

Varón de 71 años con anemia y pérdida de 10 kg de peso de 3 meses de evolución

71-YEAR-OLD MALE WITH ANEMIA AND LOSS OF 10 KG OF WEIGHT OF 3 MONTHS OF EVOLUTION

M^a Victoria Manzano-Gamero, Carlos Santiago-Díaz, Pablo Conde-Baena, Juan Jiménez-Alonso

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Resumen

Varón de 71 años que ingresa por aumento progresivo de disnea y edematización de miembros inferiores de 2 semanas de evolución, con febrícula en las últimas 4 semanas. En la anamnesis destacaban episodios de diarrea que se alternaban con estreñimiento, astenia y pérdida de unos 10 kg de peso de 4 meses de evolución. En la exploración el paciente se encontraba afebril, las arterias temporales estaban engrosadas, no dolorosas ni arrosariadas y presentaba edemas blandos con fovea hasta raíz de miembros. Tras un estudio exhaustivo con pruebas analíticas y de imagen, se fueron descartando patologías neoplásicas, infecciosas y endocrinas que permitieron realizar el diagnóstico final.

Abstract

A 71-year-old male was admitted because of fever in the last 4 weeks with increasing dyspnea and lower limb oedema in the previous 2 weeks. In anamnesis of episode, the patient reported diarrhea alternating with constipation, asthenia and weight loss (about 10 kg) in the last 4 months. On examination, the patient was not feverish; temporal arteries were thickened but not painful or beaded; soft oedema reached to groins. Neoplastic, infectious and endocrine diseases were ruled out after an exhaustive study with laboratory tests and imaging. Finally, definitive diagnosis was reached.

1. Historia clínica

Varón de 72 años con antecedentes personales de HTA con mal control terapéutico. DM tipo 2 insulino dependiente con complicaciones micro y macrovasculares (polineuropatía, retinopatía, nefropatía y arteriopatía periférica). Amputación de 3º dedo pie derecho por pie diabético en 2008. Úlcera vascular plantar derecha en seguimiento por Cirugía Vascul. Episodio de fibrilación auricular paroxística que requirió cardioversión en 2006; portador de marcapasos programado en modo VVIR desde 2007 por bloqueo aurículo-ventricular completo paroxístico. Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada.

Estenosis de carótida interna izquierda tratada con Stent en 2008. EPOC y SAOS en tratamiento con CPAP y oxígeno domiciliario (ex-fumador). Anemia crónica normocítica. Psoriasis sin brotes recientes. Sin antecedentes epidemiológicos de interés. Alérgico a Penicilina y Clindamicina.

El paciente ingresa en el hospital por presentar en las últimas dos semanas aumento progresivo de disnea hasta hacerse de mínimos esfuerzos, acompañándose de edematización de miembros inferiores, sin ortopnea ni crisis de DPN. Presentaba también sensación distérmica de forma intermitente, vespertina, con escalofríos, sin tiritona y ocasionalmente se había objetivado febrícula en las últimas cuatro sema-

nas. En la anamnesis por órganos y aparatos destacaban astenia y pérdida de unos 10 kg de peso en los últimos 3-4 meses, sin anorexia. Refería también alternancia de diarrea y estreñimiento, de meses de evolución, sin productos patológicos, descritas alguna vez como "oscuras", no malolientes y sin disfagia, ardor ni dolor abdominal. Negaba otros síntomas como tos, expectoración, síntomas urinarios, síntomas osteoarticulares, neurológicos y cutáneos.

2. Exploración física

El paciente presentaba buen estado general, estaba bien hidratado y perfundido, con una coloración cutánea normal. Sus constantes vitales eran TA 150/60 mmHg, FC 60 lpm, afebril, saturación O₂ basal 97%, FR 24 rpm. Arterias temporales algo engrosadas, no arrosariadas ni dolorosas. No se palpaban adenopatías laterocervicales, supraclaviculares, axilares ni inguinales. El tiroides no estaba aumentado de tamaño ni se palpaban lesiones nodulares. En la auscultación cardiaca presentaba tonos rítmicos, sin soplos. En la auscultación respiratoria, el murmullo vesicular estaba conservado con crepitantes húmedos en ambas bases. El abdomen era blando, no doloroso, sin masas ni megalias. En miembros había edemas blandos con fóvea hasta raíz de miembros sin signos de trombosis venosa profunda.

3. Pruebas complementarias iniciales

En el hemograma destacaban hemoglobina (Hb) de 8'1 g/dL, VCM 91'6 fL, plaquetas 120.000 x 10³/uL, VSG de 51 mm la 1ª hora, recuento de leucocitos y fórmula normales. En la bioquímica destacaban: glucemia de 216 mg/dL, urea 124 mg/dL, creatinina 1'76 mg/dL, proteína C reactiva (PCR) 11'9 mg/dL, hierro 24 µg/dL, sodio 133'7 mmol/L, potasio 4'54 mmol/L, GGT 73 U/L, siendo el resto de la bioquímica normal. En la coagulación destacaba una actividad de protrombina del 63'4% con fibrinógeno de 815 mg/dL, y el resto normal. En la gasometría arterial basal se observó una pCO₂ 30 mmHg, pH 7'44, bicarbonato 20 mmol/L, resto normal. El análisis de la orina fue normal. Se realizó un electrocardiograma

en el que se ponía de manifiesto un ritmo de marcapasos a 58 latidos por minuto con ensanchamiento del QRS. En la radiografía de tórax destacaba un infiltrado algodonoso parahiliar izquierdo, que no llegaba a borrar silueta cardiaca.

4. Diagnóstico diferencial

Nos planteamos el diagnóstico diferencial basándonos en los síntomas y síndromes que presentaba el paciente: la pérdida de peso involuntaria, la fiebre prolongada, la anemia normocítica y el cuadro diarreico.

En cuanto a las causas de *pérdida involuntaria de peso* podemos diferenciar entre digestivas y no digestivas. Dentro de las causas digestivas encontramos: neoplasias del tubo digestivo, pancreáticas o hepatobiliares; cuadros de malabsorción tanto por lesión de la mucosa intestinal como por sobrecrecimiento bacteriano; enfermedad inflamatoria intestinal, (especialmente la enfermedad de Crohn); alteraciones de la motilidad intestinal y la cirrosis hepática. Entre las causas no digestivas destacamos: inadecuada ingesta calórica (común en los ancianos con dificultad para la masticación o la deglución); neoplasias no gastrointestinales; patologías endocrinas entre las que destacan la diabetes mal controlada, el hipertiroidismo o la insuficiencia suprarrenal; infecciones crónicas incluyendo el VIH y la tuberculosis; enfermedades inflamatorias sistémicas; insuficiencia renal crónica y estadios avanzados de insuficiencia cardiaca o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Cuando analizamos las causas posibles de *fiebre prolongada* (duración mayor de 7 días) encontramos las siguientes patologías: 1. Infecciones (en el 25-50% de los casos), entre las que destacan la infección por citomegalovirus (CMV), la endocarditis infecciosa, infecciones intraabdominales, micosis, abscesos ocultos o la tuberculosis. 2. Neoplasias (en el 20-30% de los casos) incluyendo tumores localizados, carcinomatosis, leucemias o linfomas. 3. Enfermedades del tejido conectivo (15-30% de los casos), siendo las más frecuentes la artritis reumatoide, la enfermedad de Still, el lupus eritematoso sistémico o la arteritis de la temporal. 4. Misceláneas (10-20%): fiebre inducida por fármacos, hepatitis granulomato-

sa, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis o embolismo pulmonar. 5. No diagnosticadas (10-30%).

Si tenemos en cuenta la *anemia normocítica*, hay que destacar la anemia de trastornos crónicos que puede deberse a múltiples patologías tanto infecciosas como neoplásicas, autoinmunes, enfermedades inflamatorias sistémicas (sarcoidosis) o enfermedad renal crónica. Otras causas de anemia normocítica son las enfermedades endocrinas (hipotiroidismo o el hipopituitarismo) y la supresión de médula ósea como sucede en la infiltración medular o la anemia aplásica.

En relación a la *diarrea crónica*, (duración mayor de 4 semanas), existen múltiples causas posibles. Entre ellas encontramos enfermedades inflamatorias intestinales como la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa y la colitis por radiación; tumores digestivos como el carcinoma de colon, el linfoma intestinal o el adenoma vellosos, y neoplasias no digestivas como el carcinoma medular de tiroides o el tumor carcinoide; infecciones crónicas como la colitis pseudomembranosa, infecciones bacterianas invasivas, parasitosis como Giardiasis o amebiasis, infecciones virales ulcerativas producidas por CMV o herpes simple o infección por el VIH; síndromes de malabsorción como la enfermedad celiaca, la diarrea postresección, la enfermedad de Whipple o la pancreatitis crónica; enfermedades sistémicas como la amiloidosis o vasculitis intestinales; enfermedades endocrino-metabólicas entre las que se encuentran el hipertiroidismo, la diabetes mellitus mal controlada o la insuficiencia suprarrenal; otras causas menos frecuentes son los fármacos o la diarrea idiopática.

Después de analizar los cuadros sindrómicos que presentaba el paciente nos planteamos el siguiente diagnóstico diferencial, clasificándolos por grupos patogénicos (Tabla 1).

Dentro del grupo de las **enfermedades neoplásicas**, teniendo en cuenta los síntomas gastrointestinales del paciente, los tumores del tubo digestivo se sitúan en primer lugar, con un posible origen en colon, estómago y páncreas.

1. Enfermedades neoplásicas
Tumores digestivos: colon, estómago o páncreas.
Tumores hematológicos: linfoma, mieloma o síndrome mielodisplásico.
Neoplasia pulmonar
Tiroides, riñón o próstata (menos probables)
2. Enfermedades infecciosas
Tuberculosis
Endocarditis infecciosa (cable de marcapasos)
Infecciones virales: CMV, VEB, VIH, hepatitis o parvovirus B19
Leishmania
Infección por Mycoplasma, Chlamydia
Fiebre Q
3. Enfermedades autoinmunes sistémicas
Arteritis de células gigantes
Vasculitis o LES (menos probables)
4. Enfermedades endocrino-metabólicas
Hipertiroidismo
Insuficiencia suprarrenal
Diabetes mellitus mal controlada
5. Miscelánea
Amiloidosis
Sarcoidosis
Enfermedad celiaca
Enfermedad inflamatoria intestinal

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de los síndromes que presentaba el paciente. CMV: citomegalovirus. VEB: virus de Epstein-Barr. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. LES: lupus eritematoso sistémico.

En segundo lugar, valorando la fiebre y las alteraciones hematológicas, situamos las neoplasias de origen hematológico, entre las que incluimos el linfoma, el mieloma o el síndrome mielodisplásico. Dado que el paciente ha sido fumador, habría que tener en cuenta también el origen pulmonar. Otras neoplasias que se valoraron, aunque probablemente menos frecuentes, fueron la de tiroides, riñón y próstata. Entre las posibles causas de origen **infeccioso**, dado que el paciente presentaba una fiebre prolongada, en la radiografía inicial se observaba un infiltrado y era portador de marcapasos, se tuvieron en cuenta las siguientes patologías: tuberculosis, endocarditis sobre cable de marcapasos, infección viral por citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, VIH o parvovirus B 19 y la infección por *Mycoplasma*, *Chlamydia* o la Fiebre Q.

En cuanto a las enfermedades **autoinmune o sistémicas** en primer lugar se planteó la posibilidad de la arteritis de células gigantes, y mucho menos probable, dado que el paciente presentaba anemia, leucopenia y fiebre prolongada, una vasculitis o lupus eritematoso sistémico.

Otro grupo a tener en cuenta, fueron las enfermedades **endocrinas**, principalmente el hipertiroidismo, la insuficiencia suprarrenal o la diabetes mellitus mal controlada.

En el último grupo de **misceláneas** incluimos la amiloidosis, la sarcoidosis, la enfermedad celiaca o la enfermedad inflamatoria intestinal.

5. Evolución y pruebas complementarias

El estudio se amplió con otras pruebas analíticas (Tabla 2). La hemoglobina glicosilada fue del 7%, una TSH de 7'58 μ UI/mL, y FT4, FT3, anticuerpos tiroideos y tiroglobulina normales. ACTH y cortisol basal normales. ECA normal. Proteinograma normal. Inmunoglobulinas normales. B-2 microglobulina 6'34 mg/L. Estudio de gammapatía monoclonal (Kappa y Lambda (ligada y libre) e inmunofijación) sin evidencia de monoclonalidad. Se realizó un estudio de anemias donde se observó una hemoglobina de 9'2 g/dL, VCM 89 fL, recuento de reticulocitos normal (1'54% y 47.200 totales/ μ L), ferritina, sideremia, índice de saturación de transferrina, transferrina y receptor soluble de la transferrina normales. Ácido fólico y vitamina B 12 normales. Marcadores tumorales con resultado de CEA 7'9 μ g/L, PSA, AFP, CA-125, CA-19.9 y CYFRA-21 normales. ANAs y ANCA's negativos. Anticuerpos antiendomiso y antitransglutaminasa IgA negativos. Se realizó punción aspiración de médula ósea que fue compatible con la normalidad. Se solicitó estudio microbiológico con antígeno de neumococo, hemocultivos (sin fiebre) y serologías de VIH, VHC, VHB, Parvovirus B 19, VEB, CMV, Mycoplasma, Chlamydia, Leishmania y Coxiella, negativos. Baciloscopias de orina en tres ocasiones negativas. Se realizó también un Mantoux que fue negativo.

Se realizó una ecografía abdominal, donde se observó un hígado ligeramente aumentado de tamaño, sugerente de esteatosis. En el ecocardiograma transtorácico, se visualizaba bien el cable de marcapasos, sin imágenes sugerentes de endocarditis. La ecografía tiroidea fue normal. La endoscopia digestiva alta no mostró hallazgos patológicos y en la colonoscopia se observó un pólipo sésil milimétrico en colon ascendente que se biopsió, con una anatomía patológica compatible con adenoma tubular.

Determinación analítica	Valores del paciente	Valores normales
Hemograma		
Hemoglobina (g/dl)	8.1	13-17
VCM (fL)	91.6	81-100
Plaquetas ($\times 10^3/\mu$ L)	120.000	150.000-410.000
VSG (mm/h)	51	0-11
Bioquímica		
Proteína C Reactiva (mg/dL)	11.9	0.1-1
Glucemia (mg/dL)	216	70-110
Urea (mg/dL)	124	10-50
Creatinina (mg/dL)	1.76	0.7-1.2
Sodio (mmol/L)	133.7	135-145
Potasio (mmol/L)	4.54	3.5-5.0
GGT (U/L)	73	5-60
β 2-microglobulina (μ /mL)	6.34	0.8-2.2
Estudio tiroideo		
TSH (μ UI/mL)	7.58	0.27-4.2
Marcadores tumorales		
CEA (ng/mL)	7.9	0-5

Tabla 2. Resultados patológicos hallados en el estudio analítico del paciente.

En un primer momento, ante los hallazgos de la radiografía de tórax, se inició tratamiento antibiótico con Moxifloxacino durante 7 días, consiguiendo una mejoría clínica evidente. Dos semanas después, el paciente continuaba con sensación distérmica, escalofríos y tiritona vespertina, intermitente, acompañada de astenia y pérdida de peso no cuantificada. En este momento se repite un estudio analítico en el que destaca una Hb 10 g/dL, VCM 88, Leucocitos $5.400 \times 10^3/\mu$ L con 38%PMN, 49'4% linfocitos, plaquetas $110.000 \times 10^3/\mu$ L, VSG 119 mm 1ª hora, urea 164 mg/dL, creatinina 2'46 mg/dL, GGT 70 U/L, PCR 0'1 mg/dL, resto de la analítica normal. Se decidió ampliar el estudio y realizar un TAC tóracoabdominal, en el que se informa de tractos fibróticos apicales, EPOC tipo enfisema y adenopatía retrocava con centro graso de seguridad, con una exploración tomográfica abdominal sin hallazgos patológicos.

En el PET que se realizó posteriormente, ante la ausencia de datos objetivos en el resto de las pruebas, se detectó actividad hipermetabólica en aurícula derecha y en raíz aórtica con intensidad moderada (atribuyéndose a proceso inflamatorio focal en relación con roce mecánico con el cable del marcapasos sin poder descartarse un origen séptico), adenomegalias inguinales derechas y otra adenomegalia ilíaca derecha con una actividad metabólica débil que resulta sospechosa de origen inflamatorio activo o séptico (úlceras

plantar séptica) sin que se apreciara actividad metabólica patológica en grandes tronco arteriales supra-aórticos. Ante el aumento de captación en aurícula derecha, se realizó un ecocardiograma transesofágico que descartó patología infecciosa a nivel del cable del marcapasos.

En este punto de la historia clínica, y volviendo al diagnóstico diferencial inicial, las dos patologías aún no descartadas completamente eran la arteritis de células gigantes y la tuberculosis. Si repasamos los criterios diagnósticos de la arteritis de células gigantes según la American College of Rheumatology (ACR) son los siguientes: edad mayor o igual a 50 años, cefalea de reciente instauración, arterias temporales anormales, VSG mayor o igual de 50 mm la 1^a hora y biopsia de arteria temporal positiva. Dado que nuestro paciente tenía una edad de 71 años, con arterias temporales engrosadas y VSG de 119 mm a la 1^a hora, cumplía tres de los criterios diagnósticos de arteritis de células gigantes de la ACR, por lo que decidimos iniciar tratamiento con prednisona a dosis de 30 mg diarios.

6. Evolución y diagnóstico final

Una semana después de haber iniciado el tratamiento corticoideo, el paciente comenzó con fiebre, tos y expectoración. En la exploración física presentaba una auscultación respiratoria con crepitantes húmedos en ambas bases y campo medio izquierdo observándose en la radiografía de tórax (Fig.1) un infiltrado algodonoso multilobar en hemitórax izquierdo. Se realizaron hemocultivos y cultivo de bacterias habituales en el esputo que fueron negativos. Simultáneamente se solicitó baciloscopia de esputo que fue positiva, al igual que el cultivo para micobacterias, con crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis* sensible a Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida y Etambutol.

Se comenzó tratamiento con cuatro antituberculostáticos (Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol) hasta que se conoció la sensibilidad del *mycobacterium*, momento en el que se retiró el Etambutol.

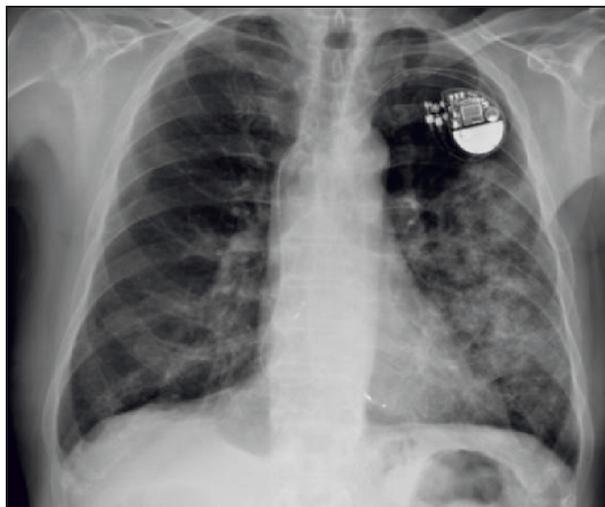


Figura 1. Radiografía de tórax previa al diagnóstico.

7. Discusión

La tuberculosis (TBC) es una infección producida por *Mycobacterium tuberculosis* y la transmisión es principalmente por vía aérea. Continúa siendo una de las principales infecciones que amenazan millones de vidas en todo el mundo, principalmente en países en vías de desarrollo con alta prevalencia de TBC, pero también en países desarrollados, con una prevalencia baja o intermedia de la infección tuberculosa. Según la OMS (Global Tuberculosis Control, 2010) aproximadamente un tercio de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*. Desde mediados de los años 90, los casos de tuberculosis en pacientes infectados por el VIH han disminuido progresivamente a raíz de la introducción del tratamiento antirretroviral de alta eficacia. La mayoría de las personas infectadas permanecen asintomáticas (infección tuberculosa) pero hay algunas condiciones que aumentan el riesgo de desarrollar tuberculosis, como son individuos recientemente infectados (contacto estrecho con pacientes infectados, conversión del test de la tuberculina en el último año, inmigrantes con menos de 5 años de residencia procedentes de países con alta tasa de TBC, niños menores de 5 años o trabajadores expuestos a alto riesgo de contagio) y pacientes con patologías que aumentan el riesgo de progresión a tuberculosis, en general con algún tipo de inmunodeficiencia, como sucede en la infección por VIH/SIDA, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, hemodiálisis, trasplante de órgano sólido, entre otras.

Las manifestaciones clínicas pueden ser de carácter general (pérdida de peso, astenia, anorexia, febrícula de predominio vespertino y sudoración nocturna) o referidas al órgano o sistema donde asientan las lesiones. En la TBC pulmonar los pacientes presentan tos, expectoración, a veces hemoptoica, dolor torácico y síntomas generales, de curso subagudo o crónico. Por vía hematógena, puede diseminarse y llegar a cualquier parte del organismo, dando lugar a manifestaciones clínicas dependiendo del órgano afectado. El test diagnóstico de la infección tuberculosa es el test de la tuberculina (Mantoux). Esta prueba está indicada en los casos de contacto estrecho o cohabitación con pacientes enfermos; personas con sospecha clínica y/o radiológica de tuberculosis o que presentan imágenes radiológicas compatibles con tuberculosis inactiva; personas que, en el caso de estar infectadas, tengan un riesgo aumentado de presentar enfermedad tuberculosa y pacientes con algún tipo de inmunodepresión o que vayan a recibir terapias inmunosupresoras. Las principales causas de falso negativo del test de la tuberculina son las siguientes: algunas infecciones virales (VIH) o bacterianas (brucelosis, lepra); vacunación con virus vivos; insuficiencia renal crónica; malnutrición severa; patología linfóide tipo leucemia, linfoma o sarcoidosis; terapia prolongada con corticoides, quimioterapia o tratamiento inmunosupresor; errores en la técnica; niños menores de 6 meses y ancianos.

Hay nuevos métodos para el diagnóstico de la infección tuberculosa que se basan en la liberación de gamma interferón por las células T sensibilizadas por antígenos específicos del *M. tuberculosis*, pero aún no están bien establecidas sus indicaciones. La confirmación diagnóstica de la tuberculosis radica en el aislamiento del *Mycobacterium tuberculosis* mediante técnicas microbiológicas. Entre dichas técnicas se distinguen las microscópicas, basadas en la tinción de Ziehl-Neelsen o la fluorescencia con auramina-rhodamina, para determinar la existencia de bacilos ácido alcohol resistentes y las técnicas de cultivo, consideradas el gold standard, que permiten aislar el *Mycobacterium*, identificar la especie y realizar el antibiograma. El régimen de tratamiento indicado incluye Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol durante los dos primeros meses y cuatro con Isoniazida y Rifampicina, completando un total de seis meses. Una vez que se conozca la sensi-

bilidad del *Mycobacterium*, el Etambutol puede retirarse.

8. Conclusión

Creemos que este caso resulta interesante al poner de manifiesto que, en nuestro medio y en nuestro tiempo, sigue estando muy presente la tuberculosis. Por esta razón, debemos tener siempre en cuenta la enfermedad tuberculosa en nuestros diagnósticos diferenciales ya que sus manifestaciones pueden ser generales y muy variadas, y no es raro su diagnóstico en pacientes no infectados por VIH como era habitual hasta hace unos años. Por otra parte, debemos resaltar la dificultad que supone en algunas ocasiones llegar al diagnóstico de esta enfermedad dado que conseguir una muestra en la que poder aislar el *Mycobacterium* no siempre es fácil.

Referencias

1. González J, García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, Moreno S and Ruiz J. Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis. *Arc Bronconeumol* 2010;46:255-74.
2. Druszczynska M, Kowalewicz M, Fol M, Włodarczyk M and Rudnicka W. Latent M. tuberculosis Infection – Pathogenesis, Diagnosis, Treatment and Prevention Strategies. *Polish Journal of Microbiology* 2012; 61: 3-10.
3. Jimenez-Alonso J, Hidalgo-Tenorio C, Sabio-Sánchez J M, Jáimez Gámiz L. Arteritis de células gigantes de la temporal-polimialgia reumática. Pags.157-164. En *Manual de enfermedades sistémicas*. Ergon 2007.
4. Raviglione M, O'Brien R. Tuberculosis. En Harrison. *Principios de Medicina Interna*. Enfermedades infecciosas. Págs. 258-272. McGraw Hill. 17ª Edición. 2009.
5. Ausina V, Ruffi G. Tuberculosis. En *Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. Págs. 495-515. Panamericana 2006.

Palabras clave: Tuberculosis, arteritis de células gigantes, anemia, fiebre.

Keywords: tuberculosis, giant cell arteritis, anemia, fever.