

## DIARREA, HIPOTENSION, HIPONATREMIA E HIPERNATRURIA EN SIDA

S. T., sexo masculino, edad 33 años, H. C. 85627.

Ingresó: 7/4/95. Falleció: 10/4/95

Primera internación: 26/8/94

Motivo de internación: Diarrea. Fiebre.

**Enfermedad actual:** Paciente con antecedentes de serología positiva para HIV desde noviembre de 1991, homosexual y promiscuo, que comenzó en junio 1994 con diarrea que se hizo crónica, presentando 5-7 deposiciones por día, sin moco, pus ni sangre. En los últimos 20 días agregó fiebre de 38°C, astenia, hiporexia y pérdida de peso. Fue tratado con distintos esquemas antibióticos sin respuesta, siendo todos los cultivos y estudios parasitológicos de materia fecal negativos. Como no mejorara, se decidió la internación. Como antecedentes refería sífilis en 1980 tratada con penicilina benzatínica; herpes genital en 1986; HIV positivo, noviembre 1991 y candidiasis oral en mayo 1994. Al examen físico, el peso era de 50 Kg; presión arterial 100/60 mmHg acostado, 90/60 sentado y 80/50 parado. Se observó candidiasis oral. Tenía buena entrada de aire bilateral sin rales ni ruidos agregados. Se auscultaban los dos ruidos cardíacos en los cuatro focos, sin soplos. Estaba bien hidratado y perfundido, pulsos periféricos presentes y simétricos. El abdomen estaba distendido, blando, depresible y doloroso a la palpación profunda. Se palpó el hígado a 3 cm del reborde costal. No había signos neurológicos focales ni meníngeos; fondo de ojo normal.

En la radiografía de tórax no se observaron infiltrados pulmonares y los senos costofrénicos estaban libres. El electrocardiograma mostraba ritmo sinusal con un eje en 6°, una frecuencia de 110 por minuto, un PR de 0,16 segundos y un QRS de 0,10 segundos; el ST estaba plano. Se observó un bloqueo incompleto de rama derecha.

El laboratorio presentó un hematocrito de 27%, glóbulos blancos 10.500 por mm<sup>3</sup>, urea 0,15 g/l, Na 120 mEq/l, K 3,5 mEq/l, PO<sub>2</sub> 79,7 mmHg, PCO<sub>2</sub> 22,6 mmHg, pH 7,54, CO<sub>2</sub>H- 23 mEq/l, Na urinario 70 mEq/l. Se repuso sodio a 1 mEq por hora y se restringió la ingesta hídrica.

El 30/8/94 persistía febril, con deposiciones frecuentes y abundantes y con dolor y distensión abdominal. Venía recibiendo ciprofloxacina y se agregó acitromicina. En el coprocultivo hubo desarrollo de *Escherichia coli* y enterococo. Una ecografía abdominal evidenció

hepatomegalia homogénea. Los hemocultivos fueron negativos. Se realizó un estudio de antígeno temprano para citomegalovirus (CMV) que resultó negativo. La punción de médula ósea fue negativa para gérmenes comunes y para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR). En el coprocultivo se buscó BAAR, criptosporidium, microsporidium e *Isospora belli*, resultando todos negativos.

La fosfatasa alcalina (FAL) fue alta, 814 u/l; GOT 30 u, GPT 13 u, gamaglutamil transpeptidasa (GGT) 96 u, T<sub>3</sub> 20 ng/ml (60-200), T<sub>4</sub> 4,8 ug/ml (4,5-12,5), TSH 1,2, T<sub>4</sub> libre 0,7 ng/ml (1 1,8) y cortisol base 51 (5-25). Se inició tratamiento con rifampicina, etambutol, y continuó con ciprofloxacina y acitromicina. El 7/9/94 presentó un episodio de proctorragia. El hematocrito fue de 22% por lo que recibió 2 unidades de glóbulos rojos. El 8/9/94 se realizó una rectoscopia que evidenció despulimiento de la mucosa con edema y múltiples petequias (rectitis inespecífica). Se obtuvo una biopsia rectal que demostró la presencia de inclusiones virales intranucleares compatibles con colitis aguda por CMV. La serología para CMV resultó IgM negativa e IgG positiva con un título de 1/3200. El cultivo rápido para CMV fue negativo. En el fondo de ojo no se vieron exudados ni hemorragias. El recuento de CD4 fue de 50 por mm<sup>3</sup>. Se decidió comenzar tratamiento con gancyclovir a razón de 15 mg/kg peso.

El 10/9/94 tenía un hematocrito de 25%, recuento de glóbulos blancos 6.100 por mm<sup>3</sup>, albúmina 2,3 g/dl, calcemia 6,5 mg/dl, fosfatemia 2,8 mg/dl, glucemia 1,15 mg%, creatinina 0,74 mg, FAL 503 u, GOT 19 u, GPT 12 u, ferremia 32 mg/dl, TIBC 243, saturación transferrina 3%, urea 0,20 g/l, Na 127 mEq/l, Na urinario 120 mEq/l, K 4,0 mEq/l, osmolaridad plasmática 275 mOsm/l, osmolaridad urinaria 480 mOsm/l, peso 47,5 kg. No tuvo signos clínicos ni electrocardiográficos de hipocalcemia.

Los gases en sangre fueron PO<sub>2</sub> 63,8 mmHg, PCO<sub>2</sub> 23,8 mmHg, CO<sub>2</sub>H 27 mEq/l, pH 7,55, a/A 0,53 (FIO<sub>2</sub> 0,21). La radiografía de tórax evidenció un neumotórax del 15% y se observaron imágenes interpretadas como posibles infiltrados intersticiales. Se decidió realizar una tomografía computada de tórax que demostró un hidroneumotórax derecho (10%), derrame pleural y no se vieron infiltrados intersticiales.

Persistía con diarrea, distensión y dolor abdominal. A la palpación abdominal, se encontró reacción peritoneal y ruidos hidrógenos disminuidos. Tenía 8 a 10 deposiciones por día. La radiografía de abdomen directa mostró un ciego distendido y signo de revoque. No se hicieron mo-

dificaciones en el tratamiento. El 24/9/94 estaba afebril y con disminución del número de deposiciones. El Na plasmático fue de 127 mEq/l y el urinario de 145 mEq/l, osmolaridad plasmática 270 mOsm/l y urinaria 520 mOsm/l. El dosaje de aldosterona en plasma fue normal.

El 30/9/94 evolucionaba favorablemente; persistía afebril y con escasas deposiciones. Se realizó una prueba de sobrecarga hídrica a razón de 20 ml/KgSo constató aumento de peso: 52 Kg y en la radiografía de tórax el neumotórax era de menor tamaño. Los gases en sangre:  $PO_2$  97,  $PCO_2$  32,3,  $CO_2H$  24,6 mEq/l, pH 7,49, a/A 0,87 ( $FIO_2 = 0,21$ ). El examen funcional respiratorio capacidad vital 4,68 l (91%), VEF 3,51 (88%),  $VEF_1/CV$  74,6% y el  $VEF_{25-75}$  2,77 l (62%). La presión inspiratoria máxima fue de 80 mmHg.

Persistía con hipotensión ortostática. Se intentó una prueba diagnóstica y terapéutica con fluorohidrocortisona sin respuesta clínica; urea 0,20 g/l, Na plasmático 130 mEq/l, Na urinario 133 mEq/l, hematocrito 27%, K 3,87 mEq/l, K urinario 13 mEq/l, glóbulos blancos 2300 por  $mm^3$ , osmolaridad plasmática 275 y urinaria 350. El test de Van de Kamer 4,2 g en 24 horas (VN hasta 6 g/día). La punción de médula ósea permitió diagnosticar anemia de procesos crónicos. No aparecieron alteraciones en el fondo de ojo. El 12/10/94 se concede el alta médica con tratamiento con fluconazol, trimetoprima-sulfametoxazol y pirimetamina, todos en dosis profiláctica. Siguió recibiendo acitromicina 600 mg/día y gancyclovir 10 mg/kg, 3 veces por semana.

El 21/10/94 se reinterna por fiebre y diarrea. Al examen físico se auscultaron dos ruidos cardíacos en cuatro focos, silencios libres. Buena entrada de aire bilateral sin ruidos agregados; abdomen blando con dolor a la palpación profunda en hipocondrio derecho, ruidos hidroaéreos presentes. No presentaba signos de foco neurológico ni signos meníngeos. El hematocrito fue de 26%, glóbulos blancos 4200, Na plasmático 129 mEq/l, urinario 61 mEq/l, K plasmático 3,3 mEq/l y urinario 24 mEq/l, proteínas totales 6,6 g/dl, albúmina 3,3 g/dl, globulina 3,3 g/dl, osmolaridad plasmática 270 mOsm/l, FAL 373 u, GTO 21, GPT 22, LDH 88 u,  $PO_2$  106,6 mmHg,  $PCO_2$  32 mmHg,  $CO_2H$  27 mEq/l, pH 7,45, a/A 0,94 ( $FIO_2$  0,21). El frotis de materia fecal evidenció abundantes leucocitos, por lo que se reinstauró la ciprofloxacina. El 24/10/94 estaba afebril y con menos deposiciones. Se suspendió la fluorohidrocortisona por falta de respuesta.

El 26/10/94 fue dado de alta con gancyclovir, trimetoprima-sulfametoxazol, fluconazol y pirimetamina.

En noviembre se reinternó por fiebre y diarrea; se encontraba hemodinámicamente compensado, presión arterial 100/60, frecuencia cardíaca 90 por minuto, temperatura 38° C, con buena entrada de aire en ambas bases, sin cambios en el examen cardiovascular. El abdomen se presentaba blando, depresible y doloroso a la palpación profunda en forma difusa, sin signos peritoneales ni defensa. No tenía signos meníngeos y el

examen neurológico era negativo. No tenía infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax, el hematocrito era de 26%, glóbulos blancos 3200 por  $mm^3$ , urea 0,20 g/l, Na 128 mEq/l, K 2,9 mEq/l,  $PO_2$  98 mmHg,  $PCO_2$  19 mmHg,  $CO_2H$  19 mEq/l, Ph 7,52, anion gap 10 mEq/l ( $FIO_2 = 0,21$ ).

El 24/11/94 persistía febril con 10 a 12 deposiciones por día y tenía leucocitos en materia fecal; glóbulos blancos 1300 por  $mm^3$  (81% polimorfonucleares), eritrosedimentación 110 mm en la primera hora. Una nueva rectoscopia demostró mucosa de aspecto normal, en el esfínter interno había dos úlceras agudas cubiertas por fibrosis. La biopsia informó mucosa rectal con cambios regenerativos e inflamatorios agudos. Los hemocultivos y urocultivos fueron negativos; el coprocultivo desarrolló un enterococo. No se encontró toxina para *Clostridium difficile*. El 16/11/94 persistía leucopénico, por lo que se suspendió el gancyclovir, trimetoprima-sulfametoxazol y pirimetamina.

El laboratorio mostró una urea de 0,21 g/l, Na 131 mEq/l, K 4 mEq/l, GOT 26 u, GPT 25 u, GGT 88 u, FAL 366 u, osmolaridad plasmática 275 mOsm/l, urinaria 380 mOsm/l. El 30/11/94 disminuyó el número de deposiciones, estaba afebril y apareció intenso dolor en miembros inferiores en forma de bota; los reflejos aquilianos estaban ausentes, los patelares disminuidos y tenía hipopalestesia. Se decidió suspender DDC. Se inició tratamiento con medroxiprogesterona. El hematocrito fue de 24%, glóbulos blancos 2000 por  $mm^3$  (91% neutrófilos), FAL 375 u, GOT 14 u, GPT 14 u, GGT 74 u, urea 0,20 g/l, Na 135 mEq/l, el urinario 70 mEq/l, K 3 mEq/l, el urinario 16 mEq/l, osmolaridad plasmática 280 mOsm/l y urinaria 480 mOsm/l. Comenzó a recibir DDI y se reinstaló la trimetoprima-sulfametoxazol en dosis profiláctica. Se dio el alta médica y se siguió por consultorio externo, evolucionando sin diarrea pero con desnutrición progresiva. Se reinternó el 4 de abril de 1995 en coma que se había instalado bruscamente con hipotensión arterial de 80/40 y distensión abdominal, anúrico con cifras altas de urea y creatinina y con leucocitosis de 20.500 glóbulos blancos. Presentó posteriormente paro cardiorrespiratorio y falleció el 10/4/95.

## Discusión radiológica

**Dr. S. Amato:** La radiografía de tórax previa a la internación, de junio de 1994, presentaba una relación cardio-torácica normal y no tenía lesiones pleuroparenquimatosas. El 30/8/94 ocurrió la primera internación y hubo cambios significativos. En la placa del 15/9/94 se observó una línea fina, pleural, periférica, en hemitórax derecho que corresponde a un neumotórax. Las radiografías de octubre y noviembre de 1994 no presentaron

cambios significativos. Se describía en la historia un aumento del intersticio de los campos pulmonares que nosotros no constatamos.

En una placa de abdomen del 1/9/94 se ve un aumento del patrón gaseoso intestinal, sin niveles hidroaéreos y un descenso del ángulo hepático que podría corresponder a hepatomegalia.

*Dr. A. Vanrell:* En la tomografía computada (TC) del 22/9/94 se observó el neumotórax derecho, un pequeño derrame pleural del mismo lado, y engrosamiento de las paredes bronquiales de los lóbulos inferiores y del superior derecho compatibles con bronquiectasias. Tiene algunos cortes de 2 mm, pero no se hicieron cortes finos y no podemos afirmar por ese estudio la presencia de infiltrados pulmonares intersticiales. Con los cambios de decúbito (boca abajo) se podría demostrar el cambio del patrón intersticial. En los decúbitos laterales cambió la disposición del neumotórax. No se ven adenomegalias en este estudio. En los trabajos al respecto de la patología intersticial con tomografía de alta resolución se daba una sensibilidad del 80%; los avances tecnológicos han llevado la sensibilidad arriba del 90%, pero no se discriminan las distintas patologías intersticiales.

## Discusión clínica

*Dr. A. Grinberg:* Este paciente de 33 años, tenía HIV positivo en el año 1991, y antecedentes de sífilis en el año 1980, herpes genital en 1986 y candidiasis oral en mayo de 1994. Era muy reticente a tratarse cuando era visto en consultorios externos y se negaba a recibir AZT. Ingresó al instituto a fines de agosto de 1994 por diarrea crónica de aproximadamente 2 meses de evolución. Recibió tratamiento empírico, para los gérmenes más comunes en SIDA (parásitos y bacterias), sin ninguna respuesta y los cultivos de materia fecal fueron negativos. Durante la internación agregó proctorragia, y cuando un paciente con SIDA y diarrea presenta proctorragia, el espectro de etiologías se reduce. No positivizó el cultivo de *Salmonella*, *Shigella* ni *Clostridium difficile* en la materia fecal, por lo tanto pensamos en colitis por CMV, más aún, con la caída del hematocrito; por lo que se decidió una rectoscopia que demostró despulimiento de la mucosa rectal con petequiado hemorrágico y se

realizó una biopsia que informó inclusiones intranucleares compatibles con proctitis por CMV. La presencia de diarrea por CMV con 80 linfocitos CD4 en un paciente con SIDA, es un marcador de mal pronóstico. Está demostrada la respuesta al tratamiento con ganciclovir de por vida en pacientes con SIDA y retinitis por CMV; no está tan claro qué pasa con la colitis ni con la neumonitis por este virus, pero cuando tienen diarreas graves, como este caso, deben recibir el antiviral. El se trató con una dosis de 10-15 mg/kg con mala respuesta inicial, pero con franca mejoría después de 10 días de tratamiento. Esto fue a finales de septiembre del 94. En noviembre volvió a presentar diarrea que se autolimitó a una semana y se aprovechó para realizar una nueva rectoscopia con biopsia rectal que mostró signos de reparación de la colitis por CMV. Paralelamente, el paciente desarrolló pérdida de peso muy importante, medía 1,80 m y durante este proceso bajó 15 kg, llegando a pesar 45 kg. Está ampliamente descrito en la literatura la importante pérdida de peso en pacientes con SIDA, cuadro conocido como «*Wasting syndrome*», que se relaciona con la liberación de mediadores, como IL 1, IL 6, factores de necrosis tumoral e interferón alfa durante el desarrollo de infecciones oportunistas, como en este caso que tenía CMV. Un dato que llama la atención en este contexto fue la presencia de una prueba de Van de Kamer negativa, ya que eliminaba menos de 6 gr de grasa por materia fecal por día. Sin embargo, se constató un clearance de alfa I antitripsina patológico, pues tenía 245 ml/día, para un normal hasta 12, y creo que este dato es importante, ya que no hay descripciones en la literatura sobre este estudio que evidencie pérdida proteica en pacientes con SIDA. Tenía 2,5 g de albúmina y una TIBC y transferrina muy bajas, lo cual indica que estaba muy desnutrido. Tenía problemas de hígado graso, ya que desarrolló hepatomegalia con fosfatasa alcalina alta y con enzimas hepáticas y bilirrubina normales; pero no hay que olvidar que tenía CMV y están ampliamente descritas la hepatitis y el compromiso de vía biliar por este virus, y hasta compromiso de la papila. El otro punto a discutir es el desarrollo de un neumotórax en un paciente con SIDA, ya que en el 95% de los casos se lo asocia a neumonía por *Pneumocystis carinii*. En este caso, fue de 10-15%, de aparición brusca y con

hipoxemia que no parece justificarse por el neumotórax, ya que el mismo fue de escasa magnitud. En ese momento se discutió si tenía infiltrados pulmonares en la radiografía, pero en la TC no se vieron, y el cuadro retrogradó espontáneamente. Hay un 5% de neumotórax en pacientes con SIDA que está asociado a neumonías necrotizantes, cosa que tampoco pudimos documentar. No creo que la causa de este neumotórax esté relacionada con el SIDA, era fumador y tenía enfisema pulmonar. Esto alcanza para explicar el cuadro. El tercer problema que tuvo este paciente, y el que más se discutió durante su internación, fue la aparición de hiponatremia. Tenía un Na plasmático que oscilaba entre 125 y 130 mEq/l, un Na urinario persistentemente elevado, de más de 70 mEq/l, sin edemas y con hipotensión ortostática. En ese momento se pensó en un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Hay un artículo del AJM 1993, Vol. 94, pág. 169-174, que cita casos de hiponatremia en pacientes con SIDA, los subdividen en dos grupos, hipovolémicos y normovolémicos. Alrededor de la mitad estaban hipovolémicos y de éstos, todos menos dos, tenían episodios de hiponatremia por pérdida de sodio por material fecal. Es sabido que estos pacientes reabsorben más Na por los túbulos renales y por lo tanto tienen sodio urinario bajo. Este paciente siempre tuvo más de 70 mEq/l lo cual descartaría esta posibilidad. Los otros dos pacientes que están descriptos en este artículo, tenían insuficiencia adrenal a la que luego me referiré. En cuanto a los pacientes euvolémicos, la mayoría tenía SIADH (asociada a neumonía por PNC en el 93%). Nosotros le hicimos una prueba de sobrecarga hídrica, en la cual se administraron 20 ml/kg de agua, normalmente ésta se elimina a las 6 horas, y la osmolaridad urinaria cae más de un 40%. Esto fue lo que pasó con este paciente que tenía un Na plasmático de 131 mEq/l y a las 6 horas de la sobrecarga acuosa tenía 133 y la osmolaridad urinaria que era de 350 mOsm/l bajó a 90. Esto significa que diluyó la orina, por lo tanto se descartó SIADH. Sin embargo, hay pequeños grupos (menos del 20%) de enfermos que tienen un reajuste del osmostato, con hiponatremia por aumento de ADH, pero tienen comportamiento normal cuando se les administra agua, es decir inhiben la vasopresina y diluyen la orina. Pero para hacer

diagnóstico de SIADH, el paciente debe tener volemia normal y nuestro enfermo siempre tuvo hipotensión ortostática importante con caída de más de 20 mm de mercurio en la presión sistólica. Queda entonces discutir si tenía una adrenalitis con insuficiencia suprarrenal por CMV. Me podrán decir que tenía cortisol basal y un dosaje de aldosterona normales. Sin embargo, en las publicaciones de Tapper y col., *Ann Int Med* 1984, 100: 239-41, los pacientes con necrosis de las adrenales tenían cortisol basal normal, pero cuando se les hacía la prueba de estimulación con ACTH tenían alterada la respuesta adrenal; además se ha visto una alteración de los receptores periféricos a la acción del cortisol. Nosotros no le hicimos la prueba de ACTH, pero se administró fluorhidro-cortisona y no hubo respuesta clínica a la misma, dado que persistía con hipotensión ortostática.

El paciente se fue a mediados de noviembre y como tenía leucopenia, se suspendió el gancyclovir. Evolucionó con episodios aislados de diarrea y desnutrición y se internó meses después por un cuadro de coma que se instaló en forma brusca. Se constató insuficiencia renal aguda y 20 mil glóbulos blancos, y se murió a las horas de llegar al Instituto. Creo que la causa de la muerte fue sepsis a punto de partida abdominal por permeación linfática de gérmenes del intestino, o por una neumonía. En definitiva este paciente tenía SIDA y desarrolló una enfermedad grave y diseminada por CMV, con infiltración de las glándulas adrenales (adrenatitis por CMV) y del colon (colitis por CMV).

*Dr. G. Benchetrit:* Este paciente en el año 1980, a los 19 años, era promiscuo y tuvo sífilis, condilomas acuminados, una hepatitis B y herpes genital, todas enfermedades de transmisión sexual. Se recibió de abogado y tenía conocidos con infección por HIV y SIDA. Pese a esto, hasta el año 92 no se hizo el estudio de HIV, negaba la posibilidad de estar infectado o de enfermarse y esto hizo muy difícil su manejo, ya que a partir de que se enteró en 1992, intentó tratamientos alternativos y se negó a recibir AZT. Entonces pasó de un centro a otro como suele ocurrir con estos pacientes, y con el transcurso del tiempo perdió peso, comenzó con fiebre y tuvo candidiasis oral. Desde abril hasta que consulta al Instituto en diciembre del 93 descendió el nivel de CD4, que es uno de los marcadores



evolutivos más confiables, además del antígeno p24 (que marca la presencia de viremia) que era negativo en abril del 93, y que se positivizó posteriormente con títulos cada vez más altos. La evolución clínica junto con la curva de CD4 (hecha por inmunofluorescencia) es muy útil como marcador de progresión de la enfermedad, aunque se insiste en la citometría de flujo. Es decir, el paciente no tenía solamente infección por HIV, sino que tenía SIDA enfermedad, y debía tomar medicación antirretroviral. Quizás por ciertas confusiones de los medios de comunicación, el paciente tenía fobia al AZT, que, pensaba, era usado por la sociedad para librarse de los enfermos, y es cierto que el AZT no cura, pero está bien demostrado que disminuye la transmisión de la madre al hijo y en los estadios avanzados, evita la progresión y disminuye la aparición de infecciones oportunistas. No consultó hasta fines del 93, y en el 94 comenzó a sentir el efecto de la enfermedad, dado que perdió mucho peso y desarrolló diarrea crónica. Se buscaron las causas habituales, y esto motivó la internación en la que pensó en hacer una rectosigmoideoscopia para establecer la etiología. En ese momento aceptó tomar didioxicina (DDI) que toleró muy mal, por lo cual se reemplazó por didioxicidina (DDC). Hay una relación directa en cuanto a la caída del número de CD4 en el tiempo y la aparición de infecciones oportunistas; primero aparecen neoplasias con recuentos de CD4 entre 300-350 por mm<sup>3</sup> y a medida que disminuye por debajo de 100, aparecen infecciones como micobacterias atípicas o CMV. Se estima que la sobrevida con 50 CD4 es menor de un año en el 50% de los pacientes. Conociendo este dato se pueden prevenir algunas infecciones como *Pneumocystis carinii* que aparecen con 200 a 300 CD4, y a medida que mejora la sobrevida y caen los CD4 aparecen infecciones que antes no se consideraban de importancia, como las micobacterias atípicas o el CMV, que se transmite por vía sanguínea y sexual, como el virus de HIV. Esto explicaría que el 80-90% de los pacientes con HIV tengan en la autopsia infección por CMV. Esta se explica clínicamente en un 20% de los casos, que fue lo que tuvo este paciente, y lo que habitualmente ocurre (85% de los casos) es retinitis, cosa que no presentó. Lo que desarrolló fue colitis, que se pudo controlar con gancyclovir; es interesante que los pacientes que reciben el antiviral igual-

mente pueden desarrollar encefalitis, dado que el gancyclovir tiene escaso pasaje por la barrera hematoencefálica y además puede generar resistencia. Posteriormente tuvo una recaída de la diarrea en noviembre y pensamos en CMV, pero la biopsia lo descartó. Tuvo múltiples hemocultivos y punciones de médula ósea, buscando TBC y micobacterias atípicas que fueron negativas. Con respecto a las manifestaciones respiratorias, no queda claro por la evolución si tuvo afectación pulmonar. Creo que desarrolló una hepatitis por CMV. En cuanto al diagnóstico del CMV, se efectuó el cultivo por método rápido e inmunofluorescencia y la búsqueda del antígeno temprano, que fueron negativos, generalmente suelen ser positivos, y se vio una IgG en títulos muy altos, es decir, tuvo seroconversión, ya que previamente era negativo. El diagnóstico se logró por histología que sigue siendo hoy en día el método de elección para esta enfermedad. Posteriormente el paciente se fue de alta y no presentó episodios de diarrea, pero sí una pérdida de peso muy importante, por lo que recibió megestrol, pero no mejoró. Consultó durante el verano por lesiones ampollares cutáneas que fueron biopsiadas e informadas de etiología viral pero no CMV. No tenía fiebre, pero por el estado de emaciación estaba postrado y tenía incontinencia urinaria. No quería recibir más medicación, decidió quedarse en su casa hasta la internación final y fue traído en coma. Creo que se trató de una infección viral diseminada por CMV y dado que no había recibido medicación, pudo haber tenido una reactivación del herpes, que padeció previamente. Sospecho que pudo haber tenido infección por micobacterias atípicas y no por TBC, ya que no la pudimos demostrar y no puedo asegurar si tuvo alguna de las otras infecciones asociadas a *criptococcus* o *toxoplasmosis*, porque no vimos la evolución final. Es también probable una infección bacteriana por catéter permanente que se usó para el gancyclovir y no puedo descartar una endocarditis como episodio final. Creo que va a tener afectación neurológica, quizás encefalitis por CMV, digestiva y hepática y creo que la afectación será leve a nivel respiratorio.

*Dra. S. Quadrelli:* Desde el punto de vista respiratorio este paciente tiene tres ángulos de interés. El primero es el neumotórax, el segundo el derrame pleural y el tercero discutir si tuvo una

infección respiratoria. Respecto del neumotórax se puede apelar a tres causas para explicarlo: 1) si estaba asociado a una infección presente o pasada por alguno de los gérmenes patógenos habituales en pacientes con SIDA, 2) si estaba asociado al HIV o 3) si fue una enfermedad concurrente que no tenía ninguna relación con la enfermedad principal. En relación con el primer punto, creo que las posibilidades de que haya tenido una neumonía por *Pneumocystis carinii*, que es la causa más común de neumotórax, es muy baja, sobre todo por la buena evolución en ausencia de tratamiento. Además, evaluando la placa de tórax era muy escasa la posibilidad de que tuviera infiltrado intersticial y siempre fue mencionado como dudoso. Lo correcto es buscar un método de *screening* de mayor sensibilidad como la TC de alta resolución, porque es harto conocido que, si hay algo que caracteriza a la neumonía por *Pneumocystis carinii* es el deterioro funcional con escasa expresión radiológica. La segunda posibilidad es si el neumotórax se asoció a acción directa del virus; ya que hay descripciones en la literatura de lesiones tipo enfisema pulmonar asociadas al HIV. Los individuos que tienen HIV como única causa de producción de neumotórax comparten, en general, las características del paciente ya que tienen largo tiempo de evolución y bajo recuento de CD4. Esto podría deberse a la acción citotóxica directa del virus, que genera una alveolitis linfocítica de escasa repercusión clínica o a defectos metabólicos relacionados con alteraciones locales de la pared alveolar o a la producción de factor de necrosis tumoral que está descrito en los pacientes con HIV. Esa fue una de las razones por las cuales se pidió la TC en la que no se vieron bullas que pudieran justificar la presencia del neumotórax. Con esta TC pudimos decir en ese momento dos cosas: no tenía enfisema franco ni afectación del intersticio, pero no lo podemos asegurar porque no fue un estudio de alta resolución. Creo que lo más probable es que sea del mismo tipo que se presenta en un individuo sano, ya que estaba en el grupo de edad y tenía los factores de riesgo de un neumotórax espontáneo, y se resolvió espontáneamente, lo cual no es la historia de los asociados al HIV, que tienen muy mal pronóstico porque están asociados a neumonía necrotizante. La tercera pregunta es si realmente en algún momento tuvo enfermedad infeccio-

sa pulmonar; los pacientes con TBC, sobre todo en el SIDA, pueden tener placa de tórax normal, pero esto dura poco tiempo, y en este paciente no aparecieron infiltrados radiológicos. Una neumonía por *Pneumocystis carinii* o CMV con compromiso intersticial no podemos descartarla, ya que la TC no es de alta resolución, tampoco podemos descartar la presencia de adenopatías hiliares, porque no es un estudio contrastado. Para ser *Pneumocystis carinii*, evolucionó demasiado bien sin tratamiento y además, había un dato interesante y es que en ningún momento tuvo LDH elevada, la cual es un marcador bastante constante de esta neumonía. Si tuvo CMV no fue funcionalmente relevante, ya que tenía gases en sangre y una placa de tórax normales 15 días antes de la muerte. Esto no quiere decir que no tenga nada en la necropsia porque tenía una enfermedad por CMV y 80% de los pacientes tienen el CMV en el pulmón.

*Dr. A. J. Roncoroni:* Tenía un a/A de 0,60 en la primera internación; 80 de PO<sub>2</sub> y 22 de PCO<sub>2</sub>. ¿A qué atribuye Ud. esta alteración?

*Dra. S. Quadrelli:* Todos los pacientes que tienen HIV presentan trastornos de la difusión y esa podría ser una causa de hipoxemia. Es interesante que los pacientes que tienen trastornos de la difusión sean el grupo que con más frecuencia hace neumotórax asociado a la profilaxis con pentamidina, asociación que está por encima del 10%, mayor que los que tienen neumonía por *Pneumocystis carinii* que no superan el 2-3%. Pero creo que después tuvo gases normales en casi toda la evolución; el último a/A fue de 0,78 con una PO<sub>2</sub> de 98.

*Dr. A. J. Roncoroni:* Para tener hipoxia, el paciente debería presentar una disminución de la difusión de por lo menos un 25-30% de la normal, muy difícil en este contexto.

*Dra. E. Arrizurieta:* El paciente tenía muchos motivos para tener alteraciones del metabolismo del agua; un neumotórax, una probable encefalitis y un probable hipotiroidismo. Además, como bien lo ha mostrado la prueba de sobrecarga acuosa, presentaba aparentemente, un reajuste del osmostato, es decir, una respuesta normal pero funcionando con un Na plasmático mucho más bajo. Uno de los factores fundamentales que pudo haber contribuido a este reajuste o *resetting* es la hipovolemia generada por la diarrea crónica, que puede hacer funcionar al osmostato a un

valor de Na plasmático de 10 o 20% debajo del valor normal; es una situación inversa a la que se da en estado de expansión o de hipertensión.

*Dr. A. J. Roncoroni:* ¿Cómo se explicaría el sodio urinario tan alto?

*Dra. E. Arrizurieta:* Ninguna de estas circunstancias explica esa excreción de Na aumentada. Probablemente pueda deberse, como comentó el Dr. Grinberg, a una alteración suprarrenal adicional.

*Dr. A. J. Roncoroni:* Este paciente tenía una alcalosis respiratoria y metabólica, ¿alguien tiene alguna hipótesis para explicar esto? Tenía 22 de  $\text{PCO}_2$  y 7,50 de pH. Unos meses después tuvo 23  $\text{PCO}_2$  y 7,55 de pH. Ud., Dr. Grinberg, tiene alguna sugerencia?

*Dr. A. Grinberg:* La alcalosis metabólica creo que fue por contracción de volumen. La respiratoria pudo asociarse a la extracción de gases.

*Dr. A. J. Roncoroni:* Yo nunca he visto alcalosis de contracción por deshidratación. Sí he visto alcalosis de contracción en los individuos con insuficiencia cardíaca congestiva con edemas, que reciben altas dosis de diuréticos.

*Dr. J. Casas Parera:* Este paciente fue visto en enero del 95 por dolores en miembros anteriores de 4 meses de evolución. Presentaba arreflexia aquiliana, hiporreflexiva patelar, hipopalestesia, disestesias y parestesias dolorosas, tenía ya el diagnóstico de CMV y HIV. El 50% de los pacientes en estadio avanzado de SIDA tienen neuropatía y ésta puede ser sensitivo-motora. De todas maneras, hay tres patologías a descartar: el infiltrado linfomatoso, el herpes zoster y CMV. Este último cuadro se puede presentar como una radiculomielitis, una polineuropatía o una mononeuropatía. La característica es que predomina lo sensitivo y no tanto lo motor, que es lo que aquejaba a este paciente. Así que muy probablemente tenga una degeneración axonal y secundariamente una desmielinización de los nervios periféricos. Había recibido DDC; el 20% de los pacientes que reciben esta droga presentan una neuropatía leve y aparentemente dosis dependiente.

*Dra. M. F. Dorado:* Este paciente tenía dos problemas digestivos: por un lado la diarrea, y por otro alteraciones hepáticas. Sabemos que la diarrea es un síntoma muy frecuente en los pacientes con SIDA, ya que el 50-90% de los mismos la presentan en algún momento de la evolución.

Y responde a dos grandes causas: las no infecciosas, que son raras, como el sarcoma de Kaposi y el linfoma, que este paciente no tenía, y las causas infecciosas que incluyen protozoarios, bacterias, virus y hongos. Dentro de estas causas, los protozoarios y sobre todo los oportunistas, como el criptosporidium son la causa más frecuente, que da un tipo de diarrea acuosa, importante, voluminosa, que se acompaña de dolor abdominal. El mecanismo de la diarrea no está aclarado y el diagnóstico se hace con una biopsia yeyunal que no se llevó a cabo. A menudo esta diarrea crónica se asocia a CMV y se sabe que en pacientes con SIDA es debida a más de un agente patógeno. Así que por frecuencia y porque no tuvo una biopsia yeyunal, no podemos descartar una infección por criptosporidium. Lo que sí se objetivó por histología fue una colitis por CMV con ulceraciones colónicas; la diarrea es causada por vasculitis con compromiso del endotelio vascular de la mucosa e infiltrados mononucleares alrededor de las inclusiones. El anticuerpo IgM anti-CMV no es totalmente confiable, porque están descritos falsos negativos en infecciones agudas y falsos positivos en pacientes asintomáticos. El 80% de estos pacientes se beneficia con gancyclovir en las dosis que este paciente recibió, pero es muy alto el porcentaje de recaídas cuando se suspende. La morbilidad y extensión de enfermedad por CMV está asociada directamente al recuento de CD4 que, como vimos, en este paciente es sumamente bajo. Por otro lado, en el hepatograma tenía elevación de la fosfatasa alcalina y en la ecografía se observó una hepatomegalia homogénea. Dos tercios de los pacientes con SIDA tienen en algún momento de la evolución aumento de las trasaminasas o de la fosfatasa alcalina y también es muy elevada la incidencia de hepatomegalia, que en los pacientes con SIDA se debe a tres causas: el depósito de grasa, o esteatosis macrovesicular, que es el más frecuente, y da un aumento de la fosfatasa alcalina; la infiltración neoplásica, por linfoma o sarcoma de Kaposi, que se asocia a ictericia que este paciente nunca presentó ni tampoco se vio en la ecografía, y finalmente, como respuesta a infecciones inespecíficas. Se sabe que la viremia por CMV puede dar un patrón de colestasis con aumento de la fosfatasa alcalina; este paciente tuvo una infección por CMV, así que no la puedo descartar. La in-



fección hepática más frecuente en pacientes con SIDA es la producida por *Micobacterium avium* intracelular que produce granulomas hepáticos y que según muchos autores, es la primera causa en la que tenemos que pensar cuando la fosfatasa alcalina supera dos o tres veces el valor normal. Creo que tuvo una enfermedad severa por CMV, una colitis por CMV, y el compromiso hepático fue secundario a una estatois grasa macrovesicular y no puedo descartar una infección por micobacterias atípicas.

**Dr. G. Liberé:** La desnutrición en estos pacientes empeora severamente el pronóstico, cuando la enfermedad fue descrita en África, se la llamaba *slim disease*, la de los esbeltos, delgados, por la severa desnutrición y caquexia a la que estaban sometidos. Las causas de desnutrición en el SIDA corresponden a disminución del apetito, motivada por las infecciones, los síndromes febriles asociados, los efectos secundarios de la medicación, ya que generalmente están sometidos a una polifarmacia inevitable; las complicaciones gastrointestinales, el stress emocional, el dolor oral y esofático provocado por el sarcoma de Kaposi endotraqueal, la esofagitis candidásica, herpética, los problemas mecánicos de la ingesta, las infecciones del SNC como encefalitis y demencia que está descrita en un 60% de los pacientes, el déficit motor, la disfagia, las diarreas y la malabsorción, 40-85% de los pacientes tienen diarrea, por infecciones, por sarcoma de Kaposi o por enteropatía por SIDA, que hay que descartar cuando la diarrea dura más de 4 semanas y no se consigue el diagnóstico histológico o bacteriológico. Agregaría otra causa en este paciente como la ansiedad por el factor socioeconómico, pues carecía de medios para adquirir los suplementos dietéticos que se le indicaban. Los motivos que determinan el debilitamiento progresivo de los pacientes son la infección por HIV, la liberación de citoquinas, IL 1, el factor de necrosis tumoral, el  $\alpha$ FN; son todos factores que provocan un estado catabólico que induce desnutrición. Todo esto se agrava en el curso de las infecciones secundarias con el desacople metabólico que aumenta los requerimientos energéticos. Algunos pacientes refieren que comen mucho pero pocas veces recuperan peso. En la etapa final de la enfermedad, la masa magra es de un 54% del ideal y el peso corporal cae a un 66% del que tenían, cosa que se cumplió

en este paciente. No puedo explicar el Van de Kamer negativo; está descrito que entre 27 y 100% de pacientes con SIDA tiene excreción de grasas aumentada. Cottler refiere 100% de sensibilidad con pruebas de trioleína marcada. Lo que no está descrito es el clearance de alfa 1-antitripsina que mide la pérdida proteica, y sería uno de los motivos de la gran consunción que tienen. En cuanto a los tratamientos, están todos en estudio, por ejemplo el acetato de megestrol que se utiliza para mejorar el apetito, pero generalmente no es ganar masa magra sino grasa y agua. En este paciente se intentó alimentación enteral y suplementación con *alitrac*, que es una dieta polimérica que tiene agregado de glutamina y arginina como modulador inmune y que en cierta medida mejoró y posibilitó que el paciente pudiera levantarse, pero hasta ahora no hay ninguna dieta ni fármaco que pueda mejorar la severa desnutrición de los pacientes.

**Dr. N. Litwin:** En lo que respecta al síndrome de malabsorción, hay una disociación entre la pérdida de grasa y de proteína por el tubo digestivo. La primera se mide por el Van de Kamer, que estudia tanto la pérdida de grasas exógenas, a través de la sobrecarga, como de las endógenas que se pierden por la malabsorción del intestino delgado. El clearance de alfa 1-antitripsina es una medida indirecta de la pérdida de proteínas por el tubo digestivo y tiene otra significación topográfica, puesto que esta pérdida puede ocurrir desde el esófago hasta el ano, es decir, tiene una menor especificidad topográfica. La diferencia entre la excreción de grasas y la excreción de proteínas tiene importancia clínica porque demuestra que no hay un síndrome de malabsorción, por lo menos tal como lo expresa la excreción de grasas o esteatorrea, y sí hay una enteropatía perdedora de proteínas muy marcada, con valores similares a los hallados en colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y linfagiectasias, que cuando pasan la válvula ileocecal y comprometen el intestino delgado, provocan grave depleción proteica.

**Dr. J. A. Andrada:** Cuando se inyectan ratas de cualquier tipo, pero especialmente de la cepa Lewis que son las más propensas, pues sufren frecuentemente de infecciones virales o procesos de autoinmunidad, repito, inyectando los animales con adyuvante de Freund y tejido adrenal, los animales desarrollan hipotensión severa y lesio-



nes compatibles con adrenatitis; se observa también descenso de esteroides circulantes<sup>1</sup>. Digo eso porque el enfermo podría haber tenido una adrenatitis viral o inmune.

*Dr. D. Rimoldi:* Se mencionó el hipotiroidismo, pero esto no es otra cosa que la acomodación del eje tiroideo a enfermedades no tiroideas, es decir no es genuino hipotiroidismo. Comparto la idea de la posibilidad de que este paciente tenga una insuficiencia adrenal de características atípicas, y digo atípicas porque el paciente tenía un cortisol plasmático de 51 ug/dl, valor doble del valor máximo normal, pero con una clínica que hacía sospechar la existencia de insuficiencia adrenal. Los pacientes con SIDA presentan a veces una secreción basal de cortisol más alta que la población normal con reserva menor y tienen una alteración en los receptores celulares; si se trata con mineralocorticoides, como en este caso, por tener un defecto de receptores, no responden. Creo que el paciente tuvo una adrenatitis necrotizante por CMV, sin olvidar otras causas como el histoplasma, que hemos visto en otros casos de SIDA.

*Dr. G. Benchetrit:* En cuanto al dosaje de IgM para el diagnóstico de CMV, estos pacientes en general, no tienen una buena respuesta inmunológica y además presentan reactivaciones de infecciones endógenas, por lo cual uno no espera tener IgM positiva; además puede haber tipos distintos de CMV que producen infecciones nuevas en donde tampoco se va a encontrar IgM positiva, o sea que la utilidad de este método diagnóstico es habitualmente mínima.

*Dr. A. J. Roncoroni:* Pienso que este enfermo tenía una enfermedad por CMV. Yo pensaba que también tenía en el pulmón afectado, pero llama la atención que al principio tenga hipoxia y luego no. Sin embargo, en los últimos días no tiene ninguna determinación de gases en sangre, así que no lo puedo descartar. Es posible que tenga una insuficiencia suprarrenal por localización del agente infeccioso en adrenales.

## Discusión anatomopatológica

*Dra. C. Alvarez:* El paciente tenía SIDA y como infección asociada tenía una enfermedad por

citomegalovirus diseminada con alteraciones graves en algunos órganos y enfermedad latente en otros<sup>2</sup>.

El colon tenía múltiples úlceras profundas, en sacabocado, de 2 a 3 cm de diámetro y fondo sanioso (Fig. 1). Algunas úlceras eran tan profundas que comprometían la capa muscular propia pero no se vió perforación. Histológicamente se ven cuerpos de inclusión tanto en la base de la úlcera, en fibroblastos y macrófagos, como en las células endoteliales y en las células epiteliales de las glándulas vecinas a las úlceras. La colitis aguda con úlceras por citomegalovirus se mantuvo durante toda la enfermedad alternando períodos de exacerbación y otros de mejoría pero siempre con infección latente.<sup>3</sup>

El pulmón presentaba una neumonitis intersticial por citomegalovirus, con cambios proliferativos del epitelio alveolar y numerosos cuerpos de inclusión en neumonocitos, macrófagos alveolares y en células endoteliales. No se evidenciaron signos de fibrosis. La neumonía por citomegalovirus puede cursar en forma asintomática o evolucionar a un cuadro rápidamente fatal. (Fig. 2).

El paciente tenía además enfisema centrolobulillar en ambos lóbulos superiores, más en el

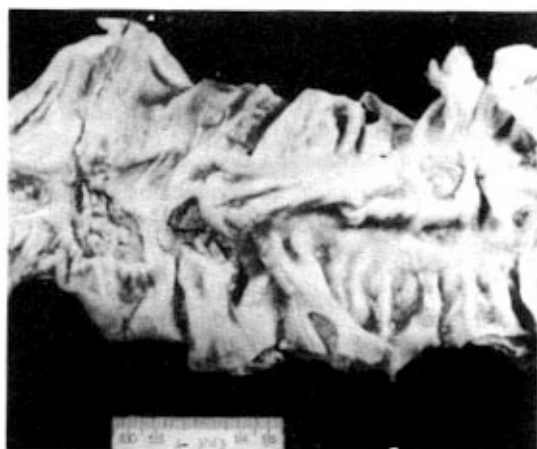


Figura 1.

<sup>2</sup> Mandell G, Douglas G, Bennett J. Principles and Practice of Infectious Diseases. In Monto H. Cytomegalovirus. London: Churchill Livingstone, 1990; 1159-69.

<sup>3</sup> Nash G, Said J. Pathology of AIDS and HIV Infection. Volume 16. Series major problems in pathology. In: Nash J Gastrointestinal and hepatobiliary disease. Philadelphia: Saunders 1990; 101-20.

<sup>1</sup> Andrada JA, Skelton FR, Andrada EC, et al. Experimental autoimmune adrenatitis in rats. *Lab. Invest.* 1968; 19: 460-5

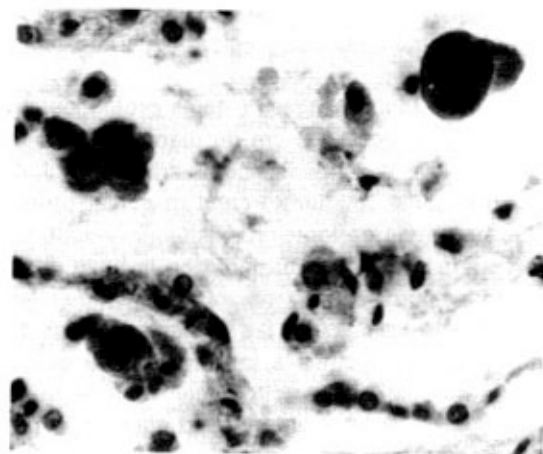


Figura 2.

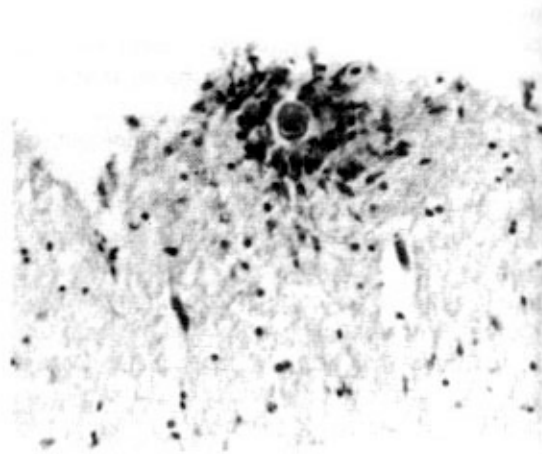


Figura 3.

lóbulo derecho que es el lado donde hizo el neumotórax. Tenía el antecedente de ser fumador y no se hallaron lesiones por pneumocystis.

El pulmón era uno de los órganos más extensamente afectados y se vieron células con inclusiones intranucleares e intracitoplasmáticas.

El compromiso glandular de órganos endocrinos es común en la enfermedad por citomegalovirus, nosotros lo vimos frecuentemente, pero en este caso la lesión era más grave, con extensa necrosis hemorrágica de la glándula y en las áreas preservadas, células con infección por citomegalovirus distribuidas en corteza y médula.

El hígado mostraba infección latente, es decir, se encontraron hepatocitos con cuerpos de inclusión pero no había hepatitis.

El bazo tenía marcada depleción linfocitaria y aisladas células con cuerpos de inclusión, al igual que en el páncreas donde se hallaron células infectadas en los acinos.

El cerebro fue otro órgano gravemente afectado, presentaba encefalitis difusa y se hallaron

nódulos gliales tanto en sustancia gris como en sustancia blanca. En uno de los nódulos gliales se halló una célula con un cuerpo de inclusión (Fig. 3), esto es un hallazgo inusual.

La médula ósea presentaba cambios mielodisplásicos probablemente secundarios a la medicación recibida, había nidos de eritroblastos con diseritropoyesis y retardo de la maduración de la serie blanca.

### Diagnóstico anatomopatológico (A. 1196)

*Antecedente de infección por HIV (SIDA)*

*Enfermedad por citomegalovirus diseminada: colitis aguda con úlceras, neumonitis intersticial, encefalitis difusa y adrenalitis necrotizante.*

*Infección latente por citomegalovirus en hígado, bazo, páncreas, próstata.*

*Cambios mielodisplásicos en médula ósea secundarios a drogas.*

### Movimiento

A unos discípulos que no dejaban de insistirle en que les dijera palabras de sabiduría, el Maestro les dijo: «La sabiduría no se expresa en palabras, sino que se revela en la acción».

Pero cuando les vio metidos en la actividad hasta las cejas, soltó una carcajada y dijo: «Esto no es acción. Es movimiento».

Anthony de Mello (1931-1987)

*¿Quién puede hacer que amanezca?, 8va. Edición, Sal Terrae, Santander, 1992, p. 43.*

Traducción de *One Minute Wisdom* (1985), por Jesús García-Abril.