



## CASO CLÍNICO

# Tuberculosis anexial simuladora de malignidad ovárica coexistente con neutropenia con metamizol

A. Luengo<sup>a,\*</sup>, V. Zornoza<sup>a</sup>, A. Fernández-Corona<sup>a</sup>, V. Álvarez-Sierra<sup>a</sup> y J.S. Salas-Valien<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia, Complejo Asistencial de León, León, España

<sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Asistencial de León, León, España

Recibido el 11 de diciembre de 2008; aceptado el 26 de enero de 2009

Disponible en Internet el 3 de octubre de 2009

### PALABRAS CLAVE

Tuberculosis urogenital;  
Neoplasia ovárica;  
Metamizol;  
Neutropenia

### KEYWORDS

Urogenital tuberculosis;  
Ovarian neoplasms;  
Dipyron;  
Neutropenia

### Resumen

Se presenta el caso de una paciente intervenida ante la sospecha ecográfica de carcinoma ovárico y marcadores tumorales elevados. La anatomía patológica diagnosticó tuberculosis anexial. Antes de la intervención debutó con fiebre y se siguió tratamiento empírico con metamizol. La paciente desarrolló granulopenia, que mejoró tras la retirada del fármaco.  
© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Ovarian tuberculosis mimicking carcinoma and neutropenia due to metamizol

### Abstract

We describe the case of a patient who underwent surgery due to sonographic suspicion of ovarian carcinoma and high tumoral marker levels. The histopathological analysis revealed adnexal tuberculosis. Before the surgery, the patient presented with fever and empirical metamizole treatment was administered. The patient developed granulopenia, which improved after withdrawal of the drug.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La tuberculosis es una enfermedad endémica en nuestro país. Es controlable y es curable individualmente. Su incidencia ha disminuido de forma muy importante, pero dista mucho de estar erradicada. Su clínica inaparente y difícil de identificar hace al ginecólogo diana de errores

diagnósticos y terapéuticos. Se consideran, asimismo, en este artículo los efectos adversos que se producen con fármacos empleados a diario en nuestros hospitales como el metamizol.

## Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 68 años que ingresó por aumento del perímetro abdominal y distensión de varios días de evolución, dificultad para la micción y estreñimiento.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: a\_luengo@yahoo.com (A. Luengo).

Entre los antecedentes personales refirió hiperuricemia, hernia de hiato, osteoporosis, migraña, insomnio de conciliación y pericarditis recidivante con derrame pericárdico crónico. Se le había realizado fleboextracción de la vena safena interna izquierda y una polipectomía endometrial. Seis partos eutócicos. Presentaba prolapso genital de primer grado. Describió contacto con suegro con tuberculosis activa 36 años antes.

La paciente refirió hiporexia y sensación de masa en el hipogastrio, sin disminución de peso. En la exploración realizada se halló distensión abdominal con timpanismo. La radiografía de tórax fue inespecífica, con un discreto aumento de los hilios pulmonares. La radiografía abdominal fue normal. Las ecografías, transabdominal y transvaginal, mostraron un pólipo en la vesícula biliar, abundancia de líquido libre y una masa heterogénea, principalmente hipoeoica, con áreas hiperecoicas y tabiques en su interior, de 10 cm de diámetro, compatible con cistoadenocarcinoma ovárico. Se solicitaron marcadores tumorales: CA 125: 334,3;  $\beta_2$ microglobulina: 3, y CA 15.3: 78,7.

Durante el ingreso apareció fiebre. No se pudo identificar el foco. Hemocultivo y urinocultivo negativos. Se realizó paracentesis de 1.000 ml, compatible con inflamación crónica inespecífica, negativa para malignidad, con adenosina deaminasa: 107, glucosa: 69 y 100 leucocitos, fundamentalmente linfocitos. Se instauró tratamiento empírico con metamizol. La paciente presentó una leucopenia progresiva (hasta 2.600 leucocitos) con granulocitopenia (hasta 1.900 polimorfonucleares neutrófilos, [PMN]), y un trastorno de la coagulación a expensas del complejo protrombínico. Se inició tratamiento con vitamina K y se suspendió el metamizol. Las cifras de la serie roja y coagulación se normalizaron progresivamente. Tras 10 días presentó 5.500 leucocitos con 4.400 PMN.

En la laparotomía exploradora, el útero y los anejos presentaban abundante componente inflamatorio superficial de aspecto granulomatoso, que afectaba también a las asas intestinales y al peritoneo. Se vació ascitis de 1 l. Se tomaron citologías de líquido libre y se realizó una anexectomía bilateral que fue informada intraoperatoriamente como de origen tuberculoso: granulomas con necrosis central y gran cantidad de células tipo Langhans, por lo que no se completó el protocolo quirúrgico de cáncer de ovario. La evolución posquirúrgica fue buena. Se comenzó tratamiento con etambutol, estreptomycin y pirazinamida en pauta de 9 meses.

La paciente toleró bien el tratamiento. El seguimiento demostró elevación de los títulos de aspartato aminotransferasa y alanino aminotransferasa al doble de los valores basales, una disminución de CA 125: 169,2 y unas cifras de leucocitos totales y PMN normales.

## Discusión

Uno de cada tres individuos en nuestro país está infectado por tuberculosis<sup>1</sup>. El *Mycobacterium* se desarrolla en la vía aérea, cursa en la mayoría de los casos como una enfermedad inespecífica o incluso asintomática. La diseminación linfohematógena de la primoinfección puede afectar a la pleura y otras serosas, provoca derrames en los que inicialmente predominan los PMN y, posteriormente, los

linfocitos. La paracentesis es inútil, pues muestra exudado ausente de células malignas y negativo para el cultivo en medios habituales<sup>2</sup>. La tuberculosis genitourinaria es tardía: puede manifestarse hasta 20 o 30 años tras la primoinfección. Es la segunda localización extrapulmonar más frecuente tras la ganglionar<sup>1</sup>.

La diseminación es hematógena y afecta con mayor frecuencia a la trompa y, posteriormente, al ovario; de las trompas, por vía canalicular descendente, al endometrio y, por contigüidad, al peritoneo. Los bacilos viajan en el interior de los monocitos, llegan a los capilares y se rodean de linfocitos. La secreción de IFN- $\gamma$  crea fibrosis, granulomas y células multinucleadas tipo Langhans por fusión de macrófagos. La clínica es anodina: molestias locales como dolor abdominal bajo, febrícula, piuria estéril, trastornos menstruales (amenorrea y dismenorrea), esterilidad y ascitis<sup>3</sup>. En el 30-50% de los casos no existe patología pulmonar concomitante<sup>4</sup>.

La enfermedad forma tumores conglomerados: piosalpinx que se une al ovario, al peritoneo parietal y a los órganos adyacentes. Pueden formarse nódulos en Douglas por caída del material al peritoneo.

Los marcadores tumorales pueden provocar confusión, dado que el CA 125 se eleva en cánceres ginecológicos y no ginecológicos y en patología benigna: embarazo ectópico, síndrome de hiperestimulación, enfermedad pélvica inflamatoria e inflamaciones crónicas, como endometriosis, pancreatitis, hepatitis y cirrosis hepática<sup>5</sup>. Debe diferenciarse con carcinomatosis peritoneal y endometriosis. La ecografía puede ser orientativa, pero no es diagnóstica. Aunque la tomografía computarizada no es la prueba indicada para los tejidos blandos, permite ver calcificaciones en las masas anexiales y, con frecuencia, engrosamiento ganglionar. La resonancia magnética objetiva el engrosamiento de las trompas, en ocasiones con un patrón en dientes de sierra y nódulos en la superficie tuboovárica, pero no son hallazgos específicos y su rentabilidad es escasa<sup>6</sup>. A menudo no suponen una modificación en la actitud quirúrgica, por lo que en algunos casos, como el nuestro, no fueron realizadas. Excepcionalmente se han descrito casos de diagnóstico de tuberculosis por biopsia ecoguiada<sup>7</sup>. El diagnóstico se realiza habitualmente por laparotomía. Aunque la laparoscopia es muy útil para el estadiaje y la toma de las muestras, la alta sospecha de malignidad hace que esta vía se use raramente, por el riesgo de rotura del posible tumor y la consecuente diseminación<sup>8</sup>. Algunos centros con gran experiencia sí realizan el abordaje inicial del cáncer de ovario mediante laparoscopia, diagnóstica inicialmente y, una vez establecida la reseccabilidad, terapéutica<sup>9,10</sup>. El tratamiento antituberculoso permite la regularización de la menstruación y la disminución de algias pélvicas. El descenso de CA 125 marca la buena evolución de la enfermedad.

El metamizol, o dipirona, es un antiinflamatorio no esteroideo de la familia de las pirazolonas. Su uso como antipirético y, en mayor medida, como analgésico está muy extendido en nuestro medio. Su utilización comporta riesgo de granulopenia (menos de 1.500 PMN) y agranulocitosis (menos de 500 PMN), con una mortalidad del 10%<sup>11</sup>. Es el fármaco más frecuentemente asociado con neutropenia<sup>12</sup>. Por este motivo, fue retirado en los Estados Unidos por la Food and Drug Administration en la década de 1980. Otros

efectos adversos descritos son anafilaxia, teratogenia y leucemia infantil<sup>13-15</sup>. La unión del metamizol a la membrana de los PMN crea un nuevo antígeno que induce la formación de anticuerpos y lisis periférica y, en la médula, de los granulocitos. La anemia aplásica comienza con sintomatología inespecífica: fiebre y escalofríos, tonsilitis o faringitis. El tratamiento incluye la retirada inmediata del metamizol, tratamiento de soporte, cobertura antibiótica y el uso de factores estimulantes de granulocitos. La recuperación completa puede tardar hasta un mes y se produce hasta en el 80% de los casos de agranulocitosis<sup>11,13</sup>.

## Conclusiones

El diagnóstico clínico de sospecha de cáncer avanzado de ovario no es suficiente para la administración de quimioterapia coadyuvante. Debe hacerse diagnóstico anatomopatológico independientemente del estudio de imagen o de los hallazgos de laboratorio<sup>16</sup>. La incidencia de agranulocitosis por metamizol es difícilmente estimable. Se han descrito incidencias de 0,8 (Tailandia) a 3,4 (Europa e Israel) casos por millón de tratamientos. Puede considerarse este exceso de riesgo lo suficientemente bajo para que las discrasias sanguíneas apenas figuren en el balance beneficio-riesgo en el uso del metamizol. Sin embargo, el médico ha de tener en cuenta esta patología, así como la posibilidad de una sintomatología clínica atípica, evitando retrasos diagnósticos y terapéuticos y la aparición de complicaciones<sup>17</sup>.

## Bibliografía

1. Ausina V, Cardona PJ. Tuberculosis. En: Rozman C, Cardellach F, Ribera JM, Serrano S, editores. Medicina Interna Farreras-Rozman. 14.ª ed. Madrid: Harcourt; 2000. p, 2644-55.
2. Bilgin T, Karabay A, Dolar E. Peritoneal tuberculosis with pelvic abdominal mass, ascites and elevated CA 125 mimicking advanced ovarian carcinoma: a series of 10 cases. *Int J Gynecol Cancer*. 2001;11:290-4.
3. Fallahian M, Ilkhani M. Menstrual disorders in nongenital tuberculosis. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2006;2:18452.
4. Nebhani M, Boumzgou K, Brams S. Tuberculose pelvienne simulant une tumeur ovarienne bilatérale. À propos d'un cas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2004;33:145-7.
5. Namavar J, Parsanezhad M, Ghane-Shirazi R. Female genital tuberculosis and infertility. *Int J Gynaecol Obstet*. 2001;75:269-72.
6. Kim SH, Kim SH, Yang DM, Kim KA. Unusual causes of tubo-ovarian abscess: CT and MR imaging findings. *Radiographics*. 2004;24:1575-89.
7. Caspi B, Wolach V, Von der Walde J, Weiss Y, Appelman Z, Hagay Z. Diagnosis of abdominal tuberculosis by transabdominal ultrasound-guided needle biopsy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;16:569-70.
8. Canis M, Farina M, Jardon K, Rabischong B, Rivoire C, Nohuz, E, et al. Coelioscopie et cancer en gynécologie: le point en 2005. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2006;35:117-35.
9. Chi DS, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Ivy J, Rhee E, Moore, K, et al. The safety and efficacy of laparoscopic surgical staging of apparent stage I ovarian and fallopian tube cancers. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:1614-19.
10. Schlaerth AC, Abu-Rustum NR. Role of minimally invasive surgery in gynecologic cancers. *Oncologist*. 2006;11:895-901.
11. Hamerschlak N, Cavalcanti AB. Neutropenia, agranulocytosis and dipyrone. *Sao Paulo Med J*. 2005;123:247-9.
12. Shinar E, Hershko C. Causes of agranulocytosis in a hospital population: identification of dipyrone as an important causative agent. *Isr J Med Sci*. 1983;19:225-9.
13. Bonkowsky J, Frazer K, Buchi KF, Byington, CL, et al. Metamizole use by Latino immigrants: a common and potentially harmful home remedy. *Pediatrics*. 2002;109:e98.
14. Taylor L, Abarca S, Henry B, Friedman L. Use of neo-melubrina, a banned antipyretic drug, in San Diego, California: a survey of patients and providers. *West J Med*. 2001;175:159-63.
15. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *JAMA*. 1986;256:1749-57.
16. Kao CY, Liaw CC, Chen TC. Tuberculosis presenting with pelvic mass, peritoneal lesions, and elevation of serum CA125 mimicking malignant tumor: a case report. *Chang Gung Med J*. 2000;23:230-4.
17. Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelon JM. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur J Haematol Suppl*. 1996;60:23-30.