuticas que eso supone, debido en gran parte a las pruebas realizadas. De los 4 casos inicialmente conocidos: 2 de ellos habían desarrollado HTP tras TEP agudo que se considera causa final de su HTP, y los otros 2 lo hicieron en el contexto de conectivopatías (LES con síndrome antifosfolípido y enfermedad de Takayasu) por lo que se incluyen finalmente en ese grupo. Hubo un caso de TEP crónico descubierto durante el estudio de la etiología de un paciente con una miocardiopatía dilatada, pero no se considero como causa principal. Por todo esto y porque nuestra serie recoge HTP severa, resulta difícil la comparación con otras series que muestran incidencias que varían del 0,1 al 3,8%²¹⁻²³, según el tiempo transcurrido, sin distinguir el grado de HTP.

También sorprende el descarte de sospechas iniciales, sobre todo de tipo valvular, que incrementan notablemente el porcentaje de HTP idiopática. Aunque, también hubo un caso catalogado inicialmente de idiopático que resultó ser una disección crónica de la arteria

pulmonar. Todo ello, ratifica aún más la necesidad de realizar pruebas que ayuden a demostrar la verdadera etiología de la HTP pues, como se demuestra en nuestro trabajo, tras aplicar las guías de práctica clínica en el estudio sistemático de pacientes con HTP severa, casi un tercio de los pacientes cambió su diagnóstico etiológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43:40S-47S.
2. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004; 126: 78S-92S.
3. Galìè N, Torbicki A, Barst R, et al. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58:523-66.
4. Barberá JA, Escribano P, Morales P, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar*. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). *Arch Bronconeumol*. 2008; 44:87-99.
5. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, Loyd JE. Screening, Early Detection, and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004;126:14S - 34S.
6. Machado RD, Alfred MA, James V, et al. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat*. 2006; 27(2):121-32.
7. Morse JH. Bone morphogenetic protein receptor-2 mutations in pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121:50-3.
8. Machado RD, Pauciuolo MW, Thomson JR, et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for the primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet*. 2001; 68:92-102.
9. Morisaki H, Nakanishi N, Kyotani S, Takashima A, Tomoike H, Morisaki T. BMPR2 mutations found in Japanese patients with familial and sporadic primary pulmonary hypertension. *Hum Mutat*. 2004; 23:632.
10. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991; 115:343-9.
11. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM,

Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, Levy PC, Reid LM, Vreim CE, Williams GW. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987;107:216-23.

12. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France. Results from a National Registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173: 1023-30.

13. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland MA. USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J*. 2007; 30:1103-10.

14. McKenna SP, Doughty N, Meads DM, Doward LC, Pepke-Zaba J. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Qual Life Res*. 2006; 15:103-15.

15. Zagolin M, Wainstein E, Uriarte P, et al. Caracterización clínica, funcional y hemodinámica de la población con hipertensión pulmonar arterial evaluada en el Instituto Nacional del Tórax. *Rev. méd. Chile*, mayo 2006, vol.134, no.5, p.589-95. ISSN 0034-9887.

16. Delgado JF. Evaluación hemodinámica del paciente con hipertensión pulmonar. En Hipertensión Arterial Pulmonar. Documento de Consenso. Meditext 2002;49-55.

17. Rich S, editor. Primary pulmonary hypertension. Executive Summary from the World Symposium. Primary Pulmonary Hypertension. World Health Organization, 1998.

18. Huffner JL, Nemerlut EC. Respiratory Dysfunction and Pulmonary Disease in Cirrhosis and other Hepatic Disorders. *Respir Care* 2007;52(8):1030-6.

19. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991;100:520-8.

20. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004; 24:861-80.

21. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2001; 45:1465-72.

22. Rich S, Lvitsky S, Brundage BH. Pulmonary hypertension from chronic pulmonary thromboembolism. *Ann Intern Med*. 1988; 108:425-30.

23. Pengo V, Lensing WA, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2004; 350:2257-64.

Riesgos adquiridos por el consumo de fármacos que disminuyen la capacidad de conducción

Risks acquired by the drug consumption that diminishes the ability to drive

Rodrigo Domínguez Carrasco¹, Paula Elduayen Eraso¹,
Laura Lorén Guerrero¹, M^a José Martínez Blasco¹

1. Diplomadas/o en Enfermería por la Universidad de Zaragoza

RESUMEN

Si el 10% de los accidentes de tráfico pueden relacionarse con el consumo de sustancias farmacológicas, deberíamos reflexionar sobre la correcta información que las personas poseen sobre los medicamentos que consumen. Recogemos, desde la información de varias fuentes farmacológicas, los efectos adversos más destacados de los principios activos de uso cotidiano que pueden mermar las capacidades psicofísicas de los individuos que ejercen la conducción.

La conclusión que obtenemos es la importancia de la correcta información y de la individualización de los tratamientos, por parte de los profesionales sanitarios, del facultativo previa a la prescripción del medicamento, del farmacéutico y de la enfermera en cada uno de sus supuestos y funciones. Así como la responsabilidad de cada usuario en el correcto uso de dicha información a la hora de conducir un vehículo.

Palabras Clave: Conducción, desinformación, interacción medicamentosa, accidentes de tráfico, fármaco y reacciones adversas.

ABSTRACT

Given that 10% of traffic accidents are related to the consumption of pharmacological substances, we should consider the information that people receive about the medicines they consume. This paper gathers, from the information of several pharmacological sources, the most distinguished adverse effects from the active principles of daily use that can reduce the drivers' psychophysical capacities.

The conclusion that we obtain is the importance of the correct information and individualization of medical treatments, on the part of the sanitary professionals, the doctor before giving his order, the pharmacist and the nurse in each of their functions, as well as the responsibility of every patient in the correct use of the mentioned information at the moment of driving a vehicle.

Key Words: Driving, misinformation, drug interaction, traffic accidents, drug and adverse reactions.

Según la Dirección General de Tráfico en el Informe de Siniestralidad del año 2008 se produjeron en España 1929 accidentes de tráfico, en los cuales hubo 2189 víctimas mortales¹. La misma fuente nos informa que un 10% de dichos accidentes podría estar relacionado en cierta manera con la toma de fármacos, cifra que se eleva hasta un 60% si tenemos en cuenta además la mezcla de alcohol y medicamentos². Por otra parte, un 30% de la población consume sustancias farmacológicas dependiendo en un alto grado de la edad. Así, un 16% de los individuos entre 25 y 35 años declara que toma fármacos, un 36% entre la franja de edad entre 55 y 64 años y un 55% entre los mayores de 65 años^{3,4}. Este elevado consumo de sustancias y las cifras de siniestralidad deben hacernos reflexionar sobre los riesgos que supone la toma de fármacos y la conducción de vehículos a motor.

Son muchos los estudios que se han encaminado en determinar el grado de afectación de cada fármaco, pero lo cierto es que es muy difícil establecer una relación directa entre el grado de merma psicofísica y la dosis farmacológica, ya que influyen numerosas variables personales y no sólo aquellas propias del fármaco. Consideramos importante, por lo tanto, dar a conocer los efectos de los principales grupos farmacológicos sobre la capacidad de conducción. Para ello, desarrollaremos a continuación los principales efectos adversos de los mismos, clasificados según la bibliografía consultada^{5,6,7}.

Correspondencia:
Rodrigo Domínguez Carrasco.
Zaragoza

SISTEMA NERVIOSO

Ansioalíticos/hipnóticos, las benzodiazepinas son las más utilizadas dentro de este apartado, siendo el principal efecto adverso para la conducción la sedación y la somnolencia residual que provocan. A día de hoy la tendencia es a prescribir benzodiazepinas de acción corta (lorazepam, midazolam), que minimizan estos efectos. También es un punto a tener en cuenta la desinformación generalizada que existe ante los efectos que provoca la retirada de estos fármacos, ya que en dicha situación pueden darse síntomas como inquietud, ansiedad, insomnio y falta de concentración, todos ellos contraindicados en la conducción.

Analgésicos opiáceos, los efectos adversos a destacar son la somnolencia, disminución de los reflejos e incluso vértigo. Resaltar el desconocimiento de la gran cantidad de fármacos de uso cotidiano como anticatarrales o antitusígenos que llevan asociados principios activos de este tipo (codeína), y sin ser el usuario correctamente informado de los posibles efectos que pueden producir.

Antidepresivos, reseñar la gran heterogeneidad de los efectos adversos de estos, destacando los efectos anticolinérgicos (visión borrosa) y la sedación. Mencionar también el efecto rebote producido al suspender su administración bruscamente.

Anticonvulsivantes, según el código de circulación, la epilepsia es causa de incapacidad para el ejercicio de la conducción. En el caso de su administración para otras patologías, los efectos adversos son efectos extrapiramidales, ataxia, somnolencia y/o aturdimiento.

Antiparkinsonianos, resaltar los ataques repentinos de sueño que pueden tener lugar y la disminución de los efectos de la L-Dopa a los 3-5 años de tratamiento lo que añade gran importancia al seguimiento de estas personas.

Antipsicóticos, a pesar que los pacientes a los que van referidos estos fármacos no suelen estar capacitados para conducir, destacamos que los efectos son similares a los antidepresivos provocando somnolencia y visión borrosa.

Anestésicos, son considerados incapacitantes hasta 48 horas de su administración.

Relajantes musculares, en este apartado se incluyen fármacos con diferente

farmacodinámica, principalmente provocan hipotensión, somnolencia, ataxia y visión borrosa.

SISTEMA RESPIRATORIO

Antihistamínicos, con un uso muy generalizado para gran cantidad de patologías, provocan efectos anticolinérgicos y somnolencia, reducidos en gran medida con la aparición de la segunda generación de los mismos.

SISTEMA DIGESTIVO Y METABOLISMO

Antidiabéticos, el principal riesgo a tener en cuenta es la posibilidad de sufrir una hipoglucemia, según diversos estudios el riesgo es mayor al disminuir los niveles de glucosa de 65mg/dl, siendo más posible en pacientes que asocian la insulina a los antidiabéticos orales.

Antieméticos, los principales efectos adversos de estos fármacos vienen asociados a que, aquellos cuyo uso está más extendido, son neurolepticos (metoclopramida, tietilperazina) y como tales pueden provocar agitación y somnolencia.

Anorexizantes y estimulantes del apetito, principalmente antihistamínicos y anticolinérgicos, con los efectos adversos mencionados anteriormente. Añadiendo reducción de la capacidad de concentración y pérdida de reflejos por diferentes mecanismos de acción.

APARATO CARDIOVASCULAR

Beta-bloqueantes, resaltar los síntomas de fatiga, mareos, insomnio y sensación de hormigueo, como riesgos a tener en cuenta en la conducción.

Antihipertensivos, vigilar la hipotensión postural, los mareos y vértigos ante movimientos bruscos, siendo advertidos sobre todo en ajustes de tratamiento.

Antianginosos, por los efectos que producen dividimos este apartado en antagonistas del calcio, destacando como efectos no deseados mareo, cefaleas, somnolencia y problemas musculares derivados de la farmacodinámica. Y por otra parte, nitratos, en los cuales debería estar prohibida la conducción al inicio del tratamiento.

Antiarrítmicos, principalmente somnolencia y visión borrosa.

Vasodilatadores periféricos, destacar como síntomas importantes tanto la hipotensión ortostática como el insomnio.

Antiagregantes plaquetarios, consumidos muy frecuentemente en nuestro medio tienen como efecto adverso los mareos, a reseñar dada su alta prevalencia en un 10-25%, según la bibliografía.

En todos estos principios activos es necesario informar que todas las afecciones físicas se producen al inicio del tratamiento o en ajustes que se puedan realizar a lo largo del tratamiento.

APARATO GENITOURINARIO

En este apartado dar mayor importancia a los principios activos: Trospro, Oxibutinina y Tolterodina; los cuales tienen como síntomas que afectan a la conducción, la visión borrosa, la fotofobia y los mareos.

En el lado opuesto a lo comentado anteriormente, tenemos una serie de principios activos cuyo principal objetivo en ciertas patologías es la mejora de las capacidades del individuo, entre las que se encuentra la conducción. Citar los empleados en enfermedades como la epilepsia o los trastornos de la ansiedad. Esto es lo que podíamos denominar como influencia positiva⁵ de los medicamentos al provocar, que tras un tiempo de tratamiento, el individuo sea capaz de realizar las actividades de la vida diaria con autonomía suficiente⁸.

DISCUSIÓN

En principio partimos de la base de que la tasa de mortalidad relacionada con el consumo de fármacos está directamente asociada con la desinformación que los conductores poseen sobre los medicamentos que consumen.

En este sentido la responsabilidad recae en la obligación del facultativo de informar en el momento de la prescripción del medicamento teniendo en cuenta las características del usuario para evitar en la medida de lo posible las interacciones en la conducción. Del farmacéutico, a la hora de suministrar aquellos medicamentos que no requieran receta médica y sí repercutan en la merma de las capacidades del conductor. Y del enfermero previa a la administración de aquellos fármacos recetados por un médico o en aquellas enfermedades crónicas que supongan un seguimiento en las consultas de Atención Primaria. Por otra parte, sería necesario también señalar la obligación del conductor de obtener dicha información ya que una gran mayoría de la población no lee los prospectos de los

fármacos que utiliza, por lo tanto desconoce su interacción con la conducción. Debiendo recurrir a cualquiera de los tres grupos de profesionales citados anteriormente y a dicho prospecto del fármaco, y usar esta información adecuadamente. Además, hacer mención especial a aquellas personas cuya profesión está relacionada con la conducción pues el grado de responsabilidad es quizá si cabe aún mayor, adaptando a esta condición el tratamiento elegido para su patología con el mínimo riesgo posible.

Al igual que hay que tener en cuenta la profesión del paciente, se debería individualizar el tratamiento adecuándolo a las condiciones de cada usuario, utilizando medicamentos con las menores reacciones adversas que puedan interferir en las capacidades del individuo en la conducción, frente a otros que nos mostrarían similares acciones con mayor afectación en este supuesto. En aquellos casos o patologías en los que esto no sea posible, es responsabilidad de los profesionales sanitarios advertir al usuario del recomendable abandono del ejercicio de la conducción, ante posibles

riesgos que se pudieran derivar para sí mismo y para otros. Pese al tono general expresado en el presente artículo, es necesario señalar que existen también otro tipo de fármacos que favorecen y posibilitan, en ciertas patologías, la capacidad del individuo para que en su vida diaria pueda conducir.

En este sentido, añadiendo a todo lo anterior y desde nuestro punto de vista, debería de existir un control más estricto en los reconocimientos médicos previos para expedir el carnet de conducir. En este sentido sería necesario, por parte del facultativo, el valorar la completa totalidad del historial médico y la situación actual del paciente, incluyendo el tratamiento farmacológico del que pueda estar haciendo uso. Sin eximir la importancia de la obligada declaración del paciente de todas aquellas circunstancias que puedan llegar a afectar a la conducción de un vehículo a motor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dirección General de Tráfico: Observatorio Nacional de Seguridad Vial. Accidentes Mortales en Carretera año 2008. Ministerio del Interior.

2. Diego B, Saornil V. Accidentes e insomnio: el precio del sueño. EcoSalud; 7 (3): 101-4.

3. Lorén Guerrero L, Martínez Blasco MJ, Millán Barreiro MP, Pardiñas Estaban V. Interacción de las acciones y reacciones adversas de los fármacos en la conducción de vehículos a motor. Anales de Ciencias de la Salud 2006; 9: 171-180.

4. Acedo Torregrosa F. Los médicos de familia alertan de los fármacos más peligrosos a la hora de conducir. Junio 2006. [Http://www.noticias.com/articulo/30-06-2006/francisco-acedo-torregrosa/medicos-familia-alertan-farmacos-mas-peligrosos-hora-conducir-56hg.html](http://www.noticias.com/articulo/30-06-2006/francisco-acedo-torregrosa/medicos-familia-alertan-farmacos-mas-peligrosos-hora-conducir-56hg.html) 24 de octubre de 2009.

5. Rodríguez Barbero MG, Rodríguez Barbero E, Vázquez de Castro MJ, Rodríguez Barbero J, San Miguel A. Medicamentos y conducción de vehículos. Offarm enero 2001.

6. www.portalfarma.com 22 de octubre de 2009.

7. Peisker V, Sanz J, López-Aranguren M, Leal MS, Moraes J, Canales MJ. Vademécum Internacional. 41 ed. Madrid: Havas Medimedia; 2000.

8. Álvarez FJ, Fierro I, Vicondoa A, Ozcoidi M, Gómez-Talegón MT. Assessment of Fitness to Drive and Cardiovascular Diseases at the Spanish Medical Traffic Centres. Circ J 2007; 71: 1800-4.

REVISIÓN

Asesoramiento genético en enfermedades con herencia mendeliana

Genetic counseling in mendelian inherited diseases

María Pilar Ribate Molina¹, Beatriz Puisac Uriol¹, María Concepción Gil Rodríguez¹, María Arnedo Muñoz¹, María Esperanza Teresa Rodrigo¹, Juan Pié Juste¹, Feliciano J. Ramos Fuentes^{1,2}.

1. Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional. Departamentos de: Farmacología y Fisiología y Pediatría, Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.
2. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza.

RESUMEN

El asesoramiento genético es el proceso de comunicación por el que un profesional con preparación adecuada (genetista) informa al paciente (familia) sobre un diagnóstico genético y sus repercusiones físicas y psíquicas en el individuo y sus familiares, incluyendo el riesgo de recurrencia, opciones reproductivas, posibilidades de tratamiento y/o prevención, y apoyo en la toma de decisiones. El cálculo del riesgo reproductivo se basa principalmente en el tipo de herencia de la enfermedad y en el caso de las enfermedades mendelianas suele ser de gran fiabilidad si el estudio genético ha confirmado el diagnóstico de sospecha.

Palabras Clave: Asesoramiento Genético, Herencia mendeliana.

SUMMARY

Genetic counselling is a communication process in which a professional with the required competences (geneticist) explains the genetic condition to the patient, its physical and psychological consequences, the recurrence risk, the reproductive options and the therapeutic and preventive possibilities available, helping the consultant throughout the decision-taking process. Recurrence risk calculation depends mainly on the mode of inheritance of the disease and, in the case of mendelian conditions is highly reliable if the diagnosis has been confirmed by the genetic test.

Keywords: Genetic counselling, Mendelian inheritance.

CONCEPTO

El asesoramiento genético (AG) (también llamado consejo genético) es el proceso de comunicación no dirigido, que el especialista mantiene con una persona en relación al estudio, padecimiento, transmisión, evolución y consecuencias de una enfermedad de origen genético (hereditaria). La persona que solicita el AG puede estar afectada por la enfermedad (probando) o ser un familiar aparentemente sano del afectado (consultante). Durante el proceso de AG el profesional debe asegurarse de que al paciente y/o a la familia se le proporciona la información necesaria para: 1) conocer y entender el diagnóstico realizado, su pronóstico y su tratamiento, si lo hubiere; 2) conocer y entender el tipo de herencia y el riesgo de recurrencia que implica; 3) conocer las alternativas disponibles para disminuir o eliminar el riesgo de recurrencia de la enfermedad; 4) elegir una estrategia apropiada según el riesgo existente, los deseos de la familia y sus convicciones éticas o religiosas; 5) adaptarse lo mejor posible a la nueva situación personal, familiar y sociolaboral a la que da lugar el diagnóstico del padecimiento.

FASES Y DESARROLLO

El AG incluye una serie de procesos que deben darse en un orden preestablecido, que no debe ser alterado. Las etapas del proceso son las siguientes: 1) realizar un diagnóstico correcto, 2) calcular el riesgo de recurrencia de la enfermedad, 3) transmitir la información

Correspondencia: Feliciano J. Ramos Fuentes.

Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional. Dpto. de Pediatría, Radiología y Medicina Física (Área Pediatría). Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza. c/ Domingo Miral s/n, Zaragoza E-50009, España. Tel.: 976 76 17 39. E-mail: f Ramos@unizar.es

al paciente y/o a la familia y asegurarse de que la entiende, 4) revisar las opciones disponibles, 5) planear el seguimiento del paciente.

La realización de un diagnóstico genético correcto es la base de todo AG. Para ello se debe realizar una historia clínica exhaustiva, con antecedentes personales (prenatales y perinatales) detallados. La historia familiar debe ser detallada e incluir la representación gráfica del árbol familiar o pedigrí, con al menos tres generaciones. En 1995 se publicaron las recomendaciones para realizar e interpretar un árbol genealógico, con las que se pretendió homogeneizar la simbología y nomenclatura utilizadas.

La exploración física del paciente debe ser completa y detallada, especialmente en los niños con síndromes dismórficos, y deberá incluir medidas antropométricas y toma de fotografías si fuese necesario. En el caso de enfermedades hereditarias que afecten a sistemas u órganos específicos es conveniente solicitar la colaboración del especialista correspondiente (neurólogo, endocrinólogo, etc.). Los estudios complementarios son casi siempre necesarios para confirmar o descartar una sospecha clínica basada en la anamnesis y la exploración física. Pueden ser pruebas complementarias que buscan datos compatibles con la enfermedad (TC o RNM cerebral, estudios bioquímicos u hormonales) o estudios específicos, citogenéticos o moleculares, para confirmar un diagnóstico de sospecha. La existencia de uno o más familiares afectados permitirá conocer el posible patrón hereditario de la enfermedad. Aún así, en un 40-50% de los casos estudiados no es posible llegar a un diagnóstico genético específico.

MOTIVOS DE SOLICITUD

Los principales motivos por los que se solicita AG son: 1) familiar con una o varias malformaciones congénitas, 2) familiar con retraso mental, 3) familiar afectado de enfermedad genética conocida, 4) historia familiar de cáncer, 5) feto con malformaciones o embarazo con marcadores prenatales anormales, 6) abortos de repetición o infertilidad, 7) pareja consanguínea.

RIESGO DE RECURRENCIA

Conocer el tipo de herencia de una enfermedad o patología genética permite ofrecer un AG fiable, con una cuantificación precisa del riesgo de recurrencia.

Riesgo empírico

Se calcula basándose en datos obtenidos por observación. Se utiliza en la mayoría de las enfermedades multifactoriales y en las anomalías cromosómicas y suele derivarse de los datos procedentes de amplios estudios epidemiológicos. El AG es generalmente fiable si dichos datos se recogieron adecuadamente y en una población comparable a la que pertenece el consultante. En los últimos años las estimaciones clásicas de riesgo empírico se han visto complicadas por la existencia de heterogeneidad genética en algunas enfermedades, la identificación de los genes responsables o las variaciones biológicas en la frecuencia de enfermedades, como en el mielomeningocele.

Riesgo de recurrencia en enfermedades mendelianas

El AG de enfermedades mendelianas se basa en patrones de herencia bien conocidos y que permiten cuantificar con gran fiabilidad el riesgo de recurrencia, siempre que el diagnóstico sea correcto. También hay que tener en cuenta que existen enfermedades mendelianas con varias formas de herencia (tabla 1).

TIPOS DE HERENCIA

Herencia autosómica dominante

Un individuo afectado tiene un riesgo del 50% de tener un descendiente afectado, independientemente del sexo (Fig. 1). Una de las particularidades de esta forma de herencia es lo que se denomina *penetrancia*, que se refiere a la proporción de afectados, en mayor o menor grado, dentro de una fratria. Para calcular matemáticamente el riesgo de recurrencia en estos casos se utiliza el teorema o fórmula de Bayes que modifica el riesgo inicial (previo) si se incorporan datos adicionales de la historia familiar o estudios complementarios (riesgo condicional). El riesgo final (posterior)

se calcula combinando los dos riesgos anteriores (riesgo conjunto).

En familias con un único miembro afectado, casos llamados *de novo*, puede complicar la estimación del riesgo de recurrencia y los estudios moleculares son imprescindibles para obtener un riesgo fiable. En familias con progenitores aparentemente sanos, éstos deben ser examinados cuidadosamente para asegurarse de que no tienen signos o síntomas leves o "invisibles" de la enfermedad en cuestión (baja expresividad), siendo a veces necesaria la realización de estudios complementarios para desvelarlos, como ocurre por ejemplo en la esclerosis tuberosa. El *mosaicismo germinal* es una rara situación hereditaria que puede complicar el AG en parejas aparentemente sanas que tienen un único descendiente afectado. En dicha situación, uno de los progenitores puede tener la mutación sólo en algunas de sus células germinales, por lo que podría transmitirla a sus descendientes sin estar afectado/a. En este supuesto el riesgo de recurrencia dependerá de la proporción de células germinales que tengan dicha mutación en la gónada del progenitor.

Hay enfermedades dominantes de inicio posterior a la edad reproductiva (mujeres) cuyo riesgo de recurrencia a priori también puede verse modificado. En estos casos se debe tener en cuenta los datos disponibles en la literatura sobre la proporción de individuos afectados de dicha enfermedad a diferentes edades.

Herencia autosómica recesiva

En esta forma de herencia el riesgo de recurrencia inicial es del 25%, cuando los padres, portadores no afectados, ya han tenido al menos un descendiente afectado. Este riesgo es siempre el mismo independientemente del número de hijos previos afectados o sanos. En

TABLA 1. ALGUNAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS CON DIFERENTES TIPOS DE HERENCIA.

ENFERMEDAD	TIPOS DE HERENCIA
Ataxia cerebelosa	AD, AR, RX
Sordera hereditaria	AD, AR, RX, M
Distrofia muscular	AD, AR, RX
Enfermedad renal poliquística	AD, AR
Raquitismo hipofosfatémico familiar	DX, AR
Síndrome de Ehlers-Danlos	AD, AR, RX

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; DX: dominante ligada al X; RX: recesiva ligada al X; M: mitocondrial.

estas familias es importante identificar los portadores sanos ya que pueden transmitir la mutación a generaciones sucesivas. La identificación se realiza con la ayuda de estudios complementarios, especialmente genéticos, ya que los portadores de mutaciones en genes recesivos no suelen presentar manifestaciones clínicas de la enfermedad. La consanguinidad es un dato característico en familias con enfermedades recesivas (Fig. 2).

La ley de Hardy-Weinberg permite calcular el riesgo de recurrencia de enfermedades recesivas en familias no consanguíneas conociendo previamente la frecuencia del gen en la población a la que pertenece el individuo. La fórmula básica es $p^2 + 2pq + q^2 = 1$, siendo p^2 la frecuencia de no afectados, $2pq$ la de portadores sanos y q^2 la de afectados. Dado que la mayoría de las enfermedades genéticas recesivas son raras en la población (p muy próximo a 1), la frecuencia de portadores ($2pq$) puede considerarse que es equivalente al doble de la raíz cuadrada de la incidencia de la enfermedad en dicha población.

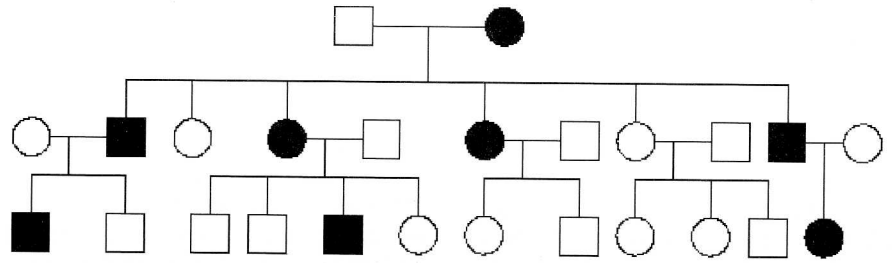
En los casos de parejas con un progenitor afectado por una enfermedad recesiva, el riesgo de recurrencia inicial dependerá de si el otro progenitor es portador o no. En dichos casos es aconsejable realizar, si está disponible, el correspondiente estudio genético (molecular) en el progenitor sano para comprobar si es o no portador de la enfermedad. Si fuese portador, el riesgo de recurrencia para su descendencia sería del 50%, es decir, similar al de la herencia dominante.

Herencia ligada al X (recesiva)

La mayoría de las enfermedades ligadas al X conocidas suelen afectar a los varones, siendo las mujeres portadoras sanas. La particularidad de esta herencia es que los genes implicados están localizados en el cromosoma X, del que sólo hay una copia (alelo) en el varón (hemicigosis). En las mujeres, uno de sus 2 cromosomas X suele inactivarse al azar y los X activos con el alelo normal compensarán los X activos portadores de la mutación. Cuando en una mujer la inactivación del X no es aleatoria y predominan los cromosomas X activos mutados, la enfermedad podría expresarse en el fenotipo de mujeres portadoras.

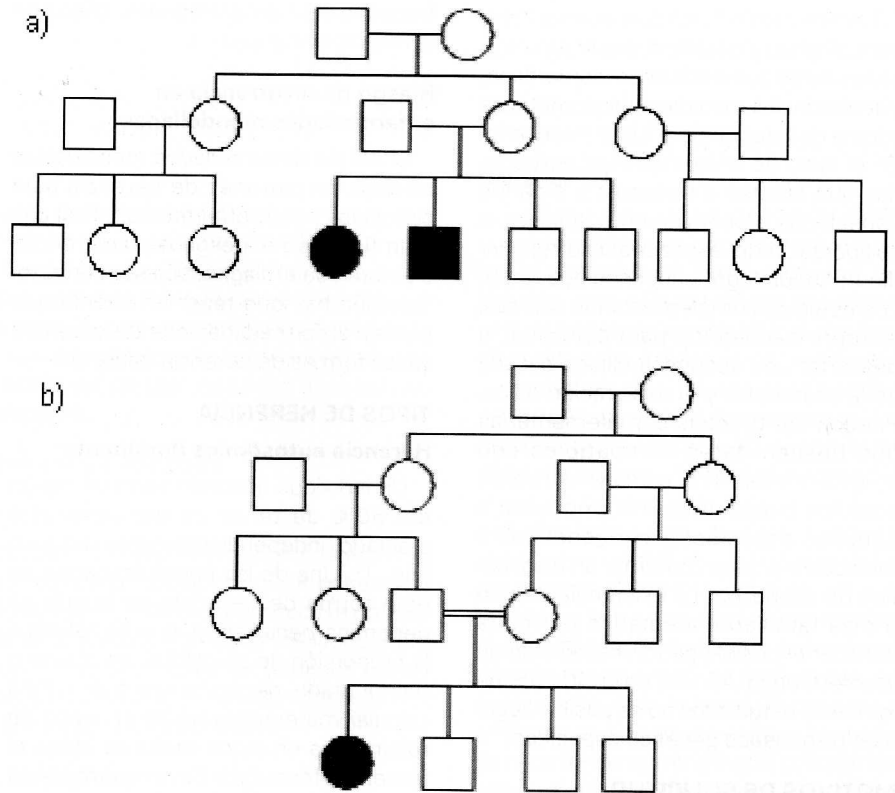
En la herencia recesiva ligada al X, el riesgo de recurrencia depende del sexo del descendiente. La situación más

Figura 1



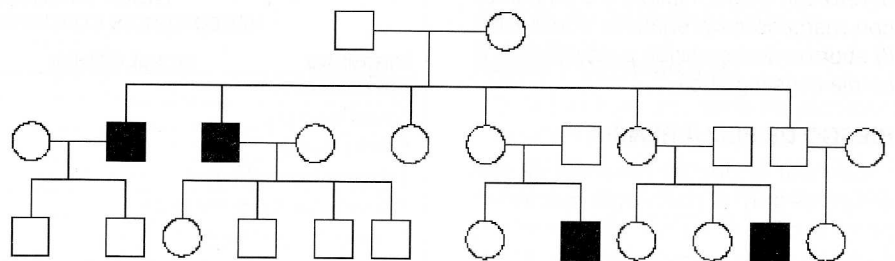
Herencia autosómica dominante. Obsérvese la transmisión varón-varón a la izquierda del árbol genealógico.

Figura 2



Herencia autosómica recesiva. a) Sólo se observan individuos afectados, de ambos sexos, en una generación (la tercera); b) Los progenitores de la niña afectada son consanguíneos (primos hermanos).

Figura 3



Herencia recesiva ligada al X. Sólo hay varones afectados. Las mujeres son portadoras sanas.

común es la de una mujer portadora sana, que tendrá un 50% de riesgo de enfermedad entre sus hijos varones y un 0% entre sus hijas, el 50% de las cuales, sin embargo, podrán ser portadoras (Fig. 3).

En las familias con descendientes varones afectados se aplican los porcentajes estándar arriba mencionados, sin embargo, cuando se trata del primer descendiente afectado el riesgo de recurrencia puede ser distinto. Por ejemplo, en la distrofia muscular de Duchenne aproximadamente 1/3 de madres de hijos afectados no son portadoras y por lo tanto su riesgo de recurrencia es mínimo. Sin embargo, en este tipo de herencia también hay factores modificadores, como el *mosaicismo germinal*, que pueden dar lugar a situaciones inesperadas en familias afectadas.

ASPECTOS ETICO-LEGALES

Los pacientes y familias que consultan por tener riesgo de padecer o transmitir un trastorno genético sufren un grado importante de tensión emocional, personal, familiar y socio-laboral. Muchas veces afloran sentimientos de culpa injustificados, fácilmente desmontables con los conocimientos científicos actuales, pero que condicionan la vida y relaciones de las familias con enfermedades

genéticas. Por ello el acto médico del AG debe reunir una serie de premisas que permitan a la familia comprender lo que se le dice y ayudarles a tomar las decisiones adecuadas, según las opciones disponibles en cada caso. En primer lugar el AG debe ser no dirigido, es decir, el profesional debe exponer toda la información disponible sin dirigir al consultante añadiendo opiniones u observaciones de índole personal.

La misión del profesional es comunicar, de una forma clara y comprensible para el consultante, los hechos conocidos en relación con su enfermedad para que éste tome sus propias decisiones. Es importante recordar que para poder realizar un AG adecuado cuando hay un diagnóstico genético específico, el profesional debe conocer y tener actualizados todos los aspectos clínicos, epidemiológicos, historia natural, herencia, formas de diagnóstico genético y, si está disponible, tratamiento de la patología en cuestión. El desconocimiento de alguno de estos aspectos puede derivar en decisiones equivocadas con repercusiones indeseables para la familia. Como todo acto médico, el AG está protegido por el derecho a la privacidad del individuo y es éste el que puede comunicar la información dada a terceras personas, especialmente familiares que pudieran

desconocer su situación de riesgo de padecer o transmitir la enfermedad. Por último, hay que explicar a las familias que, en general, no hay decisiones "buenas" o "malas", sino que la decisión que se toma es a la que cada uno tiene derecho en cada situación en particular y que, sea la que sea, deben recibir el apoyo necesario para llevarla a cabo y para asimilar lo mejor posible los resultados de la misma.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Baker DL, Schuette JL, Uhlmann WR. A guide to genetic counseling. New York: Willey-Liss, 1998.
2. Harper PS. Practical genetic counselling. 6th ed. London: Hodder Arnold Pub., 2004.
3. Turnpenny P and Ellard S Eds. Emery's Elements of Medical Genetics. 13th. ed. London: Elsevier Science, 2007.
4. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF Eds. Thompson and Thompson's Genetics in Medicine. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 2007.
5. Ramos FJ, Ballesta F. Asesoramiento genético. En: Tratado de Pediatría. Cruz M Ed. Vol. I, 9ª ed. Madrid, Ergón, S.A. 2006, pp. 211-215.
6. Young ID. Introduction to risk calculation in genetic counseling. 3rd ed. New York: Oxford University Press, Inc. 2007.

Mutaciones de Splicing

Splicing Mutations

Beatriz Puisac Uriol¹, María Concepción Gil Rodríguez¹, María Arnedo Muñoz¹,
María Pilar Ribate Molina¹, Raquel Ridruejo Sáez², María Esperanza Teresa
Rodrigo¹, Ángeles Pié Juste¹, Feliciano J. Ramos Fuentes^{1,3}, Juan Pié Juste¹.

1. Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional. Departamentos de: Farmacología y Fisiología, y Pediatría, Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.
2. Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza.
3. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza.

RESUMEN

El splicing o maduración del pre-mRNA es un mecanismo que está adquiriendo gran relevancia no sólo por las posibilidades que ofrece de expansión del proteoma, sino también por su implicación en la patofisiología de las enfermedades humanas. Las mutaciones de splicing alteran el procesamiento del mRNA al afectar a las secuencias del pre-mRNA (mutaciones en *cis*) o a las proteínas que intervienen en el splicing (mutaciones en *trans*). Las secuencias que pueden verse alteradas son: las limitantes de exones e intrones, la zona de ramificación, la zona rica en pirimidinas y también otros elementos reguladores que incrementan o suprimen la selección de un exón. La comprensión en profundidad del efecto de las mutaciones sobre el splicing puede abrir la puerta a su tratamiento mediante terapia molecular.

Palabras Clave: Exón, intrón, mRNA, mutación, splicing, espliceosoma, zona donadora de splicing, zona aceptora de splicing, zona de ramificación, zona rica en pirimidinas, ESE, ESS, ISE, ISS, AOS.

SUMMARY

Splicing or maturation of pre-mRNA is a mechanism that is becoming more relevant not only for its potential expansion of the proteome, but also for its involvement in the physiopathology of human diseases. Splicing mutations alter the processing of mRNA by affecting pre-mRNA sequences (mutations in *cis*) or proteins involved in splicing (mutations in *trans*). The sequences that can be altered are: the limiting areas between exons and introns, the branch site, the polypyrimidine tract and, finally, other regulatory elements that enhance or suppress the selection of an exon. The whole understanding of the effect of mutations on the splicing processes will help to design molecular therapy targets to correct these defects.

Key Words: Exon, intron, mRNA, mutation, splicing, spliceosome, donor splice site, acceptor splice site, Branch site, polypyrimidine tract, ESE, ESS, ISE, ISS, AOS.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de muchas enfermedades hereditarias requiere la caracterización molecular de la mutación genética que tiene el paciente. Sin embargo, una vez identificada esta, hay que considerar no sólo el efecto directo de la mutación en la secuencia aminoacídica, sino también el efecto que esta puede tener sobre la maduración del pre-mRNA o splicing.

El splicing es el proceso de "corte y empalme" del RNA mensajero en el que se eliminan los intrones y se unen los exones, estos últimos son los que contienen la información necesaria para codificar las proteínas. Este proceso, hoy en día, está siendo muy estudiado porque abre la puerta a un nuevo sistema de regulación de la diversidad proteica y como cualquier otro sistema complejo está sometido a finos mecanismos de control. Por otra parte, la relación entre splicing y enfermedad se ha convertido en el centro de muchas investigaciones médicas¹⁻³. Se estima que aproximadamente el 15% de las mutaciones puntuales afectan al splicing⁴, llegando esta cifra a ser del 50% en algunos genes⁵⁻⁶. Las mutaciones de splicing según su mecanismo de acción se clasifican en dos categorías. Hablamos de mutaciones en *cis* cuando estas afectan a elementos de secuencia. Lo habitual, en este caso, es que haya un solo gen alterado. Las mutaciones en *trans* son las que afectan a componentes proteicos de la maquinaria del splicing y es

común que produzcan alteraciones en varios genes.

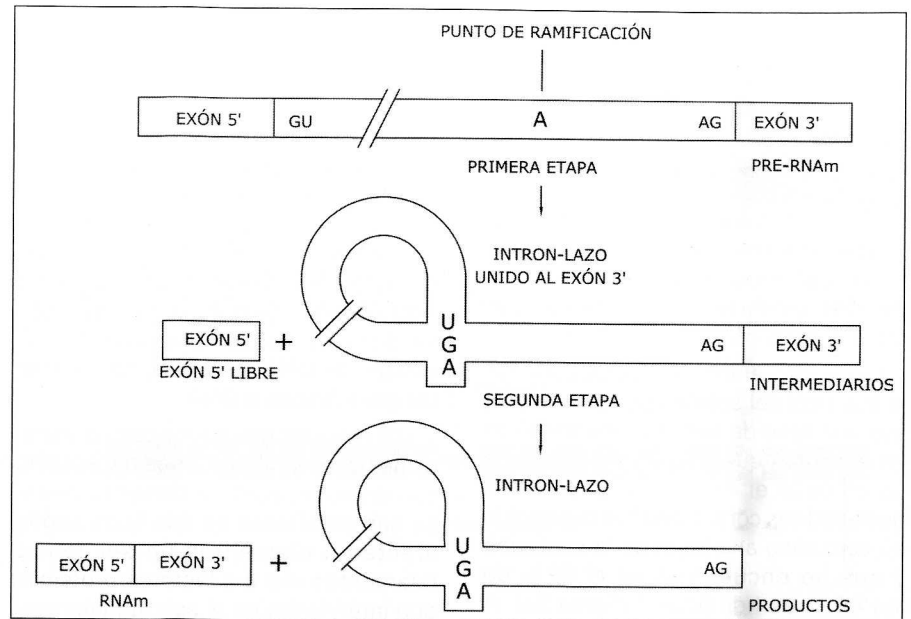
Esta revisión está centrada en la interacción de las mutaciones con el splicing, e intenta explicar con ejemplos prácticos de enfermedades concretas como la aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica o el Síndrome de Cornelia de Lange su repercusión funcional. Al final también se incide en el futuro de las terapias moleculares basadas en la intervención sobre el splicing.

ELEMENTOS QUE INTERVIENEN EN EL SPLICING

Los genes de las eucariotas superiores están constituidos por pequeños fragmentos de secuencias codificantes, los exones, interrumpidos por secuencias mucho más largas, no codificantes y de función no bien definida llamadas intrones. Durante la expresión génica, lo primero que ocurre en el núcleo celular es el proceso de transcripción, por el cual se realiza una copia de RNA del gen de interés. Esta copia, que incluye los exones e intrones del gen, se conoce como RNA inmaduro o pre-mRNA. Este pre-mRNA sufre un procesamiento específico que consiste en una serie de reacciones de corte y empalme (splicing o maduración del pre-mRNA), por el cual los intrones son eliminados, generándose una molécula de mRNA maduro con sólo los exones. Precisamente, el término inglés "splicing" proviene del mundo marinerío donde significa "atar dos cabos de una cuerda". La escisión del intrón se lleva a cabo en dos reacciones sucesivas de transesterificación, que facilitan por un lado la unión de los exones en el sentido adecuado y por otro la liberación del intrón en forma de lazo (figura 1).

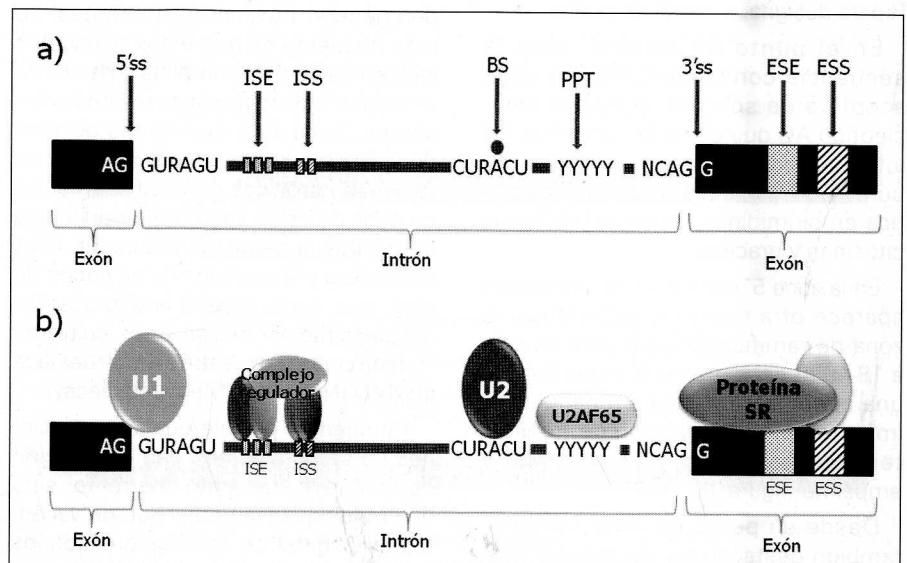
Este proceso resulta fundamental para la correcta síntesis proteica y tiene lugar gracias a una maquinaria proteica denominada espliceosoma. Este complejo actúa a través de una red de interacciones RNA-RNA, RNA-proteína y posibilita que el corte de los intrones y el empalme de los exones se produzca adecuadamente (figura 2b). El espliceosoma está constituido por dos tipos de proteínas, las ribonucleoproteínas nucleares pequeñas o snRNPs (Small Nuclear Ribonucleoproteins) y las llamadas proteínas auxiliares cuyo número supera el centenar⁷. Las proteínas snRNPs contienen secuencias pequeñas de RNAs denominadas snRNAs (Small Nuclear RNAs) de las que

Figura 1



La reacción de corte y empalme de los exones consta de dos etapas. En la primera se forma un enlace fosfodiéster entre la guanosina del punto de corte 5' del intrón y la adenosina del punto de ramificación también del intrón. Todo ello tiene como consecuencia la liberación del exón 5'. En la segunda etapa se separa el bucle intrónico del exón 3' y se unen los dos exones liberados.

Figura 2



Secuencias que intervienen en el splicing y componentes del espliceosoma

a. En el esquema se indica la localización de las principales secuencias que intervienen en el splicing: 5'ss, 5' splice site (sitio 5' donador de splicing); 3'ss, 3' splice site (sitio 3' aceptor de splicing); BS, Branch site (zona de ramificación); PPT, Polypyrimidine tract (zona rica en pirimidinas); ESE, Exonic splicing enhancers (aumentadores exónicos del splicing); ESS, Exonic splicing suppressors (supresores exónicos del splicing); ISE, intronic splicing enhancers (aumentadores intrónicos del splicing); ISS, intronic splicing suppressors (supresores intrónicos del splicing). R, purina; Y, pirimidina.

b. Se indican los componentes del espliceosoma que interaccionan con las secuencias de splicing. La ribonucleoproteína U1 se unen a la zona 5' del intrón y a la zona de ramificación, respectivamente. Las proteínas SR (Serina-Arginina) se unen a los elementos reguladores ESE. Otras proteínas accesorias (U2AF65) interaccionan con determinadas secuencias estabilizando estas uniones. Hay también secuencias en el intrón (ISE, ISS) que sirven para modular el splicing y que se unen a complejos proteicos no siempre bien caracterizados.

distinguimos varios subtipos: U1, U2, U4, U5, U6 y una fracción proteica. Para la estabilidad de estas interacciones se necesita la actuación de otros factores extrínsecos que incluyen a las proteínas SR (Serina-Arginina) y a las hnRNPs (Ribonucleoproteínas Heterogéneas) que tienen efectos antagónicos entre sí. En su estructura, estas proteínas poseen dominios capaces de interactuar con secuencias de RNA y otros que les permiten interactuar con otras proteínas⁸.

Otros elementos necesarios para que la reacción del splicing se lleve a cabo, son una serie de señales características en el mRNA que indican por dónde ha de cortarse el intrón. Son secuencias nucleotídicas cortas, que han mantenido su consenso a lo largo de la evolución y que se encuentran en el 99% de los intrones humanos⁹ (figura 2a). A continuación describimos las más importantes.

En el punto de corte 5' hallamos la secuencia consenso AG/GURAGU o zona donadora de splicing, donde el dinucleótido GU que inicia la secuencia intrónica es el más conservado. Se utiliza R para designar a cualquier purina.

En el punto de corte 3' está la secuencia consenso CAG/G o zona aceptora de splicing, donde el dinucleótido AG que cierra la secuencia del intrón es el más conservado. Cerca del punto de corte 3' está también la zona rica en pirimidinas, formada por varias citosinas y uracilos.

En la zona 5' del tramo de pirimidinas aparece otra región característica: la zona de ramificación que esta situada a 18-40 nt del extremo 3' y que incluye una adenina que juega un papel muy importante en la reacción de transesterificación del proceso de corte y empalme (figura 1).

Desde un punto de vista funcional también destacan las secuencias exónicas que potencian la inclusión (ESEs: Exonic Splicing Enhancers) o exclusión (ESSs: Exonic Splicing Silencers) de los exones y las secuencias intrónicas con funciones análogas pero incluidas en los intrones (ISEs: intronic splicing enhancers e ISSs: intronic splicing silencers). De todos ellos, los más estudiados y conocidos son los elementos ESEs, que en mamíferos se han identificado como secuencias ricas en purinas y que funcionan interactuando con las proteínas SR¹⁰.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS MUTACIONES DE SPLICING

Generalmente se considera que las mutaciones que causan enfermedad provocan la pérdida de uno o varios aminoácidos o generan un codón de stop prematuro. Sin embargo, algunas de ellas actúan en el splicing, es decir, en el paso inmediatamente anterior que lleva a la síntesis proteica. La frecuencia con que esto sucede se cree que está infravalorada¹¹ ya que en muchos casos los diagnósticos genéticos se limitan al estudio del DNA genómico, obviándose los que implican al RNA.

Los mecanismos por los que las mutaciones causan alteraciones del splicing son diversos, pero fundamentalmente se han clasificado en dos tipos según afecten a elementos de secuencia (elementos *cis*) o a factores proteicos que intervienen en el splicing (elementos *trans*). La diferencia entre ambos mecanismos es que la afectación en *cis* tiene un impacto directo sobre un único gen, mientras que la afectación en *trans* tienen la potencialidad de alterar un número variable de genes¹².

Los dos mecanismos descritos pueden generar transcritos aberrantes. Lo más frecuente es que estos transcritos incluyan la pérdida completa o parcial de un exón e incluso de varios exones colindantes. Asimismo existen mutaciones de splicing que generan la inclusión de regiones intrónicas no codificantes. En muchos de estos casos se produce una pérdida de la pauta de lectura del RNA mensajero y la aparición de un codón de stop, que suele llevar a la degradación del transcrito por mecanismos celulares no bien conocidos, entre los que destaca el NMD (Nonsense Mediated Decay).

También es posible que las mutaciones no se manifiesten con la aparición de un nuevo transcrito aberrante, sino que modifiquen la proporción de variantes fisiológicas de splicing, que son los transcritos alternativos que aparecen en individuos normales. Por otro lado, hay polimorfismos que aunque no se traduzcan en un cambio de la proteína, sí pueden alterar el proceso de splicing, manifestándose en un fenotipo más o menos grave⁸. Esto se explica porque el cambio de una base puede no modificar el aminoácido codificado, pero sí por ejemplo la secuencia de un ESE.

A continuación se presentan algunos ejemplos concretos de cómo distintos tipos de mutaciones afectan al splicing

y la posible explicación funcional que se ha dado.

Mutaciones de splicing que actúan en *cis*

Son las mutaciones de splicing más habituales y pueden dar lugar a un incorrecto procesamiento del mRNA por alterar distintos elementos de secuencia, se pueden clasificar en:

1. Mutaciones que afectan a las secuencias consenso de la unión exón-intrón

En la base de datos Human Gene Mutation Database, las sustituciones en los sitios consenso de splicing constituyen el 9,5% de los casos de mutaciones que producen enfermedad hereditaria¹³. La mayoría de las sustituciones afectan a los nucleótidos GT de la zona donadora de splicing o a los nucleótidos AG de la zona aceptora de splicing. Sin embargo, también se han detectado cambios en otras posiciones más alejadas de estos nucleótidos canónicos¹⁴. Cuando estas secuencias están alteradas es habitual que se produzca la pérdida del exón, por disrupción del sitio natural de splicing, o la activación de un sitio críptico de splicing.

La mutación intrónica c.230+1G>A en el gen *NIPBL* causa en el paciente que la padece el Síndrome Cornelia de Lange (SCdL)¹⁵. Este síndrome es un trastorno hereditario del desarrollo, caracterizado por un fenotipo facial distintivo, retraso de crecimiento y psicomotor y malformaciones de las extremidades. La mutación esta localizada en la primera base del intrón 3 y genera un transcrito alternativo con delección del exón precedente (exón 3) (figura 3a). Como consecuencia se rompe la pauta de lectura y se genera una proteína truncada. Se cree que las mutaciones que afectan a la zona donadora de splicing disrumpen la unión de las snRNPs a esta secuencia consenso⁴. La secuencia en el extremo 5' del intrón, donde se localiza la mutación, es complementaria a la de la ribonucleoproteína U1-snRNA. Cuando se cambia la primera basa púrica G a una purina no homóloga, se puede producir un impedimento estérico en la unión de la ribonucleoproteína, que altera el proceso de splicing⁴.

Otra mutación en este mismo gen la c.4321G>T¹⁵, afecta a la primera base del exón 20 y genera un splicing alternativo con dos transcritos, uno con la delección del exón 20 que originaría una proteína truncada y otro de tamaño

normal que daría lugar a una proteína con cambio de aminoácido p.V1441L (figura 3b). En este caso es una mutación exónica la que afecta a la zona aceptora de splicing y produce la aparición de un nuevo transcrito.

2. Mutaciones que afectan a la zona de ramificación y a la zona rica en pirimidinas

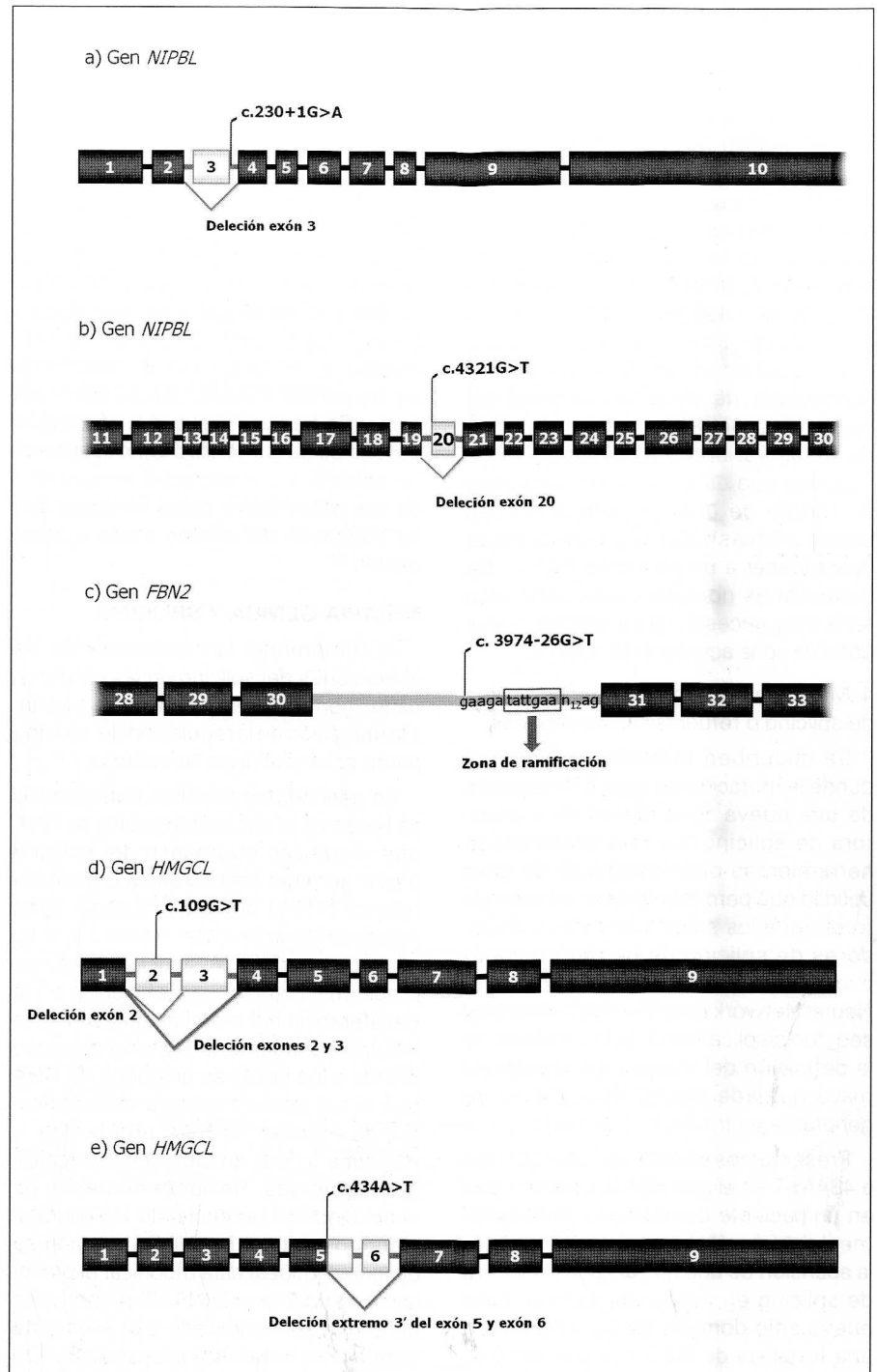
Las mutaciones descritas en estas zonas son raras, en parte porque pasan desapercibidas y también porque estas secuencias en eucariotas superiores tienen un débil consenso y pueden no afectar gravemente al splicing. Aquí se presenta un ejemplo que si se asocia a la pérdida de un exón. En un paciente con Aracnodactilia contractual congénita, una enfermedad de herencia autosómica dominante similar al síndrome de Marfan, se describe una rara mutación c.3974-26G>T en el gen de la fibrilina *FBN2*. Esta mutación intrónica cambia la G en posición -26 del extremo 3' del intrón 30, por una T, dando lugar a un transcrito aberrante con deleción del exón 31. Se sugiere¹⁶ que la base mutada podría estar afectando a una potencial zona de ramificación TATTGAA (figura 3c).

3. Mutaciones que afectan a secuencias reguladoras exónicas e intrónicas: Un ejemplo de afectación de un elemento ESE

Cada vez se conocen más casos de mutaciones exónicas del tipo nonsense, missense e incluso polimorfismos que afectan al splicing, generando deleción del exón que las contiene. Se suelen incluir dentro de secuencias exónica ricas en bases púricas, por lo que se sugiere que posiblemente están afectando a elementos ESE (*exonic splicing enhancer*) encargados de reforzar la inclusión de los exones. En este sentido, se han desarrollado diversas herramientas bioinformáticas que permiten identificar posibles ESE e incluso predecir las proteínas SR que se unen a ellos (ESE Finder http://rulai.cshl.edu/cgi-bin/tools/ESE3/ese_finder.cgi?process=home) o (RESCUE-ESE <http://genes.mit.edu/burgelab/rescue-ese/>).

La mutación c.109G>T (E37X), también conocida como mutación Mediterránea, fue la primera nonsense descrita en la aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica. Esta enfermedad es un error innato del metabolismo transmitido por herencia autosómica recesiva que está causada

Figura 3



Ejemplos de distintos tipos de mutaciones de splicing.

- La mutación **c.230+1G>A** en el gen *NIPBL* afecta a la primera base del intrón 3, generando un transcrito alternativo con deleción del exón 3.
- La mutación **c.4321G>T** (p.V1441L) en el gen *NIPBL* afecta a la primera base del exón 20 y genera un transcrito alternativo con deleción del exón 20.
- La mutación **c.3974-26G>T** en el gen *FBN2* afecta a un nucleótido próximo a la zona de ramificación del intrón 30 y provoca la deleción del exón 31.
- La mutación **c.109G>T** (E37X) en el gen *HMGCL* afecta a un probable ESE localizado en medio del exón 2 y genera dos transcritos alternativos, uno con deleción del exón 2 y otro con deleción de los exones 2 y 3.
- La mutación **c.434A>T** en el gen *HMGCL* provoca la aparición de una nueva zona donora de splicing en medio del exón 5 y genera un transcrito alternativo con deleción de la región 3' del exón 5 y el exón 6 completo.

por mutaciones en el gen *HMGCL*, que codifica la enzima HMG-CoA liasa humana (HL). Como consecuencia de la mutación c.109G>T se genera un splicing alternativo con tres transcritos (figura 3d). Uno del tamaño esperado con un codón de stop prematuro en el aminoácido 37 y que da lugar a una proteína truncada afuncional. Otro con delección del exón 2 que mantiene la pauta de lectura. Y un último minoritario que contiene la delección de los exones 2 y 3. Este hallazgo similar a otros, ha hecho sugerir que en algunos casos una mutación nonsense puede alterar la selección de las zonas de corte del siguiente exón. Para explicar el origen de estas variantes aberrantes se ha sugerido que esta mutación, localizada en medio de una secuencia rica en bases púricas GGAAG, podría hacer desaparecer a un elemento ESE¹⁷. En condiciones normales este elemento sería muy necesario para reforzar la mal definida zona aceptora del exón 2.

4. Mutaciones que generan nuevos sitios de splicing o refuerzan sitios crípticos

Se describen también situaciones donde la mutación da lugar a la aparición de una nueva zona donadora o aceptora de splicing. Se han desarrollado herramientas bioinformáticas de gran utilidad que permiten asignar un valor de fortaleza a los sitios aceptores y donadores de splicing de un determinado exón, como el Splice-site Prediction by Neural Network (http://www.fruitfly.org/seq_tools/splice.html). Si la fortaleza de la definición del nuevo sitio creado es mayor que la del sitio fisiológico se puede generarse un transcrito aberrante.

Presentamos el caso de una mutación c.434A>T en el gen *HMGCL* encontrada en un paciente con aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica¹⁸. Esta mutación genera la aparición de una nueva zona donadora de splicing en medio del exón 5. Este nuevo sitio donador de splicing posee una fortaleza de 0.97 (score entre 0-1) que es mayor que la del sitio fisiológico en el intrón 5 (score 0.88). Estos hallazgos justifican la aparición de un transcrito alternativo con delección de la región 3' del exón 5 y el exón 6 completo (figura 3e).

Mutaciones de splicing que actúan en trans

Son mutaciones que alteran los componentes del espliceosoma o factores proteicos auxiliares que regulan

el splicing. Las mutaciones que afectan directamente al espliceosoma son generalmente letales para la célula¹⁹, pero se han descrito algunas enfermedades humanas en las que mutaciones en factores reguladores del splicing sólo traen como consecuencia la alteración de un tipo de células específicas. Entre estas enfermedades está la retinitis pigmentosa, que se produce por la pérdida de células fotorreceptoras específicas de la retina. Se ha relacionado esta enfermedad con mutaciones en los factores de splicing (PRPF3, PRPF8 y PRPF31) implicados en la función y ensamblaje de las snRNP (U4/U6,U5) del espliceosoma. Se ha sugerido que la afectación específica de las células fotorreceptoras se debería a una especial sensibilidad de sus pre-mRNA a estos factores, que no afectarían del mismo modo a otros tejidos¹⁹.

TERAPIA GÉNICA Y SPLICING

Al comprender la importancia de las alteraciones del splicing en las enfermedades genéticas, se ha abierto la puerta, a la utilización de la regulación del splicing como potencial diana terapéutica^{1,20}.

En general, los posibles tratamientos se basan en el uso de moléculas de RNA que modifican el proceso del splicing o que generan interferencia o silenciamiento (RNAi) del RNA mutado. Este nuevo enfoque permite, frente a la terapia génica tradicional, solucionar algunos problemas como la baja eficiencia en la transferencia del material genético a las células dañadas o la inmunotoxicidad debida a los vectores utilizados. El RNA que actúa como molécula terapéutica, puede eliminar el RNA aberrantes o modificarlo por adición o sustracción de fragmentos. Recientemente, se ha descubierto el potencial de los oligonucleótidos antisentido (AOS: antisense oligonucleotides) para modificar el procesamiento del pre-mRNA. El primer caso en el que se ha aplicado con éxito este tratamiento ha sido la β -talasemia. El AOS ha permitido bloquear una secuencia anómala de splicing situada en el intrón 2 del gen afectado. Esto se ha realizado en células precursoras de la serie roja, consiguiendo de este modo restaurar la síntesis correcta de la cadena beta de la hemoglobina²¹. El uso de estas moléculas también se ha estudiado *in vitro* en modelos humanos de la enfermedad de Duchenne. La demostración de la corrección de la distrofina en muestras de músculo de pacientes afectados, ha

generado una gran esperanza en el uso clínico de estas terapias²². Sin embargo, al igual que en la terapia génica tradicional esta por resolver el problema de cómo hacer llegar la molécula terapéutica al tejido diana.

BLIBLIOGRAFÍA

- 1- García-Blanco MA, Baraniak AP, Lasda EL. Alternative splicing in disease and therapy. *Nat Biotechnol* 2004; 22(5):535-546.
- 2- Baralle D, Baralle M. Splicing in action: assessing disease causing sequence changes. *J Med Genet* 2005; 42(10):737-748.
- 3- Wang GS, Cooper TA. Splicing in disease: disruption of the splicing code and the decoding machinery. *Nat Rev Genet* 2007; 8(10):749-761.
- 4- Krawczak M, Reiss J, Cooper DN. The mutational spectrum of single base-pair substitutions in mRNA splice junctions of human genes: causes and consequences. *Hum Genet* 1992; 90(1-2):41-54.
- 5- Ars E, Serra E, García J, Kruyer H, Gaona A, Lázaro C, Estivill X. Mutations affecting mRNA splicing are the most common molecular defects in patients with neurofibromatosis type 1. *Hum Mol Genet* 2000; 9(2):237-247.
- 6- Teraoka SN, Telatar M, Becker-Catania S, et al. P. Splicing defects in the ataxia-telangiectasia gene, ATM: underlying mutations and consequences. *Am J Hum Genet* 1999; 64(6):1617-1631.
- 7- López AJ. Developmental role of transcription factor isoforms generated by alternative splicing. *Dev Biol* 1995; 172(2):396-411.
- 8- Cáceres JF, Kornbliht AR. Alternative splicing: multiple control mechanism and involvement in human disease. *Trends in Genet* 2002; 18:186-193.
- 9- Bach M. Corte de intrones y empalme de exones. *Investigación y Ciencia* 1992; 5:60-67.
- 10- Blencowe BJ. Exonic splicing enhancers: mechanism of action, diversity and role in human genetic disease. *Trends Biochem Sci* 2000; 25:106-110.
- 11- Nielsen KB, Sørensen S, Cartegni L, et al. Seemingly neutral polymorphic variants may confer immunity to splicing-inactivating mutations: a synonymous SNP in exon 5 of MCAD protects from deleterious mutations in a flanking exonic splicing enhancer. *Am J Hum Genet* 2007; 80(3):416-432.
- 12- Wang GS, Cooper TA. Splicing in disease: disruption of the splicing code and the decoding machinery. *Nat Rev Genet* 2007; 8(10):749-756.
- 13- Stenson PD, Ball EV, Mort M, et al. Human Gene Mutation Database (HGMD): 2003 update. *Hum Mutat* 2003; 21(6):577-581.
- 14- Krawczak M, Thomas NS, Hundrieser B, Mort M, Wittig M, Hampe J, Cooper DN. Single base-pair substitutions in exon-intron

junctions of human genes: nature, distribution, and consequences for mRNA splicing. *Hum Mutat* 2007; 28(2):150-158.

15- Pié J, Gil-Rodríguez MC, Ciero M, *et al.* Mutations and Variants in the Cohesion Factor Genes *NIPBI*, *SMC1A* and *SMC3* in a Cohort of 30 unrelated patients with Cornelia de Lange Syndrome. *Am J Med Genet* 2010; In press.

16- Maslen C, Babcock D, Raghunath M, Steinmann B. A rare branch-point mutation is associated with missplicing of fibrillin-2 in a large family with congenital contractural arachnodactyly. *Am J Hum Genet* 1997; 60(6):1389-1398.

17- Pié J, Casals N, Casale CH, *et al.* A nonsense mutation in the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase gene produces

exon skipping in two patients of different origin with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency. *Biochem J* 1997; 323(2):329-335.

18- Muroi J, Yorifuji T, Uematsu A, *et al.* Molecular and clinical analysis of Japanese patients with 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase (HL) deficiency. *Hum Genet* 2000; 107(4):320-326.

19- Faustino NA, Cooper TA. Pre-mRNA splicing and human disease. *Genes Dev* 2003; 17(4):419-437.

20- Buratti E, Baralle M, Baralle FE. Defective splicing, disease and therapy: searching for master checkpoints in exon definition. *Nucleic Acids Res* 2006; 34(12):3494-3510.

21- Lacerra G, Sierakowska H, Carestia C, Fucharoen S, Summerton J, Weller D, Kole

R. Restoration of hemoglobin A synthesis in erythroid cells from peripheral blood of thalassemic patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(17):9591-9596.

22- van Deutekom JC, Janson AA, Ginjaar IB, *et al.* Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051. *N Engl J Med* 2007; 357(26):2677-2686.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha recibido la ayuda que la Diputación General de Aragón (DGA) da a los Grupos de Investigación Consolidados de la Comunidad (B20). M^a Concepción Gil-Rodríguez disfruta de una beca de Formación del Personal Investigador de la DGA (REF# B120/2006).

Complejo Sandifer en un paciente con Síndrome Cornelia de Lange y mutación en el gen *SMC1A*

Sandifer Complex in a patient with Cornelia de Lange Syndrome and mutation in the gene *SMC1A*

Beatriz Puisac Uriol¹, María Pilar Ribate Molina¹, María Arnedo Muñoz¹,
María Concepción Gil Rodríguez¹, Milagros Ciero Pavón¹, María Esperanza
Teresa¹, Feliciano J. Ramos Fuentes^{1,2}, Juan Pié Juste¹.

1. Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional. Departamentos de: Farmacología y Fisiología, y Pediatría, Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.
2. Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza.

RESUMEN

El síndrome Cornelia de Lange es un trastorno del desarrollo hereditario de transmisión dominante que se caracteriza por un fenotipo facial distintivo, anomalías en las extremidades superiores y retraso de crecimiento y psicomotor. Clínicamente se distinguen tres fenotipos: grave, moderado y leve. En la actualidad se conocen tres genes causales del síndrome: *NIPBL*, *SMC1A* y *SMC3* que codifican proteínas relacionadas con el complejo de cohesinas. Las manifestaciones clínicas más graves suelen asociarse a mutaciones en el gen *NIPBL*, mientras que las mutaciones en los genes *SMC1A* y *SMC3* cursan con cuadros leves y predominio de retraso mental. En este trabajo se describe un paciente con SCdL y mutación en el gen *SMC1A* que cursa con un fenotipo grave en el que destaca la presencia de un complejo Sandifer y la ausencia de habla.

Palabras Clave: Síndrome Cornelia de Lange, Fenotipo, Genotipo, Gen *SMC1A*.

SUMMARY

Cornelia de Lange Syndrome is a dominant inherited developmental disorder characterized by distinctive dysmorphic craniofacial features, limb malformations and growth and cognitive impairment. Clinically, three phenotypes can be distinguished: severe, moderate, and mild. To date, three genes are associated to the disease: *NIPBL*, *SMC1A* and *SMC3*, which encode proteins related with the cohesin complex. The more severe clinical manifestations are seen in patients with mutations in the gene *NIPBL*, whereas mutations in the genes *SMC1A* or *SMC3* cause mild phenotypes although with cognitive impairment. In this work we reported a patient with mild physical phenotype of CdLS who carries a mutation in *SMC1A* and has severe clinical manifestations including the Sandifer complex and absence of speech.

Key Words: Cornelia de Lange syndrome, Phenotype, Genotype, Gene *SMC1A*.

INTRODUCCIÓN

El síndrome Cornelia de Lange (SCdL) (MIMs # 122470, 300590, 610759) fue descrito por primera vez en el año 1933 por la Dra. Cornelia de Lange en dos niñas de origen holandés¹. Se trata de un trastorno del desarrollo hereditario de transmisión dominante que se caracteriza por un fenotipo facial distintivo, anomalías en las extremidades superiores y retraso de crecimiento y psicomotor^{2,3}. De incidencia muy baja, probablemente menor de 1:50.000 nacidos vivos⁴, este síndrome se incluye dentro del grupo de las Enfermedades Raras. Clínicamente se distinguen tres fenotipos: grave, moderado y leve⁵. Pero las formas suaves pueden resultar difíciles de diagnosticar. En el año 2004 se identificó el primer gen relacionado con el síndrome, el *NIPBL*, que codifica una proteína reguladora del complejo de cohesinas^{6,7}. Posteriormente, se localizaron dos genes más, el *SMC1A* en el cromosoma X⁸⁻¹⁰ y el *SMC3*⁹ en el cromosoma 10, ambos codifican proteínas estructurales del complejo de cohesinas. Aunque no está claro si existe una clínica característica para cada uno de estos genes, las comparaciones genotipo-fenotipo indican que las mutaciones del gen *NIPBL* tienen un rango muy amplio de manifestaciones, mientras que las mutaciones de los genes *SMC1A* y *SMC3* suelen dar lugar a cuadros más leves con predominio de retraso mental⁹. En este trabajo se describe un paciente con SCdL y mutación en el gen *SMC1A* que cursa

con una clínica grave en la que destaca la presencia de un complejo Sandifer.

CLÍNICA

Paciente varón diagnosticado a los 14 meses de edad de un Síndrome Cornelia de Lange por el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" de Zaragoza. El examen clínico revela: microcefalia con facies típica del síndrome, retraso de crecimiento moderado y una discreta alteración de las extremidades. La evaluación psicológica confirma el retraso mental y un comportamiento hiperactivo. Todos estos datos sugieren que el paciente tiene un fenotipo leve del SCdL (Figura 1). En la Tabla 1 se recoge la clasificación de las manifestaciones clínicas del paciente según los criterios diagnósticos de esta enfermedad establecidos por Gillis et al.⁵

En los últimos meses, el cuadro ha evolucionado con el desarrollo de un potente reflujo gastroesofágico (Figura 2) que provoca peculiares movimientos de torsión de la cabeza y más recientemente con la aparición de crisis epilépticas y la ausencia de habla cumplidos ya los cuatro años.

ESTUDIO MOLECULAR

El ADN genómico del paciente fue aislado de linfocitos de sangre periférica tras la firma del consentimiento informado por los padres. Inicialmente se estudio el gen *NIPBL* (47 exones), que no reveló ninguna alteración. A continuación se analizó el gen *SMC1A* (25 exones) localizándose en el exón 13 la mutación c.2132G>A, que provoca el cambio de la arginina 711 por una glutamina (p.R711Q) (Figura 3). La metodología seguida fue siempre la misma: amplificación por PCR de las secuencias exónicas e intrónicas flanqueantes, purificación de los productos obtenidos por Exo-SAP-It (Amersham Biosciences), secuenciación bidireccional mediante el kit ABI Prism BigDyeTM ciclo Terminator Sequencing v2.0 (Applied Biosystems) y análisis de secuencia con un ABI 3730[®]. El estudio familiar de los padres resultó negativo, así como también el estudio prenatal del hermano, que se realizó a partir de ADN extraído de vellosidades coriónicas (Figura 3). La confirmación de que la mutación era una variante de novo se hizo mediante el análisis negativo de la misma en un grupo de 50 sujetos control.

DISCUSIÓN

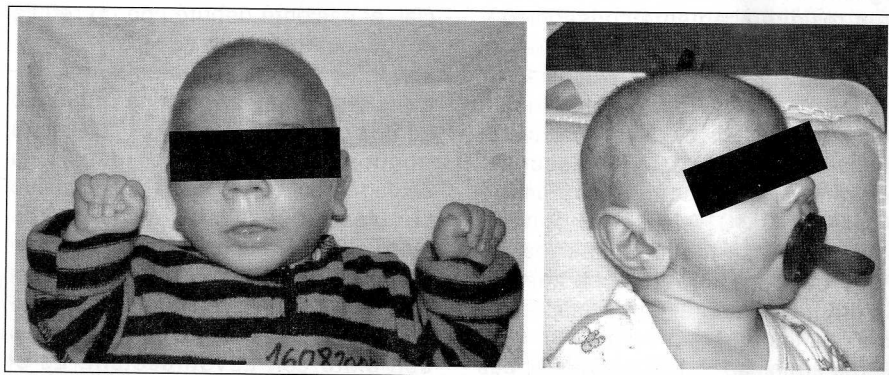
Se discute la clínica de un nuevo paciente con SCdL y mutación en el gen *SMC1A*. En el momento del diagnóstico el niño contaba con 14 meses de edad y presentaba un cuadro leve, en el que predominaba un aspecto facial característico, la microcefalia, el retraso

moderado de crecimiento y psicomotor, un leve defecto cardíaco congénito y la sindactilia 2-3 de los pies. Todo ello coincidía con la clínica descrita en otros pacientes con mutaciones en el gen *SMC1A*^{9,11} y sugería una evolución favorable del cuadro.

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL PACIENTE SEGÚN CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SCdL.

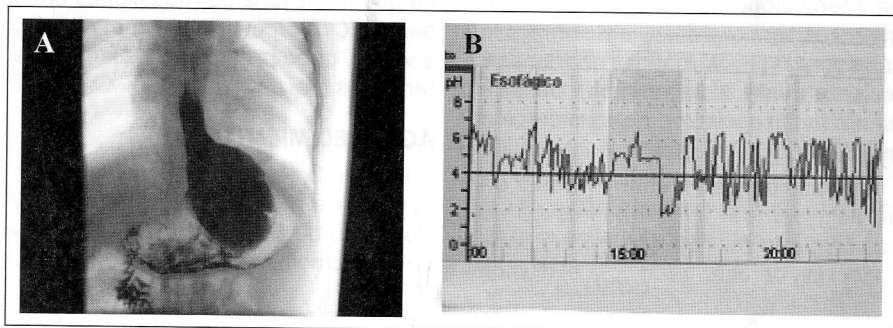
CATEGORÍA	CRITERIO PRINCIPAL	CRITERIO SECUNDARIO
Craneofacial	Microcefalia	Pestañas largas
	Cejas arqueadas	Nariz ante vertidas
	Sinofridia.	Nariz corta
	Estrabismo	Philtrum prominente
	Hirsutismo	Paladar arqueado y alto
Crecimiento	Retraso de crecimiento pre- y post-natal	
Desarrollo	Moderado retraso en el desarrollo intelectual (IQ 36), Ausencia de habla a los 4 años	
Comportamiento	Hiperactividad	
Extremidades	Clinodactilia del quinto dedo de la mano. Sindactilia en los dedos de los pies	
Gastrointestinal	Reflujo Gastroesofágico (severo) / Sandifer	
Cardiovascular	Murmullo del corazón.	
Genitourinario	Pielectasia Criptorquidia	
Otros hallazgos	Hernia umbilical.	

Figura 1



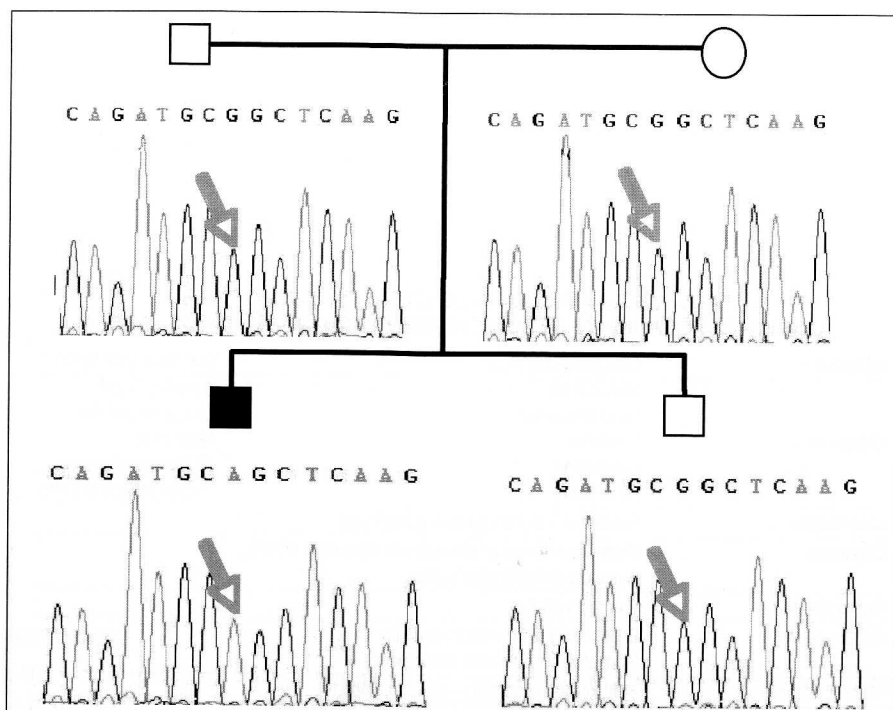
Fenotipo del paciente con SCdL y mutación en el gen *SMC1A*.

Figura 2



Estudios que confirman el reflujo gastroesofágico. A) Imagen de rayos-X del estómago con un contraste de bario. B) Registro de las oscilaciones de pH en el esófago.

Figura 3



Los cromatogramas muestran la mutación missense (c.2132G>A, pR711Q) del paciente y la secuencia normal de sus padres y hermano.

El hallazgo de una mutación en la arginina 711 fue confirmado al afectar a un residuo altamente conservado y al no encontrarse ni en los padres ni en los 50 sujetos control examinados. Esta mutación se localiza en la doble hélice antiparalela de la proteína como la mayoría de mutaciones descritas en este gen^{9,11}. Las hélices de las proteínas SMC1A y SMC3 son los elementos estructurales básicos del anillo del complejo de cohesinas¹². Sorprendentemente, la mayoría de las mutaciones a este nivel afectan también a argininas¹³. Estos aminoácidos de carga positiva se cree que están implicados en la unión a los fosfatos de carga negativa del ADN¹³. Este tipo de interacciones se consideran fundamentales para que el anillo mantenga la cohesión de las cromátidas hermanas y recientemente se han relacionado también con la regulación de la expresión génica¹³.

A pesar de que nuestra mutación parecía compartir el mecanismo de acción de la mayoría de mutaciones conocidas de este gen^{9,11}, la evolución

del paciente ha sido más grave de lo habitual. Tras el diagnóstico leve inicial, el paciente debutó con un reflujo gastroesofágico, que ha sido reticente a todo tipo de tratamientos farmacológicos y posturales y que ha requerido de una operación quirúrgica correctora (funduplicatura Nissen). Además, la esofagitis por reflujo se ha acompañado también de peculiares movimientos de torsión de la cabeza, es decir de un Complejo Sandifer. El paciente también ha desarrollado una epilepsia, con registros EEG anormales que ha sido tratada con éxito con Levetiracetam. Es el primer paciente con mutación en el gen *SMC1A* en el que se describe este tipo de clínica y pone de relieve que a pesar de que la mayoría de mutaciones en el gen *SMC1A* producen un fenotipo leve, a veces, pueden también desarrollarse fenotipos graves.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado con ayudas del Ministerio de Sanidad y Consumo de España (Ref. PI061343) y del Gobierno de Aragón (Ref. B20).

BIBLIOGRAFÍA

1. de Lange C. Sur un type nouveau de dégénération (*typus Amstelodamensis*). *Arch Méd Enfants* 1933 36:713-719.
2. Ireland M. Cornelia de Lange syndrome. In Cassidy SB and Allanson JE Eds. *Management of genetic syndromes* Wiley-Liss Inc. New York, 2001 pp. 85-102.
3. Ireland M, Donnai D, Burn J. Brachmann-de Lange syndrome. Delineation of the clinical phenotype. *Am J Med Genet* 1993 47:959-964.
4. Barisic I, Tokic V, Loane M, Bianchi F, Calzolari E, Garne E, Wellesley D, Dolk H. Descriptive epidemiology of Cornelia de Lange syndrome in Europe. *Am J Med Genet A* 2008 146A:51-59.
5. Gillis LA, McCallum J, Kaur M, DeScipio C, Yaeger D, Mariani A, Kline AD, Li HH, Devoto M, Jackson LG, Krantz ID. *NIPBL* mutational analysis in 120 individuals with Cornelia de Lange syndrome and evaluation of genotype-phenotype correlations. *Am J Hum Genet* 2004 75:610-623.
6. Krantz ID, McCallum J, DeScipio C, et al. Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in *NIPBL*, the human homolog of *Drosophila melanogaster* Nipped-B. *Nat Genet* 2004; 36:631-635.
7. Tonkin ET, Wang TJ, Lisgo S, Bamshad MJ, Strachan T. *NIPBL*, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome. *Nat Genet* 2004 36:636-641.
8. Musio A, Selicorni A, Focarelli ML, Gervasini C, Milani D, Russo S, Vezzoni P, Larizza L. X-linked Cornelia de Lange syndrome owing to *SMC1L1* mutations. *Nat Genet* 2006 38:528-530.
9. Deardorff MA, Kaur M, Yaeger D, et al. Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation. *Am J Hum Genet* 2007 80:485-494.
10. Borck G, Zarhrate M, Bonnefont JP, Munnich A, Cormier-Daire V, Collea L. Incidence and clinical features of X-linked Cornelia de Lange syndrome due to *SMC1L1* mutations. *Hum Mutat* 2007 28:205-206.
11. Liu J, Feldman R, Zhang Z, et al. *SMC1A* Expression and mechanism of pathogenicity in probands with X-linked Cornelia de Lange Syndrome *Hum Mutat* 2009 30:1-8.
12. Hirano T. At the heart of the chromosome: SMC proteins in action. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006 7:311-322.
13. White GE, Erickson HP. The coiled coils of cohesin are conserved in animals, but not in yeast. *PLoS One* 2009 4:e4674.

CASO CLÍNICO

Sarcoidosis aguda. Síndrome de Löfgren.

Acute Sarcoidosis. Löfgren syndrome.

Victoria Fuentelsaz-del Barrio, Cristina Corredera-Carrión, Mariano Ara-Martín, M^º Pilar Grasa-Jordán, F.J. Carapeto.

Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Zaragoza.



RESUMEN:

El Síndrome de Löfgren es una variante de presentación aguda de la sarcoidosis, de carácter benigno, caracterizada por la presencia de eritema nodoso, adenopatías hiliares bilaterales y poliartralgias o poliartritis. Presentamos un caso de Síndrome de Löfgren cuyo interés reside en el diagnóstico de una enfermedad sistémica como es la sarcoidosis a través de lesiones cutáneas.

Palabras clave: Síndrome de Löfgren. Sarcoidosis. Eritema nodoso.

ABSTRACT:

Löfgren syndrome is an acute form of sarcoidosis that is characterized by erythema nodosum, bilateral hilar lymphadenopathy, and polyarthralgia or polyarthritis. We report a case of Löfgren syndrome whose interest lies in the diagnosis of a systemic disease like sarcoidosis through cutaneous manifestation.

Key words: Löfgren syndrome. Sarcoidosis. Erythema nodosum.

INTRODUCCIÓN:

El eritema nodoso es la forma más común de paniculitis. Desde el punto de vista clínico, son nódulos subcutáneos dolorosos, eritematosos a menudo con distribución simétrica sobre las regiones pretibiales, alrededor de los tobillos y menos frecuentemente en muslos y brazos. El eritema nodoso está asociado a un amplio espectro etiológico que incluye infecciones, fármacos, embarazo, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunes, sarcoidosis e idiopático. Está considerado en general como una respuesta de hipersensibilidad retardada a una amplia variedad de estímulos antigénicos, incluidas bacterias, virus y agentes químicos. En un reciente estudio en España de 106 personas con eritema nodoso, la tercera parte de los casos fueron idiopáticos, otra tercera parte fue debida a etiología infecciosa y la sarcoidosis representó el 22% del total; siendo la enfermedad sistémica más frecuente causante de eritema nodoso.¹

El síndrome de Löfgren es una forma de sarcoidosis aguda y autolimitada que se caracteriza por la presentación de eritema nodoso, adenopatías hiliares bilaterales y artralgias así como otros síntomas constitucionales que incluyen: astenia, fiebre, pérdida de peso y en ocasiones uveítis anterior.

CASO CLÍNICO:

Mujer de 46 años con antecedentes patológicos de hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina 50 mcg

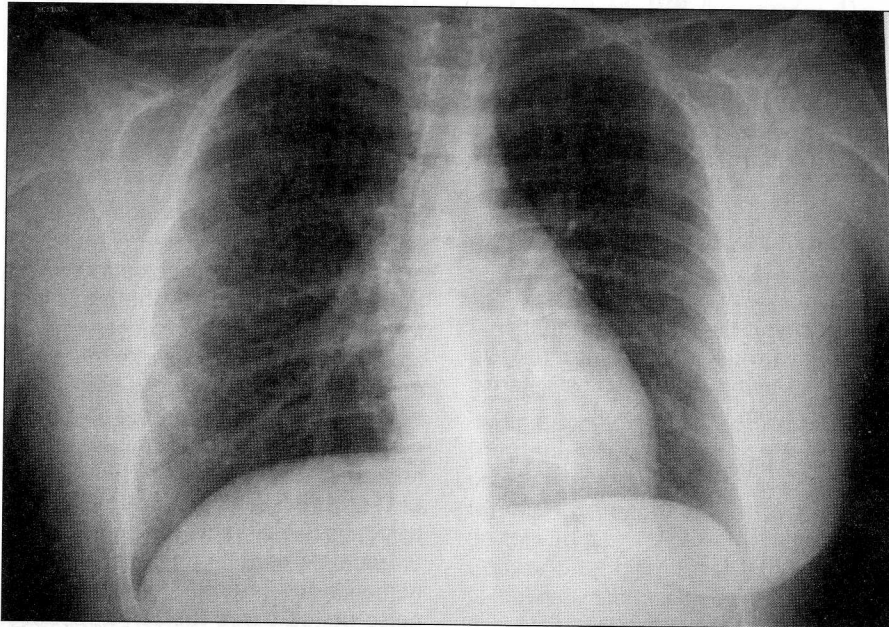
Correspondencia: Victoria Fuentelsaz del Barrio.
Servicio de Dermatología. Hospital Clínico "Lozano Blesa". Zaragoza (España).
Tel. 976765700, ext 2506. · E-mail victoriafuentelsaz@hotmail.com.

Figura 1



Nódulos contusiformes, eritematosos y dolorosos en áreas pretibiales de ambas extremidades inferiores.

Figura 2



Radiografía de tórax: adenopatías hiliares bilaterales.

al día, acudió a Urgencias de nuestro hospital por presentar desde hacía un mes, lesiones dolorosas en extremidades inferiores, febrícula, artralgias de muñecas y tos seca. A la exploración física destacaban nódulos contusiformes de distintos tamaños, dolorosos a la presión, localizados preferentemente en áreas pretibiales de ambas extremidades inferiores y edema e inflamación de dorso de pies y tobillos; compatible con Eritema Nodoso. (figura 1) La paciente presentaba fiebre de 38° C y la auscultación pulmonar era normal. En el hemograma, bioquímica y estudio de

coagulación solicitado en Urgencias destacó únicamente una discreta linfopenia. En la radiografía de tórax se apreciaban adenopatías hiliares bilaterales. (figura 2) La paciente ingresó en el Servicio de Dermatología para estudio y tratamiento bajo la sospecha diagnóstica de posible Síndrome de Löfgren.

De entre las pruebas solicitadas durante el ingreso destacaban: Hb 12,2, Hto 33%, VSG 40, PCR 2,52, Beta-2 microglobulina 2,52. Los anticuerpos contra tiroides microsomal, anticuerpos contra tiroides tiroglobulina e inmunocomplejos eran discretamente elevados,

lo que justificaba su patología tiroidea y los niveles de enzima convertidora de angiotensina eran normales. El estudio histológico de la biopsia cutánea confirmó el diagnóstico de eritema nodoso. (figura 3) Se le practicó un TAC toraco-abdominal en el que aparecían adenomegalias inferiores al centímetro de diámetro en ambos hilios pulmonares y ventana aorto-pulmonar sin afectación del parénquima pulmonar ni de otras vísceras o adenopatías abdominales. (figura 4) El resto de exploraciones: hemocultivos, serologías para virus, bacterias y neumonías; baciloscopia de esputo inducidos y Mantoux fueron negativos.

Durante su ingreso se solicitó colaboración al Servicio de Neumología, quienes realizaron el estudio de función pulmonar, que fue normal y el lavado broncoalveolar, el cual demostró una alveolitis linfocitaria con predominio de CD4 (80%). La fibrobroncoscopia no encontró alteraciones y el examen oftalmológico resultó ser normal.

La paciente evolucionó favorablemente siendo tratada con corticoides orales a dosis de 0,5 mg/ Kg/ día en pauta descendente, corticoides tópicos y antiinflamatorios no esteroideos. Tras un año de revisiones periódicas en nuestras consultas, la paciente no ha vuelto a presentar recurrencia de la enfermedad y se encuentra asintomática y sin tratamiento.

COMENTARIO

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa de origen desconocido en el que hasta en un tercio de los pacientes existen manifestaciones cutáneas que en ocasiones son el primer signo clínico de enfermedad. Las lesiones cutáneas de sarcoidosis se clasifican según la presencia histológica de granulomas no caesificantes en específicas e inespecíficas. Las lesiones específicas son: las máculas y pápulas sarcoideas, el lupus pernio, los nódulos subcutáneos y la sarcoidosis cicatricial. Entre las lesiones inespecíficas están el eritema nodoso, que es la forma más frecuente de estas últimas, la vasculitis linfocitaria y otras como calcificaciones, el prurigo y el síndrome de Sweet.²

En 1953 Sven Löfgren y Lundbäck dan nombre a esta forma de presentación aguda de la sarcoidosis tras el estudio de 212 personas diagnosticadas de sarcoidosis con adenopatías hiliares

bilaterales (después de la exclusión de tuberculosis y la confirmación histológica en el 45% de los casos); de las cuales 110 presentaban Eritema Nodoso y 101 de estos últimos tenían artralgias o signos objetivos de artritis. Además observaron que esta forma de presentación era más frecuente en mujeres de edad media procedentes de países nórdicos.^{3,4}

El Síndrome de Löfgren es más frecuente en los países nórdicos, mientras que es infrecuente en la raza negra y asiática. Aunque esta forma de presentación de la sarcoidosis se puede dar en cualquier época del año, hay un marcado predominio en primavera, por lo que se piensa que existe algún factor de exposición ambiental que, junto a la predisposición genética contribuyen al desarrollo de la enfermedad.⁵ Existen diferencias étnicas dentro de la misma entidad como por ejemplo formas más larvadas en el tiempo y más graves en la raza negra; y escasa presentación de artralgias/artritis y la mayor necesidad de corticoides por periodos más largos de tiempo para la remisión del cuadro en la raza asiática.⁶ La presencia de eritema nodoso inicialmente se considera factor de buen pronóstico en la raza blanca pero parece que en la raza negra esto mismo no ocurre. Estudios genéticos determinan la relación del Síndrome de Löfgren con los haplotipos HLA B8 y HLA DR3 y más recientemente con HLA DR17, asociado con mejor resolución del cuadro clínico sobretodo en la población blanca de países del norte de Europa.¹ Respecto a las diferencias sexuales en las manifestaciones clínicas del Síndrome de Löfgren se ha observado que la presencia de eritema nodoso es predominantemente más frecuente en mujeres, mientras que la artritis de tobillos es más frecuente en los hombres.⁷

En 1999 tras la revisión de 186 pacientes en España afectados de Síndrome de Löfgren se extraen las siguientes conclusiones: el 85% eran mujeres, con unas edades comprendidas entre los 37 y 48 años. La presencia de eritema nodoso e inflamación articular estaba en el 93% de los casos y en el momento del diagnóstico el 83% no presentaban clínica respiratoria de los cuales casi el 81% se encontró en estadio radiológico I. Solamente en el 5% había descendido la capacidad vital y en el 45% de los casos estaban elevados los niveles de enzima convertidora de angiotensina.

Figura 3

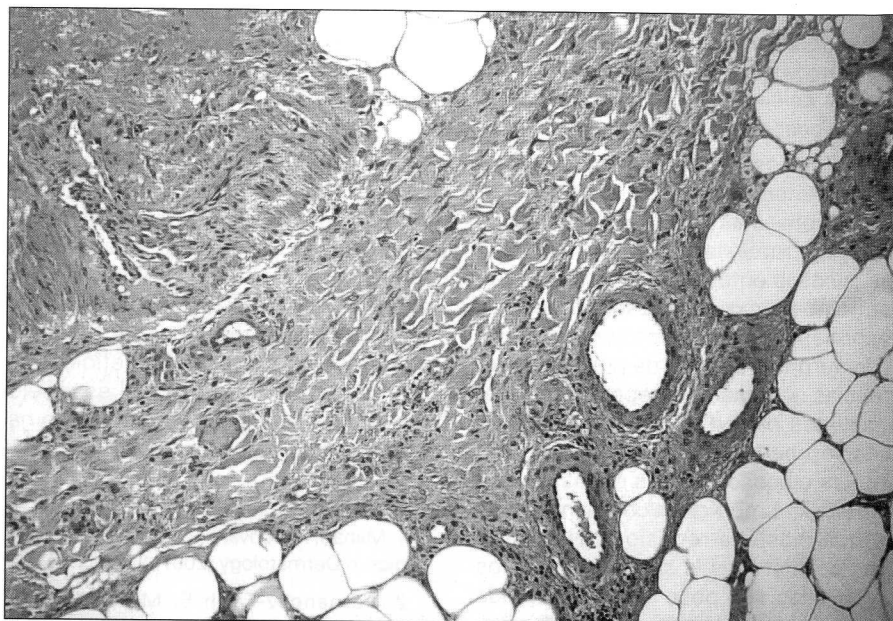
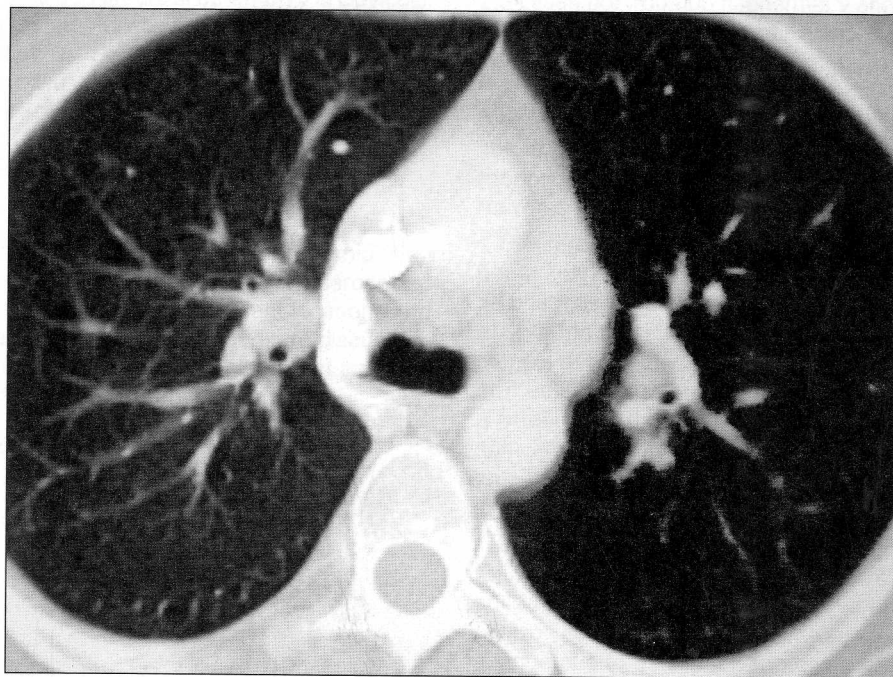


Imagen histológica de la biopsia de piel. Edema septal e infiltrado linfocitario y alguna célula gigante multinucleada.

Figura 4



Tac toraco-abdominal: se aprecian adenopatías en la ventana aorto-pulmonar y ambos hilios pulmonares.

En ocasiones la inflamación periarticular de tobillos puede ser la primera y única manifestación clínica del Síndrome de Löfgren y algunos autores lo consideran una variante dentro del mismo síndrome, es por ello por lo que se recomienda la realización de una radiografía de tórax en estos casos.⁸

El diagnóstico del Síndrome de Löfgren es fundamentalmente clínico y radiológico. Numerosos estudios sugieren que no es necesaria la confirmación histológica transbronquial, sobretodo en los casos de presentación típica; así como que sólo es útil la prueba del galio67 en los casos de adenopatías hiliares unilaterales. La

normalidad en los niveles de enzima convertidora de angiotensina se relacionan con una mejor respuesta a los corticoides y menor tasa de recurrencias aunque no sirve para excluir o confirmar enfermedad ni valorar actividad.¹

El diagnóstico diferencial incluye fundamentalmente el de las adenopatías hiliomediastínicas: tuberculosis, linfoma y metástasis. En la mayoría de los casos la enfermedad remite sin tratamiento a los pocos meses, aunque se recomienda revisar al paciente durante más tiempo y avisarle de posibles recurrencias. Además del reposo en cama, salicilatos o AINES, el tratamiento de elección para el Síndrome de Löfgren son los glucocorticoides orales a dosis entre 0,5 a 1 mg/Kg/día con disminución gradual hasta la remisión del cuadro. Las recaídas tras la suspensión de los corticoides son poco frecuentes dada la naturaleza autorresolutiva del mismo. Otros fármacos que se han utilizado

son la hidroxicloroquina, la ciclosporina y la talidomida.

Como conclusión, presentamos este caso porque a pesar de que el Síndrome de Löfgren es una patología relativamente frecuente en nuestro país, pocas veces es el dermatólogo quien orienta el cuadro de una manera tan rápida desde el Servicio de Urgencias. La clínica de este caso es florida para pensar desde un primer momento en esta entidad, sin embargo ante la presencia de un eritema nodoso debemos de tener en cuenta su amplio espectro etiológico. En muchas ocasiones la piel es reflejo de enfermedades sistémicas, como ha sido nuestro caso.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Maná J, Marcoval J. Erythema nodosum. *Clinics in Dermatology* (2007) 25, 288-294.
2. Fernandez-Faith E, Mc Donnell J. Cutaneous sarcoidosis: diferencial diagnosis. *Clinics in Dermatology* (2007) 25, 276-287.
3. Löfgren S, Lundbäck H. The bilateral hilar lymphoma syndrome. A study of the relation to tuberculosis and sarcoidosis in 212 cases. *Acta Med Scand* 1952; 142:265-74.
4. Löfgren S, Lundbäck H. The bilateral hilar lymphoma syndrome. A study of the relation to age and sex in 212 cases. *Acta Med Scand* 1952;142: 265-64.
5. Maná J, Gómez-Vaquero C, Montero A et al. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 cases. *Am J Med* 1999; 107:240-5
6. Ohta. H, Tazawa R, Nakamura A, Kimura Y. Acute-onset sarcoidosis with erythema nodosum and polyarthralgia (Löfgren's syndrome) in Japan: a case report and a review of the literature. *Intern Med.* 2006;45(9):659-628.
7. Grunewald J, Eklund A. Sex-specific manifestations of Löfgren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Jan 1;175(1)
8. Mana J, Gómez-Vaquero C, Salazar A, Valverde J, Juanola X, Pujol R. Periarticular ankle sarcoidosis: a variant of Löfgren's syndrome. *J Rheumatol* 1996;23:874-877.

CASO CLÍNICO

Sarcoma granulocítico óseo (cloroma). Reporte de caso

Osseus granulocytic sarcoma (chloroma). A case report

Dr. Rafael Pila Pérez¹, Dr. Pedro Rosales Torres², Dr. Rafael Pila Peláez³,
Dr. Víctor A. Holguín Prieto⁴, Dr. Luis F. Alzate Giraldo⁵

Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech". Camagüey. Cuba

1. Especialista de II grado en Medicina Interna. Profesor Titular y Consultante del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Camagüey, Cuba.
2. Especialista de I grado en Anatomía Patológica. Profesor Instructor del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Camagüey, Cuba.
3. Especialista de II grado en Medicina Interna. Profesor Asistente del Instituto Superior de Ciencias Médicas de Camagüey, Cuba.
4. Residente de III en Medicina Interna del Hospital Universitario "Manuel Ascunce Doménech" de Camagüey, Cuba.
5. Médico general del Hospital Universitario "Manuel Ascunce Doménech" de Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Se describe el caso de un paciente de 70 años de edad, sin antecedentes patológicos de importancia, con leucemia mielomonocítica aguda (M4) que coincide con la aparición de un sarcoma granulocítico o cloroma que afectó al esternón y la clavícula. Se discuten las principales localizaciones y su significación clínica; al igual que se hacen consideraciones diagnósticas y terapéuticas. Se concluye que se desconocen los mecanismos patogénicos de esta enfermedad y que deben tenerse en cuenta los linfomas no Hodgkin de células grandes en su diagnóstico diferencial.

Palabras clave: Sarcoma granulocítico, leucemia aguda, esternón, clavícula.

ABSTRACT

The case of a 70-years male patient with acute myelomonocytic leukemia (M4) is presented. This entity coincided with the diagnosis of a granulocytic sarcoma or chloroma, located in the sternum and the clavicle. The most important locations and the clinical considerations, as well as the diagnosis and the treatment are discussed. The pathogenic mechanisms of granulocytic sarcoma are still unknown. Large cell non-Hodgkin lymphoma should be considered in the differential diagnosis.

Key words: Granulocytic sarcoma, acute leukemia, sternum, clavicle.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de la leucemia mieloide aguda (LMA) es aproximadamente de 2.3 casos por 100.000 habitantes y año, y la incidencia corregida por edades y sexo es mayor en los varones que en las mujeres, 2.9 frente a 1.9, respectivamente. La incidencia de la LMA aumenta con la edad; es de 1.3 en las personas menores de 65 años y de 12.2 en las mayores de esa edad (1).

Son raros los pacientes que consultan por la aparición de una lesión en forma de una masa situada en los tejidos blandos, la mama, el útero, los ovarios, el cráneo, el tubo digestivo, los pulmones, el mediastino, la próstata, los huesos u otros órganos (2, 3). Estas lesiones son verdaderas tumoraciones de células leucémicas y se llaman sarcomas granulocíticos (SG) o cloromas (4).

El cloroma o sarcoma granulocítico (SG) es un tumor hematológico raro, sólido, extramedular, y se observa en relación con la leucemia mieloide aguda, aunque puede estar asociado con otros procesos mieloproliferativos como la leucemia mieloide crónica (LMC) (5). Excepcionalmente se presentan en la leucemia linfoblástica aguda (1).

Ha motivado la presentación de este caso su extrema rareza, ya que es el primer caso de esta entidad en nuestro hospital desde hace 40 años.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente de 70 años de edad, sin antecedentes patológicos

Correspondencia: Dr. Rafael Pila Pérez.
General Gómez # 452. Camagüey. Cuba. CP. 70100.
e-mail: vadolfo@finlay.cmw.sld.cu

personales o familiares de interés, que hace aproximadamente cuatro meses acudió a un facultativo por presentar astenia, anorexia, pérdida de peso y una pequeña tumoración en la región anterosuperior del tórax. Se le practicaron exámenes de laboratorio donde se encontró una anemia con un conteo total de glóbulos rojos de 3.1×10^{12} células/L, cifras de hemoglobina de 10 g/dL y una leucocitosis de 20.5×10^9 células/L. En aquella ocasión fue tratado con sales de hierro, ácido fólico y vitaminoterapia, mejorando discretamente. El paciente notó que la tumoración aumentaba rápidamente de tamaño y que los síntomas generales se exacerbaron, por lo que se presentó al servicio de urgencias donde fue hospitalizado para su estudio.

Examen físico

Paciente asténico, febril de 38°C , pálido y sin lesiones purpúrico-hemorrágicas. *Cuello:* normal. *Abdomen:* no visceromegalias. *Tórax:* a nivel de la región anterior y superior se aprecia una tumoración de 10×9 cm, de consistencia firme, adherida a planos profundos, en relación con el manubrio esternal y los tercios proximales de ambas clavículas (Figura 1); no dolorosa, de temperatura normal y sin adenopatías asociadas. *Examen cardiorrespiratorio:* frecuencia respiratoria: 14 resp/min, murmullo vesicular normal, ruidos cardíacos rítmicos, de buen tono y sin soplos. Tensión arterial: 110/80 mm Hg. Frecuencia cardíaca: 84 lat/min. *Examen osteomioarticular:* sin alteraciones. *Exploración neurológica:* normal. *Exploración rectal y genital:* normal. *Fondo de ojo:* cataratas bilaterales.

Estudio analítico e imagenológico

Hematíes: 2.9×10^{12} células/L, hematocrito: 0.29, leucocitos: 36×10^9 células/L, con la siguiente fórmula diferencial: 29% de neutrófilos, 45% de linfocitos, 18% de monocitos y 8% de células blásticas; conteo de plaquetas: $175.400/\text{mm}^3$, velocidad de sedimentación globular: $164 \text{ mm}/1^{\text{a}} \text{ hora}$. Tiempo de protrombina, coagulación y sangrado: normales. Glucemia, iones, creatinina, enzimas hepáticas y proteínas totales: normales. Volumen corpuscular medio: 62 fL. Conteo de reticulocitos: 1.8 %, conteo de eosinófilos: 280×10^6 células/L. Ácido úrico: $820 \mu\text{mol}/\text{L}$. Estudios bacteriológicos, incluyendo hemocultivo, urocultivo y pruebas de aglutinación para Brucellas: normales. Prueba de tuberculina: 2 mm.

Electrocardiograma: normal. *Radiografía de tórax (posteroanterior y lateral), pelvis ósea, cráneo y huesos largos:* normales. *Ultrasonografía abdominal:* no demostró alteraciones de importancia, salvo la presencia de imagen compatible con hiperplasia benigna de la próstata. *Tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen:* normal. *TAC del tórax:* a nivel de la región anterosuperior del tórax se presenta una tumoración de 11×10 cm, homogénea, en contacto con el esternón, y ambas clavículas en sus tercios proximales y el músculo pectoral; no se aprecian calcificaciones. *Aspirado de médula ósea:* infiltración masiva mielomonoblástica tipo 4, de la clasificación FAB. *Biopsia por aspiración con aguja fina:* se demuestra infiltración leucémica.

Se le transfundieron al paciente concentrados de glóbulos en tres oportunidades, con los cuales mejoraron sus cifras de hemoglobina; se inició tratamiento con cefotaxima y gentamicina. Después de siete días de buena evolución, se aplicó tratamiento con daunorrubicina se administra a la dosis de inducción de $45 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ durante 3 días; y simultáneamente se administró arabinósido de citosina, a $200 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ durante siete días, repitiéndose esta última medicación después de seis días de intervalo. Además se utilizaron 600 mg diarios de alopurinol.

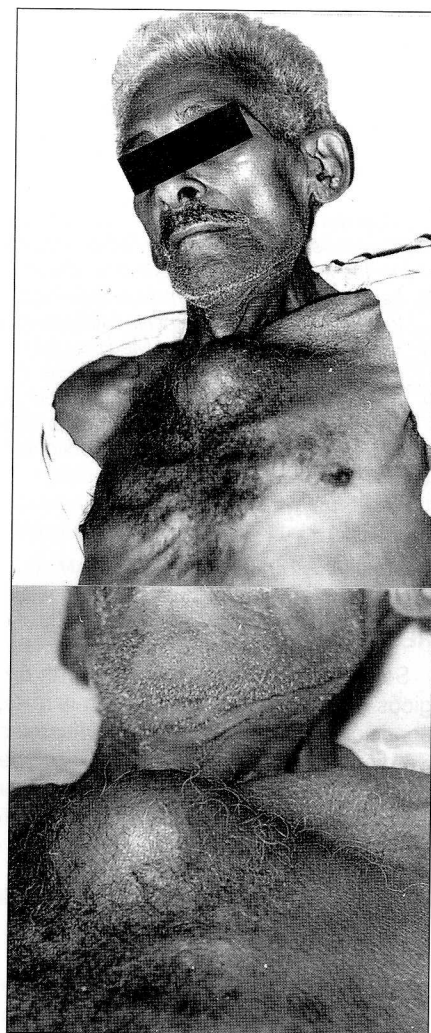
Después de su mejoría se practica exéresis del tumor y el estudio histopatológico confirma una infiltración gris-verdosa del hueso, compatible con el diagnóstico de sarcoma granulocítico o cloroma (Fig. 2 y 3).

Posteriormente a nuestro paciente se le administraron transfusiones de glóbulos, albúmina humana, factor de transferencia y otros hemoderivados, recibiendo el alta hospitalaria a los 61 días de su ingreso. El paciente es asistido por la consulta de hematología, realizándose estudios periódicos cada 30 días y hasta el momento, después de ocho meses, se encuentra asintomático.

DISCUSIÓN

El cloroma o SG es el término utilizado para describir la presencia de masas tumorales constituidas por células leucémicas localizadas con frecuencia a nivel del subperiostio, asociadas a LMA y ocasionalmente a la fase crónica de la LMC, y pueden encontrarse, por ello, también en las estructuras ligamentosas del cráneo, los senos paranasales,

Figura 1



Obsérvese la tumoración de consistencia firme, en relación con el manubrio esternal y los tercios proximales de ambas clavículas.

las órbitas, la columna vertebral, las costillas, el sacro, las mamas, el útero, los ovarios, el tracto gastrointestinal, los pulmones, el mediastino, y la próstata (6); en nuestro caso se relacionó fundamentalmente con el esternón y la clavícula. A diferencia del mieloma múltiple, además de las alteraciones de la médula ósea se observan alteraciones periósticas (1, 6).

Este tumor puede ofrecer manifestaciones clínicas motivadas por fenómenos de compresión o por desarrollo infiltrativo (7). La evolución de la enfermedad es similar a la de la leucemia aguda y las alteraciones sanguíneas son idénticas (2, 4), como se pudo apreciar en éste caso.

Esta entidad se observa en niños y adultos jóvenes con mayor frecuencia,

Figura 2

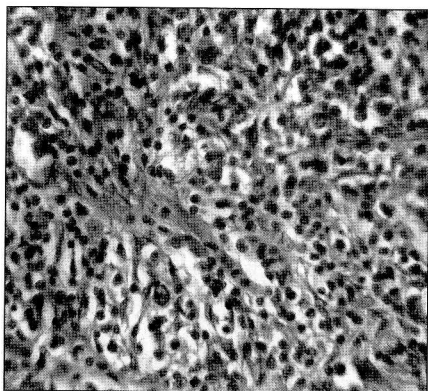


Imagen histológica donde se observa una alta celularidad que infiltra fibras musculares del pectoral mayor (H/E-10x).

Figura 3

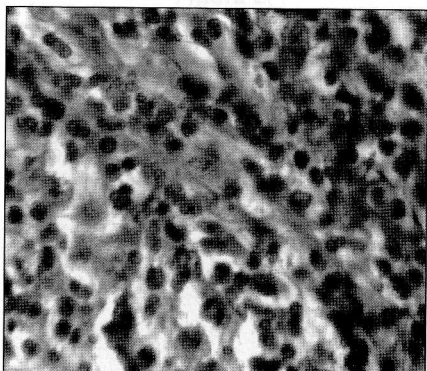


Imagen a gran aumento donde puede apreciarse la presencia de promielocitos y estados intermedios de su maduración. Obsérvese la abundancia de mielocitos eosinófilos típicos de la forma diferenciada del sarcoma granulocítico (H/E-40x).

siendo raro después de los 50 años (5, 7); nuestro paciente tenía 70 años.

Esta enfermedad es diagnosticada incorrectamente, en muchas ocasiones, como un linfoma maligno no Hodgkin, especialmente en el caso de los linfomas de células grandes, los cuales desde el punto de vista histopatológico presentan una morfología similar, por lo que causan errores en el diagnóstico de los patólogos (8).

Diferentes teorías se han propuesto para explicar la fisiopatología de este inusual desorden, pero el mecanismo exacto no está claro aún (9). En esta enfermedad puede aparecer una LMA típica simultáneamente, posteriormente o nunca (6). En este paciente se presentó al mismo tiempo. En esta forma de LMA, el SG es más frecuente con translocaciones entre los cromosomas 8 y 21 (1, 6).

El tumor presenta un color verde característico, de donde deriva su nombre; esta coloración se da por la presencia de la enzima mielo-verdeperoxidasa de la LMA (4), tal como se presentó en nuestro caso; este color desaparece por la exposición a la luz y al aire (10) y se dice que se conserva colocando el tumor en glicerina. Se han descrito tumores de color verde en diferentes órganos, lo que ayuda al diagnóstico de este proceso (11).

Su tratamiento consiste en tratar la enfermedad de base y aplicar radioterapia a la masa si ésta es sintomática, muy grande y/o resistente a la quimioterapia sistémica (12).

Imamura et al (13), al igual que Hu et al (5), indican después de la quimioterapia, el tratamiento con trasplante de médula ósea alogénica con resultados excelentes.

Muchas medidas se han empleado antes del tratamiento quirúrgico y radioterápico, pero el pronóstico es muy malo y el paciente muere a los pocos meses (9).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hiddemann W. Management of acute myeloid leukemia in elderly patients. *J Clin Oncol.* 1999;17:3569-76.
2. Tripathi R, Sharma B, Chaturvedi KU, Khurana N, Mala YM. Granulocytic Sarcoma of the Female Genital Tract: Report of a Case with an Unusual Presentation. *Gynecol Obstet Invest.* 2005 Feb 9;59(4):184-186.
3. Ozcelik T, Ali R, Ozkalemkas F, Ozkocaman V, Coskun H, Erisen L, Filiz G. A case of granulocytic sarcoma during complete remission of acute myeloid leukemia with multiple masses involving the larynx and nasopharynx. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2003 Dec;11(6):183-8.
4. Rizzo M, Magro G, Castaldo P, Tucci L. Granulocytic sarcoma (chloroma) in HIV patient: a report. *Forensic Sci Int.* 2004 Dec 2;146 Suppl:S57-8.
5. Hu SW, Huang SP, Yang SF, Chai CY. Chloroma of the testis after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: a case report. *Kaohsiung J Med Sci.* 2004 Oct;20(10):506-11.
6. Bloomfield CD, Byrd JC, Wetzler M. Acute and Chronic Myeloid Leukemia. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine [CD-ROM]*. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
7. Savranlar A, Ustundag Y, Ozer T, Bayraktaroglu T, Demircan N, Ozdemir H, Borazan A. A thoracic-epidural granulocytic sarcoma case that was diagnosed preceding the onset of and that recurred co-incidental to acute promyelocytic leukemia, which developed after surgical treatment. *Acta Med Okayama.* 2004 Oct;58(5):251-4.
8. Constantinou J, Nitkunan T, Al-Izzi M, McNicholas TA. Testicular granulocytic sarcoma, a source of diagnostic confusion. *Urology.* 2004 Oct;64(4):807-9.
9. Suzer T, Colakoglu N, Cirak B, Keskin A, Coskun E, Tahta K. Intracerebellar granulocytic sarcoma complicating acute myelogenous leukemia: a case report and review of the literature. *J Clin Neurosci.* 2004 Nov;11(8):914-7.
10. Kwatra KS, Prabhakar BR, Arora Y. Bilateral granulocytic sarcoma (chloroma) of the breast in blast crisis: a case report. *Indian J Pathol Microbiol.* 2004 Jan;47(1):66-8.
11. Stafford CM, Herndier B, Yi ES, Weidner N, Harrell JH 2nd. Granulocytic sarcoma of the tracheobronchial tree: bronchoscopic and pathologic correlation. *Respiration.* 2004 Sep-Oct;71(5):529-32.
12. Mano Y, Yokoyama K, Chen CK, Tsukada Y, Ikeda Y, Okamoto S. Acute myeloid leukemia presenting with obstructive jaundice and granulocytic sarcoma of the common bile duct. *Rinsho Ketsueki.* 2004 Sep;45(9):1039-43.
13. Imamura T, Matsuo S, Yoshihara T, Chiyonobu T, Mori K, Ishida H, Nishimura Y, Kasubuchi Y, Naya M, Morimoto A, Hibi S, Imashuku S. Granulocytic sarcoma presenting with severe adenopathy (cervical lymph nodes, tonsils, and adenoids) in a child with juvenile myelomonocytic leukemia and successful treatment with allogeneic bone marrow transplantation. *Int J Hematol.* 2004 Aug;80(2):186-9.

CASO CLÍNICO

Síndrome de Sweet asociado a Carcinoma de Colon.

Sweet's Syndrome associated with Colon Carcinoma.

Victoria Fuentelsaz del Barrio¹; Cristina Corredera Carrión²;
Mariano Ara Martín³; Francisco J. Carapeto⁴.

1. Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Servicio de Dermatología. Zaragoza. victoriafuentelsaz@hotmail.com
2. Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Servicio de Dermatología. Zaragoza. criscorredera@hotmail.es
3. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Servicio de Dermatología. Zaragoza. mam@comz.org
4. Jefe de Departamento. Servicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

RESUMEN

Los síndromes paraneoplásicos son cuadros clínicos infrecuentes que se asocian a neoplasias, siendo a menudo precursores de éstas. La asociación de Síndrome de Sweet (SS) con procesos malignos está presente en el 20% de los casos, siendo las neoplasias de origen hematológico el 85% y el 15% los tumores sólidos.

De entre los tumores sólidos asociados a SS, el adenocarcinoma de colon es muy infrecuente. Presentamos un caso clínico de SS con gran expresividad clínica, que nos llevó al diagnóstico de un adenocarcinoma de colon hasta ese momento desconocido.

Palabras clave: Síndrome de Sweet, tumor sólido, adenocarcinoma de colon.

ABSTRACT

The paraneoplastic syndromes are a rare clinical conditions that are associated with malignancies, often being forerunners of these. Sweet's syndrome (SS) associated with malignat process is present in 20% of cases, being hemalogic disorders 85% and solid tumors 15%. Among solid tumors associated with Sweet's syndrome, adenocarcinoma of colon is infrequent. We report a case of SS with great clinical expressiveness, that led us to the diagnosis of colon adenocarcinoma which it had been unknown until then.

Key words: Sweet's syndrome, solid tumor, colon carcinoma.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica aguda febril), es una enfermedad que consiste en la aparición súbita de placas y pápulas eritematosas, habitualmente dolorosas, que en ocasiones presentan vesículas y pústulas superficiales, y que generalmente se acompañan de fiebre, neutrofilia y artralgias. Según Cohen y col.¹ se puede clasificar en 3 formas: la clásica o idiopática, la asociada a un proceso maligno y la inducida por fármacos. El SS clásico suele presentarse en mujeres de edad media (30-60 años) y con frecuencia precedido de una infección respiratoria o de tracto gastrointestinal. Existen también casos de SS relacionados con la enfermedad inflamatoria intestinal, el embarazo y conectivopatias. De entre los tumores sólidos asociados a Síndrome de Sweet, los más frecuentes son los de origen genito-urinario y mama en las mujeres, y tracto digestivo en los hombres^{1,2}

CASO CLÍNICO

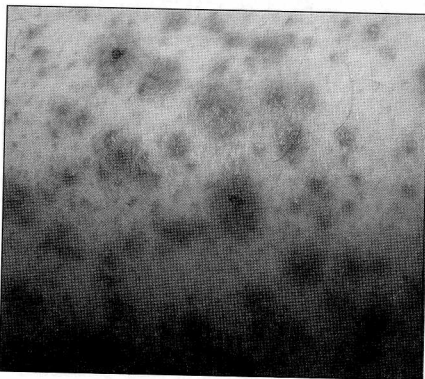
Varón de 74 años, que acude al Servicio de Urgencias de nuestro hospital, por presentar lesiones cutáneas pruriginosas de dos días de evolución, acompañadas de fiebre (38°), malestar general y artralgias en muñecas y rodillas. El paciente refería antecedentes de hipertensión arterial y trombosis venosa profunda de extremidad inferior derecha hacía un año, en tratamiento habitual con antihipertensivos (nifedipino e hidroclorotiazida) y anticoagulantes

Figura 1



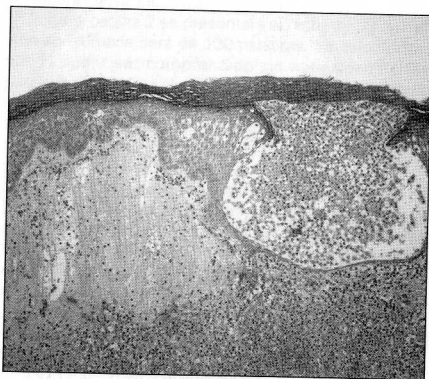
Lesiones papulosas eritemato-violáceas, duras al tacto y algo dolorosas localizadas en dorso de mano.

Figura 2



Lesiones maculo-papulosas eritematosas algunas con pequeñas costras superficiales localizadas en dorso de muslo.

Figura 3



Infiltrado dérmico difuso y denso constituido principalmente por neutrófilos. Edema intenso en dermis papilar acompañado de espongirosis intraepidérmica que da lugar a la formación de una vesícula intraepidérmica y absceso subcorneal. Hematoxilina-eosina.

orales (acenocumarol) desde entonces. El paciente negaba la toma de fármacos o infecciones recientes.

A la exploración física se apreciaban lesiones papulosas eritemato-violáceas, duras al tacto, ligeramente dolorosas, con centro vesiculoso y pustuloso, localizadas en dorso de manos así como lesiones maculosas eritematosas, con centro vesiculoso y pequeñas costras superficiales localizadas en cara extensora de brazos, codos, tronco y extremidades inferiores. (figura 1 y 2) En la analítica de sangre destacó: leucocitosis (14.000) con neutrofilia (77%), anemia microcítica (Hb 12,5 mg/dl, Hto 38,5%, VCM 80) y VSG 35.

El paciente ingresó bajo la sospecha de SS vs eritema exudativo multiforme. Durante su ingreso se realizaron múltiples pruebas complementarias: serologías negativas, inmunología (inmunocomplejos circulantes: 5,5, autoanticuerpos: negativos), urocultivo, hemocultivo y coprocultivo negativos.

La imagen histológica de la biopsia cutánea mostraba un infiltrado dérmico neutrofilico difuso, denso y perivascular sin signos de vasculitis con intenso edema en dermis superficial, y espongirosis con formación de vesículas intraepidérmicas. (figura 3)

Debido a que la anemia puede estar asociada a un SS paraneoplásico y a pesar de que el paciente no refería ningún síntoma constitucional ni trastornos digestivos, solicitamos sangre oculta en heces que resultó positiva. Posteriormente se realizó una colonoscopia en la que se detectaron dos lesiones tumorales de 4 centímetros de diámetro cada una de ellas localizadas a 15 y 20 centímetros del ano respectivamente y cuyo diagnóstico histológico final resultó de tumor vellosos con displasia severa la primero y adenocarcinoma de colon la segunda.

El paciente evolucionó favorablemente siendo tratado con corticoides orales a dosis de 1mg/Kg/día en pauta descendente, antihistamínicos y corticoides tópicos. Las lesiones cutáneas desaparecieron en el plazo de 7 días. Después de la realización de un TAC abdominal para estudio de extensión, el paciente fué intervenido quirúrgicamente, practicándosele una resección anterior de recto. El estudio de extensión determinó el estadiaje final del tumor, siendo un adenocarcinoma de colon T2 N0 M0.

Actualmente, el paciente es seguido en consultas por el servicio de Oncología, habiendo sido tratado con quimioterapia adyuvante tras la intervención. Después de 9 meses de seguimiento por nuestra parte, el paciente no ha vuelto a presentar lesiones cutáneas.

DISCUSIÓN

Hasta en el 20% de los casos, el SS se asocia a neoplasias, siendo los procesos malignos hematológicos el 85% de los casos, en particular la leucemia mielógena aguda y el 15% los tumores sólidos. La patogenia del SS sigue siendo de origen desconocido aunque se le supone una patogenia inmune mediada por mecanismo de hipersensibilidad tipo III, probablemente inducida por algún estímulo de tipo infeccioso, medicamentoso o tumoral.

En el 61% de los casos precede u ocurre simultáneamente al diagnóstico de una neoplasia sólida no diagnosticada previamente, una metástasis desconocida, la persistencia de un cáncer, el diagnóstico de una recidiva o el diagnóstico de una neoplasia hematológica en un paciente con una neoplasia sólida.

Respecto a las características clínicas, se trata de placas o pápulas eritematosas, edematosas y dolorosas que en ocasiones presentan vesículas o pústulas superficiales. Las manifestaciones clínicas sistémicas son fiebre y leucocitosis con neutrofilia (40-80% de los casos), y menos frecuentes son artralgias, artritis, mialgias y afectación ocular (conjuntivitis, episcleritis etc...). La ausencia de neutrofilia, las anomalías plaquetarias, la anemia, la extensión de las lesiones cutáneas y el carácter necrótico de las mismas así como el mayor número de recurrencias de la erupción, sugieren un SS paraneoplásico.^{2, 3, 4, 5, 6}

La asociación de SS con adenocarcinoma de colon es infrecuente. Se han publicado sólo 6 casos hasta ahora, de los cuales 4 eran hombres y 2 mujeres, siendo 4 adenocarcinomas de colon y 2 de recto. En tres de los casos (dos mujeres y un hombre, con adenocarcinoma de recto), las lesiones cutáneas aparecieron tras el diagnóstico del tumor, cuando estaban recibiendo tratamiento con radioterapia.^{7, 8, 9} En otro de los casos de SS asociado a carcinoma de colon, el diagnóstico del tumor se realizó tras el estudio postmortem del paciente, 8 semanas después de la aparición de las lesiones cutáneas y siendo la causa de

la muerte una bronconeumonía severa.¹⁰ Dos casos más son publicados en 1985 y 1993, este último, con presentación clínica muy similar al nuestro en el que fortuitamente y a través de la colonoscopia se diagnosticó un adenocarcinoma de colon hasta entoces asintomático.^{11,12}

Puesto que la mayoría de los tumores sólidos asociados a Síndrome de Sweet aparecen en el año posterior a la aparición de las lesiones cutáneas, se recomienda realizar una evaluación previa que recoge:

1. Examen de tiroides, adenopatías, cavidad oral y piel.
2. Tacto rectal
3. Exploración ovárica, mamaria y pélvica en la mujer.
4. Exploración testicular y prostática en el varón.
5. Analíticamente, determinar hemograma, bioquímica, análisis de orina, CEA, test de Papanicolau y sangre en heces. Radiografía de tórax, sigmoidoscopia en pacientes varones mayores de 50 años y estudio ginecológico en mujeres menopáusicas o con historia

de metrorragias, terapia estrogénica, anomalías ovulatorias, infertilidad u obesidad.^{3,6}

CONCLUSIÓN

Destacamos la importancia de descartar enfermedades asociadas y establecer vigilancia en los meses posteriores al diagnóstico de un Síndrome de Sweet, así como la infrecuencia del caso por estar relacionado con un adenocarcinoma de colon que de no haberse diagnosticado en ese momento hubiese tenido un pronóstico distinto.

BIBLIOGRAFIA

1. Cohen PR. Sweet's syndrome: a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 26:34.
2. Cohen PR., Holder W; Tucker S *et al.* Sweet's Syndrome in patients with solid tumors. *Cancer* 1993; 72: 2723-2731.
3. Cohen PR, Talpaz M, Kurzrock R. Malignancy-associated Sweet's Syndrome. *J Clin. Oncol* 1988;6: 1887-1897.
4. Inomata N, Sasaki T, Nakajima H. Sweet's Syndrome with gastric cancer. *J Am Acad Dermatol.* 1999; 41: 1033-1034.

5. Pérez SE, Adadro Y, Suárez S *et al.* Sweet's syndrome and motor neuron disease associated with esophagys carcinoma. *An. Med. Interna* 1999; 16: 423-426.

6. Del Pozo J, Martínez W y Fonseca E. Síndrome de Sweet y enfermedad sistémica. *Piel* 2004;19: 135-47.

7. Hilder RJ, Simmons LB, Damm SR. Sweet's syndrome: a case report. *Journal of he. Association of Military Dermatology* 1979; 5:17-20.

8. Mali-Gerrits MGH and Rampen FHJ. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) and adenocarcinoma of the rectum. *Clin ExpDermatol* 1988;13: 105-6.

9. Torremorell D., Casanovas A., Monteagudo M. *et al.* *Actas dermosifiliogr.* 1994; 85: 687-689

10. Von den Driessch P. Sweet's syndrome: Clinical spectrum and associated conditions. *Cutis* 1989; 44: 193-200.

11. Ito K, Oh H, Endo N, *et al.* Investigation of progranulocyte in Sweet's syndrome. *Acta Hematolol Jpn* 1985; 48: 365-7.

12. Blanch A., Martin J.F, Demolliens-Dreux G.. Syndrome de Sweet révélant un cancer colique. *Gastroenterologie Clinique et Biologique.* 1993, 17: 399-400.



Información para los autores

las instrucciones para los autores de la revista ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA se adaptan a las «Normas uniformes para los originales enviados a las revistas biomédicas, dictadas por el grupo de Vancouver en 1979 y modificadas e 1981 (ver Archivos, volumen 30: 1-7, 1990).

ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA considerará para su publicación aquellos trabajos inéditos relacionados directamente con las ciencias biomédicas y su investigación.

La revista consta de las siguientes secciones:

Originales. Trabajos, preferentemente prospectivos de investigación clínica, y otras contribuciones originales sobre etiología, fisiopatología, anatomía patológica, epidemiología, diagnóstico y tratamiento.

La extensión máxima del texto será de doce folios de 30 líneas, 70 pulsaciones, y se admitirán hasta seis figuras y seis tablas. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a seis.

Notas clínicas. Descripción de uno o más casos clínicos de excepcional observación que supongan una aportación importante al conocimiento del proceso.

La extensión máxima del texto será de cinco folios de 30 líneas, 70 pulsaciones, y se admitirán hasta dos figuras y dos tablas. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a seis.

Cartas al director. En esta sección se publicarán, a la mayor brevedad, objeciones o comentarios relativos a artículos publicados recientemente en la revista y observaciones o experiencias que por sus características puedan ser resumidas en un breve texto.

La extensión máxima del texto será de cinco folios de 30 líneas, 70 pulsaciones, se admitirán una figura y una tabla. Bibliografía de diez citas como máximo. El número de firmantes no debe exceder de cuatro.

Otras secciones. La revista incluye otras secciones (Editoriales, Diagnóstico y Tratamiento. Revisiones, Conferencias) cuyos trabajos son escritos por encargo del Comité de Redacción. Los autores que espontáneamente deseen colaborar en alguna de estas secciones deberán consultar previamente al director de la revista.

Presentación y estructura de los trabajos. Todos los originales quedan como propiedad permanente de Archivos de la Facultad de Medicina y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin permiso de la revista. No se aceptarán trabajos publicados anteriormente o presentados al mismo tiempo en otra revista.

El mecanografiado de los trabajos se hará en hojas de tamaño folio a doble espacio (30 líneas de 70 pulsaciones). Las hojas irán numeradas correlativamente en el ángulo superior derecho.

Cada parte del manuscrito empezará con una nueva página en el siguiente orden:

1. En la primera página del artículo se indicarán, en el orden que se cita, los siguientes datos: título del artículo, título en inglés, nombre y uno o dos apellidos de los autores, nombre completo del centro de trabajo y dirección completa del mismo, dirección para la correspondencia, agradecimientos y otras especificaciones cuando se considere necesario.

2. En la página 2 se presentará el resumen. Su extensión aproximada será de 100 palabras. Se caracterizará por 1) poder ser comprendido sin necesidad de leer parcial o totalmente el artículo; 2) estar redactado en términos concretos desarrollando los puntos esenciales del artículo; 3) su ordenación observará el esquema general del artículo en miniatura, y 4) no incluirá material o datos no citados en el texto.

Debajo del resumen se especificará de tres a sei palabras clave o lexemas que identifiquen el contenido del trabajo para su inclusión en los repertorios y bases de datos biomédicas nacionales e internacionales. Se acompañará un resumen (summary) y las palabras clave en inglés (key words).

3. Texto. Conviene dividir claramente los trabajos en apartados, siendo de desear que el esquema general sea el siguiente:

3.1. Originales: introducción, material y métodos, resultados y discusión.

3.2. Notas clínicas: introducción, observación clínica y discusión.

a) Introducción. Será lo más breve posible, y su regla básica consistirá en proporcionar sólo la explicación necesaria para que el lector pueda comprender el texto que viene a continuación.

b) Material y método. En él se indica el centro donde se ha realizado el experimento o investigación, el tiempo que ha durado, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utilizadas, proporcionando los detalles suficientes para que una experiencia determinada pueda repetirse sobre la base de esta información.

c) Resultados. Relatan, no interpretan, las observaciones efectuadas con el material y método empleados. Estos datos pueden publicarse en detalle en el texto o bien en forma de tablas y figuras.

d) Discusión. El autor o autores intentarán ofrecer sus propias opiniones sobre el tema. Destacan aquí: 1) el significado y la aplicación práctica de los resultados; 2) las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; 3) la relación con publicaciones similares y comparación entre las áreas de acuerdo y desacuerdo, y 4) las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.

e) Agradecimiento. Cuando se considere necesario, se citará a las personas, centros o entidades que hayan colaborado o apoyado la realización del trabajo.

4. Bibliografía. Se presentará según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa. En el artículo constará siempre la numeración de la cita en número volado, vaya o no acompañado del nombre de los autores; cuando se mencionen estos, si se trata de un trabajo realizado por dos, se mencionen ambos, y si se trata de varios, citará el primero seguido de la expresión «et al».

Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus; consultar la «List of Journals Indexed» que se incluye todos los años en el número de enero de Index Medicus.

En lo posible se evitará el uso de frases imprecisas como citas bibliográficas; no pueden emplearse como tales «observaciones no publicadas» ni «comunicación personal», pero sí pueden citarse entre paréntesis dentro del texto. Los originales aceptados, pero aún no publicados, se incluyen en las citas bibliográficas como «en prensa» (entre paréntesis).

Las citas bibliográficas deben comprobarse por comparación con los documentos originales, indicando la página inicial y final de la cita. Los autores serán responsables de la exactitud de todas y cada una de las citas bibliográficas.

Revistas

1) **Artículo de revista ordinario.** Relacionar todos los autores si son seis o menos; si son siete o más, relacionar sólo los tres primeros y añadir «et al».

2) **Autor colectivo.** National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 1979; 28: 1039-1057.

3) **Autor no indicado.** Anónimo. The viral aetiology of rheumatoid arthritis. Lancet 1984; 1: 772-774.

4) **Suplemento de una revista.** Mastri AR. Neuropathy of diabetic neurogenic bladder. Ann Intern Med 1980; 92 (2 Pt 2): 316-318.

Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan. Resumen. Blood 1979; 54 (supl. 1): 24a.

5) **Revista con paginación independiente en cada número.** Seaman WB. The case of the pancreatic pseudocyst. Pract 1981; 16 (sep): 24-25.

Libros y monografías

6) **Autor/es personal/es.** Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5ª ed. New York: Harper and Row, 1974; 406.

7) **El editor, recopilador o moderador figura como autor.** Dausset J, Colombani J, eds. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973; 12-18.

8) **Capítulo en un libro.** Pérez-López FR, Tierz JA, of human prolactin, ACTH, aldosterone, TSH, placental lactogen, chorionic gonadotropin and estriol during pregnancy. En: Endroczi E, Angelucci L, Scapagnini U, de Wied U, eds. Neuropeptides, neurotransmitters and regulation of endocrine processes. Budapest: Akadémiai Kiadó, 1982; 459-466.

9) **Artículo publicado en un libro de actas.** Dupont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with and unrelated MLC compatible donor. En: White HJ, Smith R, eds. Proceedings of the

International Society for Experimental Haematology. Houston: International Society for Experimental Haematology, 1974; 44-46.

10) **Monografía en una serie.** Hunninghake GW, Gadek JE, Szapiel SV, et al. The human alveolar macrophage. En: Harris CC, ed. Cultured human cells and tissues in biomedical research. New York: Academic Press, 1980; 54-56 (Stoner GD, et Methods and perspectives in cell biology; vol. 1).

11) **Publicación de un organismo público.** Ranofsky AL. Surgical operations in short-stay hospitals: United States-1975, Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 1978; DHEW publication n° (PHS) 78-1785. (Vital and health statistics; series 13; n° 34).

12) **Tesis o disertación.** Casalo Mantecón C. Quimioterapia basada en cisplatino, asociada a dosis altas de acetato de medroxiprogesterona en el tratamiento de tumores ováricos o otras neoplasias genitales de mal pronóstico. Zaragoza. Facultad de Medicina de Zaragoza, 1987. Tesis doctoral.

Otros artículos

13) **Artículo de un diario.** Oliva MP. Una lesión cerebral llamada Parkinson. El País. 19 diciembre 1987, 34 (Col. 1).

14) **Artículo de un semanario.** Barrón A. La senología en una ciencia muy nueva. cambio 16, 1988, agosto 29: 11-13.

5. las fotografías se seleccionarán cuidadosamente procurando que sean de buena calidad y omitiendo las que no contribuyan a una mejor comprensión del texto. El tamaño será de 13 x 18 centímetros. Es muy importante que las copias fotográficas sean de calidad inmejorable, para poder obtener así buenas reproducciones; se presentarán de manera que los cuerpos opacos (huesos, substancias de contraste, etc.) aparezcan en blanco. la revista aconseja un máximo de seis fotografías, salvo excepciones, muy justificadas; se admiten ilustraciones en color, previo acuerdo económico, caso en el que se recomienda el envío de diapositivas.

Las fotografías irán numeradas al dorso mediante una etiqueta adhesiva, indicando, además, el nombre del primer autor, con una flecha que señalará la parte superior; debe procurarse no escribir al dorso, ya que se producen surcos en la fotografía. Las ilustraciones se presentarán por separado, dentro de un sobre; los pies de las mismas deben ir mecanografiados en hoja aparte.

6. Las gráficas (hasta un máximo de seis) se dibujarán con tinta china negra, cuidando que el formato de las mismas sea de 13 x 18 centímetros o un múltiplo. Se tendrán en cuenta las mismas normas del apartado 5 para las fotografías. Las fotografías y gráficas irán numeradas de manera correlativa y conjunta, como figuras.

7. Las tablas se presentarán en hojas aparte, que incluirán: a) numeración de la tabla con números arábigos; b) enunciado (título correspondiente), y c) una sola tabla por hoja. Se procurará que sean claras y sin rectificaciones; las siglas y abreviaturas se acompañarán siempre de una nota explicativa al pie. Si una tabla ocupa más de un folio se repetirán los encabezamientos en la hoja siguiente. La revista admitirá tablas que ocupen hasta un máximo de una página impresa de la misma.

8. El autor recibirá, cuando el artículo se halle en prensa, unas pruebas impresas para su corrección, que procurará devolver al secretario general dentro de las 48 horas siguientes a la recepción.

9. El comité de redacción acusará de los trabajos enviados a la revista e informará acerca de su aceptación.

10. El comité de redacción se reserva el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como de proponer modificaciones de los mismos cuando lo considere necesario.

El primer firmante o, en su defecto, la persona que someta el trabajo al comité de redacción, recibirá las observaciones, correcciones y, en su caso, el motivo de rechazo de su publicación.

Los trabajos se remitirán por triplicado al director de la revista ARCHIVOS DE LA FACULTAD DE MEDICINA, Facultad de Medicina de Zaragoza (calle Domingo Miral, sin número, de Zaragoza), acompañados de una carta de presentación en la que se solicite el examen de los mismos para su publicación en alguna de las secciones de la revista. Haciendo mención expresa de todos los autores de que el trabajo no ha sido enviado, aceptado o editado, total o parcialmente, en otra publicación.



Revista Oficial de la Facultad de Medicina
de la Universidad de Zaragoza