



Infiltración linfocitaria masiva pseudolinfomatosa y vasculitis en el seno de un leiomioma uterino tratado con análogos de la LH-RH

Sr. Editor: Se conoce desde hace algunos años la existencia de leiomiomas infiltrados de forma masiva por linfocitos simulando un linfoma¹. Recientemente se ha comunicado la posible relación entre este fenómeno y la administración de análogos de la gonadolibarina²⁻⁴. Presentamos el caso de una mujer de 45 años que ingresó por metrorragias y anemia grave. En el estudio ecográfico se le detectó una tumoración uterina compatible con leiomioma. Se le administró triptorelina (acetato) mensualmente (3 dosis) hasta que se le realizó una histerectomía. En el estudio anatomopatológico del útero, se apreciaba un leiomioma de 12 cm, bien delimitado, blanquecino, de consistencia firme y parénquima heterogéneo (fig. 1A) que, desde el punto de vista histológico, presentaba una infiltración masiva, predominantemente por linfocitos maduros, acompañada de células plasmáticas y escasos eosinófilos, con vasculitis y ocasionales trombosis (fig. 1B). Había extensas áreas de esclerosis y focos de macrófagos espumosos en las paredes vasculares. Estos hallazgos se limitaban al leiomioma y no afectaban a la pared uterina. El estudio inmunohistoquímico demostró policlonalidad para el infiltrado linfocitario.

La existencia de leiomiomas infiltrados por linfocitos de forma masiva se describió por primera vez en 1989¹. Desde entonces se han publicado varios casos³⁻⁷ que afectaban a mujeres entre los 35 y los 50 años¹⁻⁵. Esta infiltración linfocitaria puede plantear serios problemas de diagnóstico diferencial con la infiltración uterina por linfomas^{1,5-7}, que cuando ocurren suelen ser no Hodgkinianos⁸, y con otros procesos mieloproliferativos e infecciosos⁷. En este caso, el leiomioma uterino presentaba al examen macroscópico un parénquima más heterogéneo de lo habitual en estos tumores. La realización de técnicas inmunohistoquímicas demostró policlonalidad de las poblaciones linfocitarias, lo que, junto con el polimorfismo del infiltrado, ayudó a descartar que se tratase de un linfoma maligno. Otras claves diagnósticas histopatológicas son la infiltración limitada al leiomioma, respetando la pared uterina, a diferencia del linfoma, en el que ésta también se afecta por el infiltrado^{1,5,8}, las extensas áreas de esclerosis¹ y los focos de macrófagos espumosos en las paredes vasculares³.

Aplicando algunos de los algoritmos de causalidad más extendidos^{9,10}, encontramos que la asociación entre esta entidad y el uso de los análogos de la lutealiberina (LH-RH) es posible: hay una secuencia temporal compatible entre el cuadro y el tratamiento, hay bibliografía publicada de estos hallazgos en relación con el uso de análogos de la LH-RH²⁻⁴ y es farmacológicamente posible².

El cuadro histopatológico compuesto por infiltración polimorfa, preferentemente linfocitaria y masiva, del parénquima de los leiomiomas uterinos, con vasculitis, trombosis y sin afección de la pared uterina, se puede considerar como una entidad bien definida. Aunque se ha propuesto diversos factores para explicar estos hallazgos⁷ y la bibliografía al respecto es escasa,

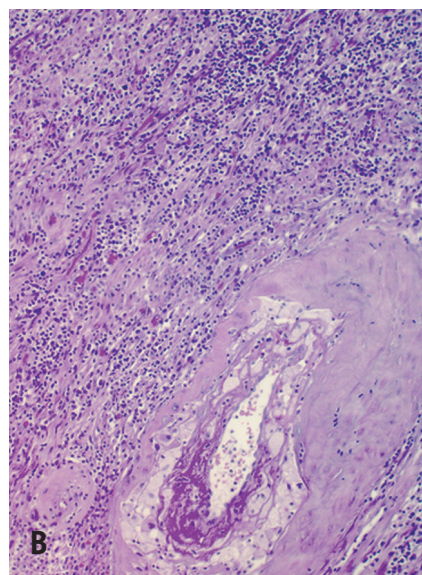
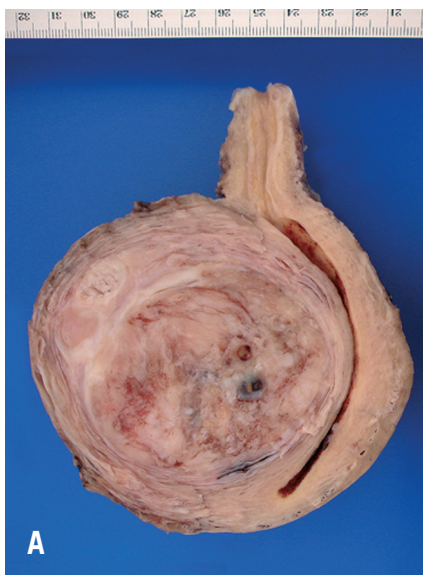


Fig. 1. A: aspecto macroscópico de la cavidad uterina y del leiomioma con parénquima heterogéneo. B: aspecto microscópico del leiomioma con infiltración masiva polimorfa, predominantemente linfocitaria, vasculitis (ángulo inferior derecho), macrófagos espumosos en la pared vascular y trombosis.

recientemente se ha comunicado su posible relación con el uso de los análogos de las gonadotropinas²⁻⁴. Aportamos un nuevo caso de infiltración masiva linfocitaria de un leiomioma uterino posiblemente relacionado con la administración análogos de la LH-RH. Es previsible que, con el uso cada vez más generalizado de estos fármacos, el hallazgo de este tipo de alteraciones sea más frecuente. Los patólogos deben conocer las características morfológicas de esta inusual entidad y es necesario hacer constar el antecedente del uso de estos fármacos en el informe de petición de estudio anatomopatológico para evitar diagnósticos erróneos.

Manuel Vicente Salinas-Martin,
Andrés Carranza-Carranza
y Eladio Mendoza-García

Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

1. Ferry JA, Harris NL, Scully RE. Uterine leiomyomas with lymphoid infiltration simulating lymphoma. A report of seven cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1989;8:263-70.
2. Crow J, Gardner RL, McSweeney G, Shaw RW. Morphological changes in uterine leiomyomas treated by GnRH agonist goserelin. *Int J Gynecol Pathol.* 1995;14:235-42.
3. McClean G, McCluggage WG. Unusual morphologic features of uterine leiomyomas treated with gonadotropin-releasing hormone agonists: massive lymphoid infiltration and vasculitis. *Int J Surg Pathol.* 2003;11:339-44.
4. Ohmori T, Wakamoto R, Lu LM, Okada K, Nose M. Immunohistochemical study of a case of uterine leiomyoma showing massive lymphoid infiltration and localized vasculitis after LH-RH derivant treatment. *Histopathology.* 2002;41:276-7.
5. Paik SS, Oh YH, Jang KS, Han HX, Cho SH. Uterine leiomyoma with massive lymphoid infiltration: case report and review of the literature. *Pathol Int.* 2004;54:343-8.
6. Botsis D, Trakakis E, Kondis-Pafitis A, Kontoravdis A, Kassanos D, Chryssikopoulos A, et al. Leiomyoma of the uterus with massive lymphoid infiltration simulating lymphoma. A case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999;20:61-2.
7. Botsis D, Koliopoulos C, Kondis-Pafitis A, Creatsas G. Frequency, histological, and immunohistochemical properties of massive inflammatory

lymphocytic infiltration of leiomyomas of the uterus: an entity causing diagnostic difficulties. *Int J Gynecol Pathol.* 2005;24:326-9.

8. Vang R, Medeiros LJ, Ha CS, Deavers M. Non-Hodgkin's lymphomas involving the uterus: a clinicopathologic analysis of 26 cases. *Mod Pathol.* 2000;13:19-28.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-45.
10. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1977;21:247-54.



Distonía laringea aguda por cleboprida que simula reacción alérgica

Sr. Editor: Los trastornos extrapiramidales secundarios a la administración de fármacos, que actúan induciendo un déficit dopaminérgico se diagnostican sin mayor dificultad en los servicios de urgencias y en los centros extrahospitalarios¹. Estas reacciones se han descrito con gran variedad de fármacos, siendo los neurolepticos y los antieméticos los implicados con más frecuencia^{2,3}. En la mayoría de casos, las características de los síntomas neurológicos que muestran los pacientes ayudan al diagnóstico. Sin embargo, en algunas ocasiones, reacciones agudas mimetizan otros síntomas y pueden conducir a diagnósticos erróneos.

Mujer de 36 años de edad que acudió a un servicio de urgencias hospitalario por presentar sensación de opresión laringea y disfonía importante. Los síntomas se iniciaron después de la cena y a los 75 min de haber tomado 2 comprimidos de cleboprida/simeticona, tratamiento que había iniciado 24 h antes por un cuadro de distensión abdominal.

Con el diagnóstico de reacción alérgica, se trató de inmediato con 1 mg de epinefrina subcutánea. Ante la falta de respuesta al tratamiento, se le administró epinefrina intravenosa y, posteriormente, en aerosol. La paciente no presentó una mejoría clara de los sín-

tomas, y al cabo de un tiempo se apreció distonía lingual. Los síntomas recurrieron durante varias horas hasta su desaparición.

Entre los antecedentes de la paciente destacaba un trastorno extrapiramidal (distonía con afectación facial), inducido por metoclopramida hacia 10 años, si bien a su ingreso no se registró este antecedente.

Aunque los trastornos extrapiramidales asociados a la administración de determinados fármacos están ampliamente documentados en la literatura médica, los casos publicados de distonía con afectación aislada de laringe no son muy frecuentes, y la mayor parte de ellos están descritos con fármacos antipsicóticos⁴. En muy pocos casos se han implicado fármacos antieméticos (proclorperazina, metoclopramida) como desencadenantes^{5,6}.

En el caso que se describe, los antecedentes de la paciente, la secuencia temporal en la toma del fármaco, la dosis indicada (doble de la recomendada) y los síntomas presentados permiten el diagnóstico de distonía laringea aguda inducida por cleboprida. La respuesta nula al tratamiento con epinefrina y la aparición posterior de distonía lingual lo confirmaron. La aplicación de un algoritmo de causalidad⁷ puntúa esta reacción como probable, ya que no se realizaron estudios para detectar el fármaco en sangre, ni tampoco se planteó la readministración de éste. Un diagnóstico acertado habría evitado la administración de epinefrina a altas dosis con sus posibles efectos secundarios y habría posibilitado un tratamiento anticolinérgico para revertir con rapidez la sintomatología.

En la búsqueda que se ha realizado mediante PubMed entre los años 1969 y 2007, en la que se han utilizado como palabras clave «*laryngeal dystonia clebopride*», «*laryngeal dystonia*», «*dystonia clebopride*», así como en la base de datos del «Butlletí groc» (publicación de la Fundació de l'Institut Català de Farmacologia) entre los años 1984 y 2007, no se ha encontrado ningún caso descrito, por lo que es de resaltar que éste es el primer caso de distonía laringea aguda que se describe con cleboprida, a pesar de que los datos obtenidos en un estudio publicado en 1998 indican que cleboprida produce con mayor frecuencia reacciones extrapiramidales que metoclopramida¹.

Los síntomas que relatan los pacientes afectados de distonía aguda de laringe en muchas ocasiones pueden indicar una reacción alérgica⁸, por lo que es importante en estos casos valorar este diagnóstico, sobre todo si el paciente recibe tratamiento con fármacos antagonistas dopaminérgicos.

Mercè Corominas Sánchez^a,
Ramon Leonart Bellfill^b
y Ramon Pujol Farriols^b

^aUnidad de Alergología. Servicio de Medicina Interna.
^bServicio de Medicina Interna.
Hospital Universitari de Bellvitge.
L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

- Cuena R, Macia Martínez MA. Toxicidad extrapiramidal a metoclopramida y a cleboprida: estudio de las notificaciones voluntarias de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia. *Aten Primaria*. 1998;21:289-95.
- Espina E, Sturiale V, Valvo S, Ancione M, Di Rosa AE, Meduri M, et al. Prevalence of acute dystonic reactions associated with neuroleptic treatment with and without anticholinergic prophylaxis. *Int Clin Psychopharmacol*. 1993;8:21-4.
- Bateman DN, Rawlins JM, Simpson JM. Extrapiramidal reactions to prochlorperazine and haloperidol in the United Kingdom. *Q J Med*. 1986; 59:549-56.

- Christodoulou C, Kalaitzi C. Antipsychotic drug-induced acute laryngeal dystonia: two case reports and a mini review. *J Psychopharmacol*. 2005;19: 307-11.
- Freudenreich O. Atypical laryngeal dystonia caused by antiemetic. *Am Fam Physician*. 2004;69: 1623-4.
- Tait PA. Supraglottic dystonic reaction to metoclopramide in a child. *Med J Aust*. 2001;174:607-8.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.
- Ilchef R. Neuroleptic-induced laryngeal dystonia can mimic anaphylaxis. *Aust N Z J Psychiatry*. 1997; 6:877-9.



Estado epiléptico por déficit de vitamina B₆ resistente a tratamiento convencional durante el embarazo

Sr. Editor: La causa más común de convulsiones durante el embarazo es la epilepsia previa, y el momento de mayor riesgo de desarrollar crisis es el parto o las 24 h siguientes, aunque la mayoría mantiene un adecuado control de sus crisis durante el embarazo¹. Sin embargo, cuando las convulsiones se inician con el embarazo, habrá que descartar cuadros como la eclampsia, trastornos parenquimatosos, fallo hepático agudo o alteraciones metabólicas, como la porfiria aguda intermitente o la hipoglucemia². Descartadas todas las causas, ante un paciente con un estado epiléptico resistente al tratamiento médico habitual, debemos tener en cuenta el déficit de la vitamina B₆ como causa de éste³. Presentamos el caso singular de una gestante que, sin antecedentes previos, presenta un estado convulsivo resistente que responde a la administración de vitamina B₆.

Mujer de 29 años, caucásica, sin antecedentes de epilepsia, con 2 embarazos previos (un aborto y una cesárea por rotura prematura de membranas a las 26 semanas), que presentó, en la semana 29 de gestación, episodios reiterados de desconexión del medio acompañados, en ocasiones, de automatismos de muy breve duración, por lo que es remitida por su tocólogo a nuestro hospital. En el servicio de urgencias presentó episodios de crisis parciales complejas en hemisferio derecho, con generalización secundaria. Las constantes vitales, la analítica y la exploración obstétrica fueron normales. Se realizó tomografía computarizada de cráneo donde no se observaron hallazgos patológicos. Se realizó punción de líquido cefalorraquídeo con una citobioquímica normal, serología y cultivo negativos. Se realizó resonancia magnética de cráneo, que no identificó alteraciones. Asimismo, se realizó angiorresonancia magnética cerebral en fase venosa que descartó trombosis de senos. Ingresó en planta de neurología donde prosiguió con crisis generalizadas subintrañas, sin recuperar el grado de conciencia a pesar del tratamiento con carbamazepina, fenitoína y valproato, por lo que se la traslada a la unidad de cuidados intensivos donde continúa con las crisis generalizadas, a pesar de anestesia y sedación con midazolam y propofol y perfusión de sulfato de magnesio (concentraciones séricas de 6 mg/dl). Ante la resistencia del caso se extrajo una muestra sanguínea para determinación de vitamina B₆ previa a la administración de 300 mg intravenoso (i.v.), y se observó mediante electroencefalograma (EEG) la desaparición de las crisis. Se continuó con una pauta de 300 mg/i.v./12 h y posteriormente se confirman concentraciones séricas < 9 mmol/l (valor normal, 14-100 mmol/l). Se retiró el valproato y la carbamazepina del tratamiento, se disminuyó progresivamente la perfusión de magnesio y la sedación sin observarse en el EEG la presencia de nuevas crisis. El *weaning* de la ventilación mecánica se vio interfe-

do por la neumonía asociada a ventilación mecánica, para lo cual se inició tratamiento antibiótico con buena respuesta clínica, con lo que se pudo retirar totalmente la sedación y extubar al décimo día de ingreso; la paciente se encontraba sin focalidad neurológica, sin crisis y una exploración obstétrica totalmente normal. La dosis inicial de vitamina B₆ se mantuvo durante 48 h y posteriormente se bajó a 300 mg/día; alcanzó unas concentraciones en sangre de 79 mmol/l. Se trasladó a planta de hospitalización 12 días tras su ingreso en la unidad y, sin presentar nuevas crisis, fue dada de alta a su domicilio 6 días después.

Las convulsiones dependientes de la vitamina B₆ son una forma específica de epilepsia descrita en 1954 por Hunt et al, que se manifiesta por convulsiones generalizadas a las pocas horas de nacer, resistentes al tratamiento antiepiléptico estándar y que se controlan mediante la administración de piridoxina. Parece que hay una reducción del neurotransmisor ácido gamma aminobutírico, una disminución de la sustancia blanca y que es un trastorno autosómico recesivo ligado a la región cromosómica 5q31^{4,5}. Éste es un trastorno muy raro y muchas veces pasa inadvertido, así casi una tercera parte de los casos en neonatos se presentan aparentemente como encefalopatía hipóxica-isquémica posparto⁶. Se han reportado en la literatura científica algunos casos en niños y en adultos que presentaban convulsiones de difícil control desde la infancia⁷, e incluso el de una gestante que había tenido convulsiones en su infancia dependientes de piridoxina, que con suplementos de vitamina B₆ se vio libre de crisis durante 23 años y que, a pesar de seguir tomándolos, durante el embarazo inicia con un estado epiléptico resistente al tratamiento antiepiléptico habitual⁸. Esto es debido a que el embarazo es una causa de disminución de vitaminas por incremento de las demandas en relación al crecimiento fetal, sobre todo en el tercer trimestre⁸. Nosotros recomendamos la determinación de las concentraciones de vitamina B₆ en todo paciente con convulsiones resistentes al tratamiento antiepiléptico convencional, aun sin antecedentes de convulsiones por este motivo en la infancia.

Luciano Santana Cabrera^a, Raúl Amela^b,
Fayna Rodríguez González^a
y Manuel Sánchez-Palacios^b

^aServicio de Medicina Intensiva. ^bServicio de Neurología.
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.
Las Palmas de Gran Canaria. España.

- EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology*. 2006;66: 354-60.
- Karnad DR, Guntupalli KK. Neurologic disorders in pregnancy. *Crit Care Med*. 2005;33:3362-71.
- Schulze-Bonhage A, Kurthen M, Walger P, Elger CE. Pharmacorefractory status epilepticus due to low vitamin B6 levels during pregnancy. *Epilepsia*. 2004;45:81-4.
- Cormier-Daire V, Dagonneau N, Nabbout R, Burglen L, Penet C, Soufflet C, et al. A gene for pyridoxine-dependent epilepsy maps to chromosome 5q31. *Am J Hum Genet*. 2000;67:991-3.
- Gospe SM Jr. Pyridoxine-dependent seizures: new genetic and biochemical clues to help with diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2006;19: 148-53.
- Baxter P. Epidemiology of pyridoxine dependent and pyridoxine responsive seizures in the UK. *Arch Dis Child*. 1999;81:431-3.
- Nakagawa E, Tanaka T, Ohno M, Yamano T, Shimada M. Efficacy of pyridoxal phosphate in treating an adult with intractable status epilepticus. *Neurology*. 1997;48:1468-9.
- Bruinse HW, Van den Berg H. Changes of some vitamin levels during and after normal pregnancy. *Eur J Obstet Reprod Biol*. 1995;61:31-7.