

## INSUFICIENCIA CARDIACA Y DISAUTONOMIA EN UN PACIENTE HEMODIALISADO

HC: 65698. Paciente de 65 años, sexo masculino. Ingresó: 10/1/96; falleció: 17/1/96.

**Motivo de internación:** Derivación de otro centro de hemodiálisis por disnea progresiva, hipotensión arterial ortostática con intolerancia a las diálisis y postración.

**Enfermedad actual:** El paciente se encontraba en hemodiálisis trisemanal desde marzo de 1995. La causa de la insuficiencia renal crónica fue atribuida a hipertensión arterial que sufría desde 1981. Luego del inicio de la hemodiálisis, no tuvo más hipertensión arterial. Fue derivado al Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari proveniente de otro centro, por intolerancia a la hemodiálisis; tenía ortostatismo, ya que bajaba la presión arterial sistólica de 90 a 60 mmHg al sentarlo, se mareaba y en alguna ocasión sufrió convulsiones. Además tenía disnea durante las diálisis y posteriormente entre diálisis y en reposo.

En los últimos 3 meses padecía de dolores fulgurantes y debilidad progresiva en miembros inferiores que le produjeron varias caídas. Un mes previo al ingreso se encontraba postrado. Se realizó un electromiograma que informó polineuropatía axónica de grado moderado bilateral y simétrica.

**Antecedentes:** Hipertensión arterial desde 1981 tratada, hasta que entró en diálisis, con diuréticos, betabloqueantes y enalapril. Dudoso antecedente de infarto agudo de miocardio. Hipertiroidismo, por lo cual recibió metilmercaptoimidazol en 1984. Gota. Enfermedad diverticular colónica.

Insuficiencia cardíaca en relación con las sobrecargas de volumen interdiálisis, generada por la intolerancia a la misma. Hipercolesterolemia. Gastritis crónica (diagnosticada por endoscopia). Hemiooplastia inguinal izquierda en 1986.

**Examen físico:** Peso 86 Kg, altura 1,72 m, PA: 90/60 acostado, 70/50 sentado; FC: 100 acostado y 110 sentado. Al sentarlo se mareaba. Pálido, impresiona críticamente enfermo. Temperatura 36,4° C. Fistula arteriovenosa humeral izquierda. Máculas eritematosas en dorso del tórax. Rales crepitantes bibasales a predominio derecho. Ingurgitación yugular 2/3 con colapso inspiratorio parcial. Se auscultaba tercer ruido cardíaco. Ausencia de

reflejos y disminución marcada de la sensibilidad superficial y profunda en miembros inferiores, con atrofia marcada de los mismos. Reflejos disminuidos en miembros superiores. Fondo de ojo: Cruces A-V grado II.

**Laboratorio:** Hematocrito 35%, Recuento de glóbulos blancos: 17.600 por mm<sup>3</sup>, glucemia 0,91 g/l, urea 1,17 g/l, Na 150 mEq/l, K 4,7 mg/l, Gases: FiO<sub>2</sub> 0,21, pH 7,47, PO<sub>2</sub> 65, PCO<sub>2</sub> 28, CO<sub>2</sub>H-20, a/A 0,56, ClK 74 mU/ml, LDH 394 mU/ml.

**Electrocardiograma:** Ritmo sinusal, eje -30°, T negativas cara anterior.

**Radiografía de Tórax:** Fractura de segunda costilla izquierda. Relación cardiorácica aumentada, bloqueo del seno costofrénico izquierdo.

Debido a las T negativas en el electrocardiograma y la CK normal, se solicitó troponina T, que fue positiva. Ante la imposibilidad de recibir nitroglicerina y los betabloqueantes, comenzó con aspirina y oxígeno. No presentó dolor precordial. El electrocardiograma bidimensional reveló hipertrofia y dilatación ventricular izquierda con mala función ventricular izquierda. Hipoquinesia global a predominio septal y apical; leve dilatación de aurícula izquierda. Debido a la hipotensión severa, comenzó a recibir dopamina y dobutamina sin respuesta. Se realizó una punción lumbar que demostró una proteinorraquia de 4 g/l con 5 hematíes no crenados, 0 células y 0,52 g/dl glucorraquia (0,80 g/dl la glucemia). Después de la punción lumbar se observó piloerección y elevación de la presión arterial a 140/80 mmHg. Un nuevo recuento de glóbulos blancos fue de 29.400 por mm<sup>3</sup>, por lo que comenzó a recibir ceftriaxona y amikacina. El 12/1/96 se hizo una TAC de cerebro, en la que había una dudosa imagen temporal, por lo que se realizó una resonancia nuclear magnética, que demostró leucoroaisis periventricular. Se estabilizó la presión arterial en 120/70 mmHg, por lo que disminuyó la dosis de dopamina. Durante la noche presentó hipotensión arterial, sudoración, mareos y pulso irregular. El electrocardiograma evidenció un QRS ensanchado, bradicardia y T picudas. Se dosó un Na 122 mEq/l y K 7,1 mEq/l. Se indicó dextrosa-insulina y se decidió hemodiálisis de urgencia, pero al sentarlo presentó un episodio de hipotensión severa con 60 mmHg sistólica acompañado de una convulsión tónico-clónica generalizada que cedió rápidamente al colocarlo en la posición de Trendelenburg. El cuadro clínico y los cambios electrocardiográficos cedieron al finalizar la diálisis. El dosaje de K de control fue de 4,5 mEq/l.

El 14/1/96 persistía hipotenso, recibiendo dopamina en dosis de 5-10 g/Kg/min. Se hicieron pruebas de disautonomía que resultaron positivas (para presión arterial y frecuencia cardíaca).

El 15/1/96 persistía hipotenso. Se suspendió la dopamina, sin cambios en la presión arterial. Una nueva punción lumbar reveló una presión de apertura de 16 cm H<sub>2</sub>O, glucorraquia 0,35 g/l (glucemia 0,70 g/l), proteinorraquia 4,6 g/l, hematíes 9000, leucocitos 24.

Ecografía abdominal, leve esplenomegalia (135 mm); ambos riñones disminuidos de tamaño, suprarrenales normales.

El 16/1/96 recibió 300 mg de hidrocortisona por la hipotensión persistente, que no respondía a volumen ni a inotrópicos, con respuesta parcial. Por los trastornos en la marcha y las disestesias se solicitó resonancia nuclear magnética de columna. En región cervical había canal estrecho secundario y espondiloartrosis de columna, columna dorsal normal y canal estrecho lumbar con abombamiento de discos a nivel L<sub>4</sub>L<sub>5</sub>, L<sub>5</sub>S<sub>1</sub>. Urea 1 g/l, Hto. 30%, K 5,7 mEq/l.

El 17/1/96 al mediodía, luego del almuerzo, presentó dolor epigástrico agudo y confusión mental, seguido de un paro cardiorrespiratorio. El laboratorio intra paro fue PO<sub>2</sub> 95,6; PCO<sub>2</sub> 32,5; pH 7,33; bicarbonato 16,6; K 7,1 mEq/l. No respondió a las maniobras de resucitación y falleció.

## Discusión radiológica

*Dra. Marcela Abruzzi:* En la radiografía del día previo al óbito se observa una fractura de clavícula derecha y un trazo dudoso a nivel del borde superior de la escápula del mismo lado. La relación cardiorrástica está discretamente aumentada y hay pinzamiento del seno costodiafragmático izquierdo, sin focos de consolidación. En las últimas dos radiografías se observa redistribución de flujo hacia los campos pulmonares superiores. En la resonancia magnética de cerebro hay atrofia corticosubcortical predominantemente a nivel bifrontal y temporal, así como imágenes lacunares y leucoaraiosis, predominantemente a nivel periventricular. En la columna vertebral, a nivel lumbar inferior se ven signos degenerativos, particularmente a nivel L5 y S1 y L4 y L5 con una discreta anterolistesis L3 y L4, que producen un estrechamiento del canal lumbar inferior. En los cortes axiales de la columna cervical, cuando se administró gadolinio, llama la atención un refuerzo de las raíces del lado izquierdo; si bien este es un signo inespecífico, podría orientar a un proceso inflamatorio de las mismas o correspon-

der al plexo venular perimedular normal. Esto también se ve en los cortes sagitales.

## Discusión clínica

*Dr. Alejandro Grinberg:* Este paciente estuvo una semana internado en el Instituto Lanari y falleció. Hay tres puntos interesantes para discutir: 1) El desarrollo de una insuficiencia renal crónica por lo cual estuvo 8 meses en hemodiálisis (desde marzo de 1995) con muy mala tolerancia a la misma; 2) el desarrollo de una polineuropatía severísima con disautonomía y 3) la causa de muerte.

El paciente tenía historia de hipertensión arterial y recibía tratamiento con antihipertensivos con aparente buen control. Sin embargo, en otro hospital se adjudicó la insuficiencia renal a hipertensión acelerada ya que la falla renal se había instalado en forma rápida. Además, tenía una cardiopatía hipertensiva en fase dilatada. En el fondo de ojo y en la retinofluoresceinografía había hemorragias. Tenía otros factores de riesgo coronario: un infarto previo, hipercolesterolemia, tabaquismo, gota y obesidad.

El segundo punto, que es el más interesante, es el desarrollo de una polineuropatía severa, que lo llevó a la postración a los 7 meses de diálisis, es decir, un mes previo a la muerte. Esta polineuropatía era sensitivo-motora, con alteraciones de la sensibilidad superficial y profunda, estaba arrefléxica y tenía hipotrofia muscular en miembros inferiores. Una punción lumbar evidenció una disociación albuminocitológica con 4 gr de proteínas y muy pocas células. Sin embargo, el electromiograma que trajo del otro hospital demostró una polineuropatía tipo axonal pura, moderada. El elemento más llamativo fue una disautonomía muy severa ya que acostado tenía 90 mm de Hg de presión arterial sistólica y cuando lo sentaban para dializar bajaba a 60 y presentaba convulsiones tónico clónicas generalizadas. Por este motivo, había que dializarlo con dopamina para mantener la presión arterial en cifras adecuadas. Las pruebas para evaluar la disautonomía fueron el *handgrip*, en donde se observó que la frecuencia cardíaca no se modificaba con el esfuerzo; la prueba de Valsalva en la que normalmente en el momento del esfuerzo hay hipotensión y taquicardia y luego se produce una elevación de la

presión arterial (*overshoot*) y bradicardia al liberar el esfuerzo. En este paciente nada de esto sucedía, ya que ni la frecuencia cardíaca ni la presión arterial se modificaban con la prueba. Nos llamaba la atención tamaña disautonomía, poco frecuente en pacientes con insuficiencia renal.

Durante la internación hubo múltiples disquisiciones; como tenía 30 mil glóbulos blancos con desviación izquierda y granulaciones tóxicas, recibió antibióticos en forma empírica. Discutimos si tenía una enfermedad de Addison por la hipotensión ortostática, la hiponatremia e hiperkalemia, pero en el contexto de la insuficiencia renal crónica es difícil hacer este diagnóstico, además el dosaje de cortisol fue normal. Sin embargo, recibió corticoides y la presión arterial se normalizó, quizás debido a la sensibilización de los receptores periféricos a la acción de las catecolaminas.

¿Cuál era la causa de la polineuropatía tan severa? Si hubiera sido diabético, todo hubiera sido más fácil, pero no tenía historia de diabetes. Se pensó en amiloidosis, pero no tenía un ecocardiograma compatible, elemento que es muy sensible para esta patología. Había dilatación miocárdica con hipoquinesia global y segmentaria. Además tenía muy poco tiempo en diálisis para atribuir la polineuropatía a una amiloidosis secundaria al tratamiento dialítico. El proteinograma no demostró paraproteinemia así que la posibilidad del mieloma era lejana. Pensamos en enfermedad de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, componente M en el suero y alteraciones cutáneas-skin); tenía polineuropatía, rash cutáneo en el tórax, esplenomegalia y había tenido hipertiroidismo en 1984. Sin embargo, no tenía el componente M, así que podría tratarse de un 'POES' ya que el componente M a veces no aparece. El problema es que la insuficiencia renal crónica, como enfermedad principal, alejaría este diagnóstico.

La polineuropatía tan severa, con disautonomía tan importante, la atribuimos a la insuficiencia renal crónica. Hay un grupo pequeño de enfermos renales crónicos que desarrollan polineuropatías graves con disautonomía y en general estos pacientes además son diabéticos. El paciente negaba ser etilista, sin embargo tenía una gamaglutamiltranspeptidasa persistentemente elevada, con enzimas hepáticas normales

y esplenomegalia, así que no puedo descartar que la polineuropatía sea mixta, por insuficiencia renal y alcoholismo.

Finalmente, quiero discutir la causa de muerte; el paciente estaba en su mejor momento ya que había normalizado la presión arterial, y toleraba mejor las diálisis. Bruscamente, luego de almorzar tuvo un dolor epigástrico intenso y alteración del estado de conciencia seguido de un paro cardiorrespiratorio. ¿Cuál es la causa de muerte en este enfermo?, 1) por frecuencia, el infarto agudo de miocardio, ya que tenía casi todos los factores de riesgo coronario, pero las alteraciones del ST en el electrocardiograma eran inespecíficas y las enzimas cardíacas fueron normales; sin embargo, el dosaje de troponina T fue positivo, quizás un falso positivo. De todas maneras, estos enfermos con insuficiencia renal crónica y disautonomía desarrollan enfermedad coronaria silente, así que no descarto la posibilidad de obstrucción coronaria significativa en la autopsia.

2) El paciente tuvo hiperkalemia. En el momento del paro tenía 7,4 mEq/l de potasio y días antes había tenido 7,1 con ensanchamiento del QRS por un ritmo unional bajo o ventricular, por lo cual hubo que dializarlo de urgencia. En la mañana del día del fallecimiento tenía 5,7 mEq/l de potasio y durante el paro tenía pH de 7,3, con pCO<sub>2</sub> de 40, o sea que estaba bien ventilado, de manera tal, que no creo que la hiperkalemia se haya debido a la acidosis. Las diálisis de este paciente eran más cortas por la intolerancia hemodinámica al procedimiento. Quizás la muerte se produjo por una arritmia por hiperkalemia, hecho que no podremos demostrar en la autopsia.

Este paciente murió después de comer; en pacientes con disautonomía severa se produce la disautonomía postprandial por redistribución sanguínea con vasodilatación en el lecho esplácnico, provocando hipotensión severa y muerte. Este fenómeno se da más en pacientes ancianos e hipertensos y tampoco lo vamos a poder objetivar en la autopsia, pero no deja de ser atractivo como mecanismo fisiopatológico de la muerte.

En definitiva, era un paciente renal crónico, creo que la nefropatía era de origen hipertensivo y la polineuropatía, que era severa, probablemente fue mixta: renal y por etilismo. Tenía una cardiopatía hipertensiva y probablemente coronaria.

La muerte quizás se debió a una arritmia por hiperkalemia o a los fenómenos disautonómicos postprandiales. No descarto la posibilidad de un infarto agudo de miocardio como evento final.

*Dr. Alfredo Zucchini:* Este es uno de los casos de mayor duda diagnóstica que hemos tenido en el IDIM. No tenemos claro cuál era la enfermedad renal de base y cuál era la causa de la hipotensión. Diez años previo al desarrollo de insuficiencia renal crónica, la función renal era normal a pesar que tenía hipertensión arterial severa, pero en los últimos años en que desarrolló su enfermedad renal terminal, estuvo bajo control y recibía tratamiento médico. En esta circunstancia se minimizaría el daño sobre los órganos que son blanco de la hipertensión arterial. Sin embargo, en marzo de 1995 ingresó en una clínica del conurbano por sobrehidratación, insuficiencia cardíaca, crisis hipertensiva y se detectó 2,40 g/l de urea, y 12 mg/dl de creatinina. La ecografía renal demostró riñones de tamaño normal y el ecocardiograma evidenció dilatación biventricular. Llama la atención la sospecha de una nefroangioesclerosis asociada a hipertensión arterial, dado que el tamaño renal debería hacer disminuido. No era diabético por lo que se sospechó una enfermedad infiltrativa renal como la amiodosis, mieloma múltiple, o una macroglobulinemia de Waldenstrom. Pero no hubo ningún indicio que el paciente fuera portador de una gamapatía. Tampoco hubo indicios de una vasculitis, como por ejemplo una panarteritis nodosa. Otra posibilidad es que haya desarrollado nefropatía aguda y crónica por ácido úrico. La enfermedad crónica se asocia a la presencia de cristales de ácido úrico en el intersticio renal y la aguda quizás provocó la precipitación del ácido úrico en los túbulos renales, desencadenando una insuficiencia renal aguda sobreagregada. No hay medición de ácido úrico ni creatinina en orina (no orinaba) para calcular la relación ácido úrico/creatinina, que es un dato clave para diagnosticar la insuficiencia renal aguda por ácido úrico. Al inicio de la diálisis apareció el segundo problema de su enfermedad que fue la hipotensión sostenida, que se observa entre 8-18% de los pacientes en diálisis y que se exacerbaba cuando lo sentaban. Paradójicamente, esto ocurre la mayoría de las veces en pacientes que previo a su ingreso en diálisis, fueron hipertensos severos. Las causas de hipotensión en diálisis son la remoción de volumen

intravascular con depleción de agua y sal durante el proceso dialítico, la falta de regulación o un desequilibrio entre los mecanismos presores y vasodilatadores, con disminución en la producción de los primeros y la sobreproducción de sustancias vasodilatadoras. Los pacientes en diálisis, al estar sobreexpandidos, tienen un estímulo permanente para la producción del factor natriurético, de tal manera que una forma de saber cuál es la volemia, es medir este factor. Cuando hay sobreexpansión, aumenta su producción debido al estiramiento de la aurícula, que degranula los miocitos y libera este factor, que provoca hipotensión porque inhibe la angiotensina II. Además, aumenta la permeabilidad capilar en forma global y éste el motivo por el cual los pacientes en diálisis demoran más en desarrollar edema agudo de pulmón; nosotros observamos que suben 5 ó 6 kilos de peso de un día para otro, tienen taquicardia y edemas pero no tienen edema de pulmón porque tienen una mejor tolerancia a esta sobreexpansión. Es muy difícil explicar la hipotensión sostenida sólo por el factor natriurético, ya que en este paciente la presión venosa central era de cero cm de agua; de esta manera, este factor estaría inhibido. Creo que la causa de la hipotensión era la hipovolemia, la cual es de difícil tratamiento. Se utilizan vendas elásticas en miembros inferiores, pequeñas dosis de betabloqueantes para aumentar la vasoconstricción periférica o fluorohidrotisona que por su efecto mineralocorticoide aumenta la retención de líquidos, sensibilizando a los receptores adrenérgicos a la vasoconstricción. No tengo una explicación para la hipotensión, a menos que tenga una enfermedad rara asociada como las disautonomías centrales: la enfermedad de Shy-Drager de los ganglios de la base, en la que los pacientes tienen una evolución crónica, con hipotensiones posturales severas y muerte súbita.

La polineuropatía que está descripta como severa, es moderada, porque tenía una velocidad de conducción de 37 m/seg, que es la que habitualmente tienen estos pacientes; pero es cierto que tenía poco tiempo en diálisis como para tener un enlentecimiento de la conducción. En conclusión, creo que desarrolló una insuficiencia renal por la precipitación de ácido úrico en los túbulos renales en un enfermo con nefropatía crónica por ácido úrico. La hipertensión arterial fue el factor coadyuvante para el desencadena-

miento de un evento cardiovascular agudo que provocó la muerte.

*Dr. Alejandro Adilardi:* El paciente tenía antecedentes de tabaquismo e hipertensión arterial de larga data, lo cual lo llevó a desarrollar una cardiopatía hipertensiva, como está demostrado por el ECG, con algún grado de dilatación e insuficiencia ventricular izquierda. Por los mismos factores, es muy probable que además tuviera cardiopatía coronaria, quizás con un infarto previo, aunque no es muy clara la historia en este sentido. El ECG no lo demuestra claramente y si existió, fue pequeño y localizado en la cara antero-septal. La presencia en todos los ECG de sobrecarga ventricular izquierda sistólica con cambios isquémicos subepicárdicos agregados y en algunos también de injuria, seguramente han contribuido a la falla de bomba persistente que el paciente tenía, lo cual es coherente con la hipomotilidad que demostró el ecocardiograma. Se destacan además dos episodios de hiperkalemia, el día 12 y el 17 que fue el día de su muerte, que tal vez pudieron haber tenido importancia en el cuadro de muerte, aunque tiene otros factores para explicar el mismo. Pienso que falleció debido a un evento coronario ya que tuvo dolor epigástrico, hipotensión, y troponina T positiva que es más específica que las enzimas cardíacas. Es posible que haya desarrollado una arritmia rápida secundaria a un infarto subendocárdico.

*Dr. Aquiles J. Roncoroni:* ¿La insuficiencia cardíaca era global?

*Dr. Alejandro Adilardi:* Era predominantemente izquierda; tenía disnea, ortopnea, algunos rales crepitantes en base derecha y nada más. No había sobrecarga derecha; no tenía hepatomegalia, edemas ni ingurgitación yugular.

*Dr. Ignacio Casas Parera:* Este paciente había comenzado algunos meses antes con calambres en miembros inferiores y disfagia para sólidos de tres meses de evolución y para líquidos de un mes de evolución. Además tenía disminución de fuerza que comenzó en los miembros inferiores y posteriormente comprometió los miembros superiores y caídas frecuentes; esto lo llevó a la postración dos meses antes de la internación. En el examen neurológico presentaba parestesias y disestesias distales muy dolorosas y paroxísticas, arreflexia generalizada, Babinski derecho, reflejo fotomotor asimétrico

dudoso (por los colirios), ptosis palpebral izquierda, paresia facial central derecha y marcada paresia en los cuatro miembros, predominantemente proximal. La dificultad en la deambulación, con las disestesias y el Babinski, nos obligó a descartar compromiso radiculomedular; la punción lumbar reveló 4 g de proteína, sin celularidad, y con una glucorraquia normal, es decir una disociación albúmino-citológica. La resonancia magnética de cerebro y columna fue normal, aunque llama la atención una imagen que refuerza con contraste en las raíces cervicales y en las imágenes de cerebro hay atrofia frontotemporal, imágenes lacunares isquémicas bilaterales en ganglios de la base y algunas lesiones subcorticales y paraventriculares, también de origen isquémico compatibles con hipertensión arterial crónica. El cuadro neurológico no quedaba claro; por qué tenía 4 g de proteínas en el LCR y disautonomía? La neuropatía urémica o neuropatía de los dializados es una alternativa interesante, sin embargo no es habitual encontrar proteinorraquia tan elevada. El electromiograma es compatible porque tiene compromiso a predominio axonal y la velocidad de conducción es de 37 m/seg. La disautonomía en la neuropatía urémica se ve en el 8-18% de los pacientes en diálisis, pero habitualmente no es muy severa y se ve en estadios más avanzados. Esto llama la atención. Un diagnóstico diferencial es el Guillain-Barré crónico o polirradiculoneuropatía inflamatoria crónica con compromiso proximal de los 4 miembros, primero en los inferiores (con intenso dolor) y luego en los superiores, el cuadro se desarrolló en unos meses y lo llevó a la postración rápidamente; además estos pacientes pueden presentar disautonomía. La RMN estaría a favor de este diagnóstico porque el gadolinio marca que hay inflamación en la raíz cervical. Es un signo específico pero también se ve en linfomas, carcinomatosis y otras patologías. La velocidad de conducción en la polirradiculoneuropatía inflamatoria crónica debería ser más baja. Como el paciente es dializado, con una insuficiencia renal crónica, hay una tercera entidad que me es imposible dejar de lado y es la neuropatía amiloidótica primaria, esencial, aunque falten antecedentes familiares, que es una neuropatía que compromete las fibras finas, pequeñas y que da una disautonomía severísima; eso podría entrar dentro de este cuadro. ¿Cuáles son las co-

sas que no están a favor? El líquido cefalorraquídeo, probablemente el compromiso motor; sí, el compromiso sensitivo, que está descrito, y la evolución estaría a favor porque cuando el paciente con disautonomía amiloidótica tiene compromiso circulatorio, la sobrevida es de 9,5 meses con hipotensión ortostática; cuando llega al compromiso cardíaco es de 6,5 meses, lo cual estaría dentro del rango de este paciente que fallece de una muerte súbita. En definitiva, lo que se quiso descartar que no tuviera una lesión medular; tiene una neuropatía, probablemente de base urémica, es probable por su insuficiencia renal crónica. La presencia o no de una etiología asociada, entre comillas, con un síndrome de Guillain Barré crónico, una polirradiculoneuropatía inflamatoria crónica y/o una amiloidosis, son imposibles de descartar en este paciente.

*Dra. Liliana Contreras:* Este paciente tiene antecedentes de enfermedad de Graves en 1984; no consultó más y cuando ingresa en esta internación, no se lo evaluó; posteriormente en UTI se obtiene una determinación de hormonas tiroideas que son francamente bajas y los anticuerpos altamente positivos, es decir, era un paciente que había tenido una afección tiroidea (Hashitoxicosis). En ese contexto es muy importante pensar que podría tener asociada una enfermedad adrenal autoinmune pero no se estudió en ese aspecto. El paciente cursa con hiponatremia e hiperkalemia, difíciles de interpretar por su insuficiencia renal crónica, y pareciera que se infecta por la presencia de leucocitosis; no puede descartarse entonces la insuficiencia adrenal. En su apoyo hay un dato de laboratorio obtenido en la UTI; antes de recibir 300 mg de hidrocortisona se extrajo una muestra de sangre para cortisol, lo que es deficiente pues hubiera sido necesario haber obtenido también una para ACTH, lo que nos podría dar un diagnóstico más claro. Una muestra para cortisol que fue de 13 ug/dl en un renal crónico, es decir, un nivel de cortisol sobreevaluado. En un renal crónico, el cortisol se sobreevalúa por la vida media más prolongada.

Pero para un paciente en UTI y en esas condiciones, es un valor algo bajo. Así que opino que el paciente puede tener una insuficiencia adrenal primaria; lamentablemente, repito, no tenemos una determinación de ACTH, que es quizás la hormona más importante. Y otra idea que me

surgió al revisar la historia es que independientemente de la enfermedad autoinmune, es decir que además de Hashitoxicosis con enfermedad adrenal primaria, si esta polineuropatía podría obedecer, siendo un hombre, a una forma del adulto de una adrenoleucodistrofia. Me pregunto si neurológicamente son compatibles. Creo que el paciente tiene probabilidades de tener insuficiencia adrenal primaria.

*Dr. Alejandro Grinberg:* Estos enfermos pueden tener hasta 2 g de proteína en el líquido cefalorraquídeo y aún más, cuando tienen nefropatías severas. Así que las proteínas del líquido pueden estar justificadas por la neuropatía urémica. Con respecto al Guillain-Barré crónico, nosotros también lo consideramos, lo que pasa es que el texto de R. Addams dice claramente que cuando se tiene insuficiencia renal crónica, es muy difícil adscribir las dos causas, la autoinmune más la insuficiencia renal. Así que creo que la insuficiencia renal crónica claramente justificaba su polineuropatía crónica. Una cosa que no dije, pues en los últimos ateneos evitamos decirlo, los pacientes pueden tener tromboembolismo de pulmón. La causa de muerte pudo ser por lo tanto tromboembolismo de pulmón. En todo caso en este paciente creo que la causa de muerte fue cardiovascular.

*Dr. Aquiles J. Roncoroni:* Nosotros tenemos pacientes renales crónicos a los cuales se les efectuó punción lumbar. ¿cuánta proteína tenían en líquido cefalorraquídeo?

*Dr. Alfredo Zucchini:* No sé si llegaban a 4g. Salen del rango habitual, pero de todas maneras, tiene proteinorraquia bastante normal. Salvo aquellos pacientes añosos que tienen más tendencia al edema cerebral, que es una de las condiciones que se asocia a la presencia de proteína en líquido cefalorraquídeo. Habría que efectuar estudios en toda la población urémica y a mí me llaman la atención los 4g.

*Dr. Aquiles J. Roncoroni:* Creo que el Dr. Zucchini quiere decir que las proteínas del líquido cefalorraquídeo están aumentadas ligeramente en estos pacientes con insuficiencia renal...

*Dr. Alfredo Zucchini:* ... y que en los casos en que hay edema de cerebro asociado a insuficiencia renal crónica, podría aumentar más todavía, pero acá no tenía edema de cerebro.

*Dr. Ignacio Casas Parera:* El líquido cefalorraquídeo, en la uremia crónica puede mostrar pro-

teína aumentada pero no a estas cifras; muchos pacientes urémicos que punzamos en el Clínicas, dializados incluidos, eran normales, por lo que creo que eran pacientes con una neuropatía moderada. También, creo que las proteínas en el LCR están aumentadas en algunos casos pero no a estas cifras. Las citas de hiperproteínoorraquia no especifica la urémica, hablan de las neuropatías en general o de las neuropatías urémicas en sí. Habrá algún caso excepcional pero lo habitual no es encontrar estas cifras, otro aspecto es el de la amiloidosis. Habría que pensar si el componente autonómico se desarrolla tan rápidamente en una neuropatía urémica. Considero que no, por lo tanto, podría existir una enfermedad asociada.

*Dr. Guillermo Liberé:* Yo creo que tampoco tiene una polineuropatía amiloidótica porque no da el tiempo. Los pacientes hemodializados generalmente desarrollan amiloidosis como enfermedad crónica después de 10 años de dializados o a lo sumo, en casos descritos, de 5 años, pero este paciente tiene un año o menos de un año de dializado. Así que la probabilidad, me parece, se aleja bastante, independientemente de que no tiene la miocardiopatía restrictiva clásica y el resto de las causas de polineuropatía podrían estar encuadradas pero el tiempo me parece que lo descarta. Una posibilidad que a mí me resulta atractiva en el contexto de un paciente que tiene una disociación albúminocitológica con una probable polirradiculoneuropatía crónica, es un desencadenante que pueda conformar todos los hallazgos. Para una polirradiculoneuropatía, una probable hepatopatía infecciosa y una endocrinopatía como la insuficiencia adrenal secundaria, y no tal vez primaria autoinmune, podríamos encontrarla en una enfermedad citomegálica en un paciente inmunocomprometido como son los pacientes hemodializados. En algún momento, inclusive, aparece en la descripción de una TC una dudosa lesión temporal que posteriormente se descarta.

Yo pensaba en ciertos virus similares que tienen una localización temporal podrían ser responsables. Pero posteriormente una resonancia magnética lo descarta. Así que creo que podríamos llegar a encontrar como hallazgo o indicador de enfermedad citomegálica, los cuerpos de inclusión a nivel suprarrenal. A pesar de que este paciente haya tenido un cortisol normal, no se le realizó en ningún momento una prueba de estimu-

lación con ACTH para ver qué reserva adrenal tenía ante un *stress* y una injuria en paciente en UTI.

*Dr. Alejandro Grinberg:* Cito: «un síndrome de polineuropatía con evolución rápida en el curso de una insuficiencia renal tratada con diálisis es causado probablemente por disfunciones metabólicas».

El síndrome puede ser en parte reversible por medio de diálisis más frecuentes o por trasplante renal. Los rasgos claves de este síndrome son aparición súbita y rápida progresión de debilidad generalizada en las extremidades durante días o semanas y el hallazgo de muy altos niveles de proteínas en líquido cefalorraquídeo. Estas son las características del síndrome de Guillain-Barré crónico, que los autores dicen que fue considerado y rechazado en cuatro pacientes. Parece posible que uno o más pacientes tuvieran neuropatía inflamatoria que complicara el estado urémico. También llama la atención que todos los pacientes tuviesen diabetes, hecho que lleva a especular que la combinación neuropatía diabética y urémica podría ser particularmente agresiva aunque no es un cuadro común en la diabetes urémica. Las mejorías clínicas vistas en dos pacientes después del trasplante y la diálisis, sugieren que la uremia contribuyó a la patogénesis de la neuropatía.

*Dr. Gustavo De Feo:* En 1978, estudiamos un grupo de 70 pacientes con disautonomía diabética y encontramos que 7 enfermos tenían polineuropatía severa acompañada de insuficiencia renal crónica. La concomitancia de las 3 entidades llevó a la muerte a 5 de los 7 pacientes dentro del primer año de este seguimiento. Creo que esto es un elemento incontrovertible; la presencia de disautonomía severa en asociación con diabetes y neuropatía son condiciones que aumentan la morbimortalidad. En tren de agregar diagnósticos diferenciales, la lista de las posibles polirradiculopatías, en este caso, creo que es suficiente con lo que Grinberg discutió, pero la porfiria intermitente aguda es otra causa potencial para mencionar en este caso, dada la asociación del hepatograma persistentemente patológico y una polineuropatía como la que se describe. Hubo manifestaciones neurológicas pero le faltaron elementos cutáneos y las determinaciones de laboratorio para acercarse a este diagnóstico.

*Dr. Héctor Calbosa:* Creo que el paciente no tiene una insuficiencia suprarrenal y no existe paciente con hipertensión arterial de difícil control con una insuficiencia suprarrenal concomitante. Así que pienso que todo lo que le pasa al entrar en diálisis, no corresponde a hipocortisismo sino que corresponde a la polineuropatía y a la disautonomía que ya fue discutida. Este caso sería la excepción porque no se podría, al tener una enfermedad de base que genera polineuropatía, adscribirle a otra causa. Sin embargo, me da la sensación que no hemos visto ningún otro enfermo que tuvimos que punzar, acá por lo menos, por alguna otra razón y en diálisis, con 4 g de proteína y con los trastornos clásicos de polineuropatía. Yo creo que ante la asociación, si bien va a ser casi imposible corroborar, que incluye la rapidez de la evolución, la disautonomía tan grave en 9 meses y la presencia de un fenómeno periférico como la polineuropatía, es inevitable considerar el Guillain-Barré crónico.

*Dr. Aquiles J. Roncoroni:* Creo que el paciente podría tener un síndrome Guillain-Barré crónico aunque no sé si se va a poder diagnosticar en el examen anatomopatológico. Creo que tiene los signos de la hipertensión arterial con su efecto sobre el corazón; creo además que tiene una coronariopatía y que el último episodio es un infarto de miocardio y eso posiblemente se pueda ver. Nada más.

### Discusión Anátomo-Patológica

*Dr. Leonardo A. Paz:* En la autopsia las lesiones anatómicas fueron las siguientes: Aterosclerosis grave y complicada de la aorta y ramas. Los riñones pesaban 120 g el derecho y 140 g el izquierdo; macroscópicamente se observaba en la superficie múltiples cicatrices y quistes simples y al corte había una reducción del parénquima renal, tanto de la corteza como de la médula, acompañado de aterosclerosis de la arteria renal. Microscópicamente, los glomérulos presentaban grandes depósitos mesangiales, nodulares, positivos con la coloración de PAS, engrosamiento difuso de la membrana basal de los capilares glomerulares, los que estaban desplazados hacia la periferia por los depósitos nodulares (Fig. 1). Teniendo en cuenta el aspecto nodular de los depósitos, en un primer momento pensamos que

se trataba de un riñón diabético con lesión de Kimmelstiel y Wilson, pero no había antecedentes de diabetes, el segundo diagnóstico fue el de una amiloidosis, pero la coloración de rojo congo fue negativa, a partir de este momento tuvimos que pensar a qué otra enfermedad podrían deberse esos depósitos. Además había lesión intersticial y tubular (Fig. 2), en el intersticio, sobre todo en la medular y próximo a la papila había grandes depósitos de material amorfo PAS positivos, los túbulos presentaban un marcado engrosamiento de la membrana basal en forma de cinta (PAS positivo), que se acompañaba de atrofia tubular; esta alteración tubular, junto a los depósitos intersticiales generaban una reacción gigantocelular de tipo cuerpo extraño que englobaba los depósitos intersticiales y rodeaban casi totalmente a los túbulos. Las arterias y arteriolas renales estaban engrosadas por el depósito de material amorfo eosinofílico en su pared. En conclusión, el riñón tenía una enfermedad caracterizada por depósitos de material pro-

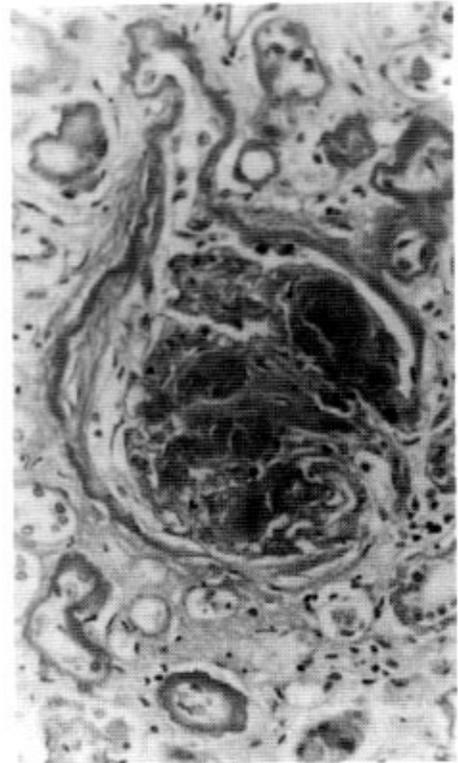


Fig. 1.— Riñón: Glomérulo con depósitos nodulares. HyE



Fig. 2.— Riñón: Depósitos tubulares, intersticiales y reacción giganto celular. PAS.

teico amorfo, glomerulares, tubulares e intersticiales; PAS positivo, rojo congo negativo y que no se tiñen, como los nódulos de la glomerulosclerosis nodular diabética, con la metenamina argéntica, es decir no son argentófilos ni fibrilares<sup>1</sup>. Los depósitos no sólo se encontraban en el riñón sino en otros sitios, en los vasos de todo el organismo, sobre todo en las arterias musculares las cuales presentaban un reemplazo de su pared por la proteína depositada sobre la membrana celular de las fibras musculares lisas. Los depósitos en las arterias pancreáticas estaban acompañados de reacción giganto celular. Lo mismo ocurría en los vasos de plexos coroides, los que presentaban marcado engrosamiento de la pared. Los vasos del tejido conectivo que rodea a los nervios también presentaban depósitos (¿esto explicaría la polineuropatía?). La

<sup>1</sup> Sturgill BC, Tucker FL, Bolton WK. Immunoglobulin light chain nephropathies. *Pathology Annual* 1987; 22 (Part 2): 133-50.

disautonomía se podría explicar por el gran depósito de sustancia amorfa en la pared de los vasos de todo el organismo, que los transforman en estructuras rígidas e insuficientes para tener una respuesta motora. El hígado estaba aumentado de tamaño y pesaba 2550 g, con engrosamiento difuso de las paredes de los sinusoides de aspecto acintado, que con la coloración de Masson se coloreaba de celeste como en los otros sitios, (Figs. 3 y 4). El mismo aspecto tenían los depósitos en la glándula suprarrenal, en donde se localizaban principalmente en la corteza engrosando las paredes de los sinusoides, como en el hígado. El bazo estaba aumentado de tamaño, pesaba 460 g pero no había depósitos intraparenquimatosos, sólo los había en las arterias. El corazón presentaba una gran cardiomegalia, pesaba 660g, con hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, como consecuencia de la hipertensión arterial, variando el espesor del ventrículo izquierdo entre 18 y 19 mm y había calcificación del anillo mitral. Microscópicamente había signos de hipertrofia del músculo, con mínimos parches de fibrosis de localización perivascular y en el subendocardio, en ventrículo izquierdo había áreas focales de miocitosis que se interpretaron como terminales. No había secue-



Fig. 3.— Hígado. Arteria de espacio porta con depósitos parietales. Masson

las de infarto a pesar del antecedente clínico que tenía el paciente y las coronarias se encontraban todas permeables, con aisladas placas ateromatosas que obstruían el 25% de la luz, en los sectores de mayor obstrucción. También había depósitos de proteína en el corazón, ésta se encontraba en los vasos intramiocárdicos e intersticio en forma de grandes acúmulos. El cerebro pesaba 1250 g, había atrofia frontal e imágenes lacunares a nivel de los núcleos de la base y enrarecimiento de la sustancia blanca periventricular.

En los pulmones había una bronconeumonía comenzante. En lo que respecta a la causa de muerte no es clara anatómicamente, supongo que una arritmia puede haber estado relacionada con ella, ya que las lesiones subendocárdicas son de escasa magnitud.

Cuando vimos estos depósitos que coinciden por sus caracteres con los descritos en las gammopatías monoclonales, y descartamos otras enfermedades en que pueden aparecer, pensamos que eran depósitos de cadenas livianas y



Fig. 4.— Hígado. Depósitos en sinusoides. Masson.

había que confirmarlos de alguna manera.<sup>2</sup> Consultamos con el Dr. Manni para ver si conservaba suero del paciente y, afortunadamente, lo había hecho por lo que le pedimos que realizara una corrida electroforética, y le voy a pedir a él que explique los hallazgos.

*Dr. Aquiles J. Roncoroni:* ¿En vida se realizó estudio de las proteínas del líquido cefalorraquídeo?

*Dr. Alfredo Zucchini:* Sí, pero no se observó una banda monoclonal.

*Dr. Jorge Manni:* Como no hubo durante la vida del paciente sospecha clínica para pedir otros estudios, sólo se efectuaron electroforesis simple de suero y de líquido cefalorraquídeo que no contribuyeron a detectar la paraproteína. Postmortem, y luego de la consulta del Dr. Paz, se repitieron las electroforesis de suero y de líquido cefalorraquídeo que dieron los mismos resultados negativos obtenidos anteriormente. Una inmunodifusión radial del suero demostró un descenso de las inmunoglobulinas: Ig G = 447 mg/dl (710-1520 mg/dl); Ig A = 35 mg/dl (90-310 mg/dl); Ig M = 31 mg/dl (40-230 mg/dl). También se efectuó una inmunoelectroforesis que demostró la presencia en suero de anomalía en el arco de precipitación de cadena liviana kappa (lambda normal) y en el líquido cefalorraquídeo la presencia de cadenas livianas kappa (Fig. 5), hallazgos compatibles con una paraproteína liviana kappa.

*Dra. Malena Molina:* ¿Había cadenas livianas en orina?

*Dr. Alfredo Zucchini:* No se estudió porque no orinaba.

*Dr. Héctor Calbosa:* ¿Se puede calcular el tiempo de los depósitos?

*Dr. Leonardo A. Paz:* Llevan mucho tiempo teniendo en cuenta las características de las lesiones renales.

*Dr. Héctor Calbosa:* Lo que llama la atención es que este enfermo desarrolló esta enfermedad con poca expresión de hallazgos de laboratorio, y que la desarrolló después de haber entrado en diálisis. Como se sabe esta enfermedad tiene una evolución subclínica de años. Comienza la diálisis y aparece la disautonomía junto con la polineuro-

<sup>2</sup> Russel E, Fandall MD, William C, et al. Manifestations of systemic light chain deposition. *Am J Med* 1976; 60: 293-9.

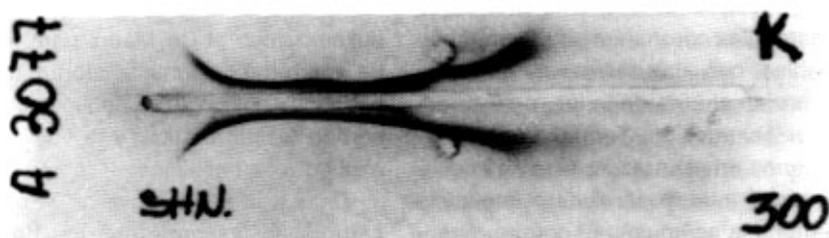


Fig. 5.— Inmunolectroforesis. Suero normal comparado con suero del paciente, mostrando doble curvatura e irregularidad de cadenas livianas K en el suero de paciente.

patía. Si bien nadie puede negar el hallazgo anatómico, es notable que la diálisis haya sido el mecanismo desencadenante.

*Dr. Gustavo De Feo:* El enfermo, durante 6 años, no se siguió en el Instituto y nosotros realmente no sabemos si tuvo manifestaciones de esta enfermedad. Cuando ingresó al Instituto ya tenía insuficiencia renal crónica y coincidió con el Dr. Zucchini de que esta enfermedad por depósito lo llevó a la insuficiencia renal crónica. El resto de las manifestaciones lo más probable es que hayan sido concomitantes.

*Dra. Clarisa L. Alvarez:* Anteriormente, tuvimos dos casos de gammopatías monoclonales que tenían la misma morfología renal. Y ésta es una glomerulopatía nodular que casi no se puede diferenciar del riñón diabético. Este sería el tercer caso de esta enfermedad que vemos en el Instituto.

*Dr. Leonardo A. Paz:* Finalmente quiero agregar que en la médula ósea existía leve hiperplasia, y que las células plasmáticas no estaban aumentadas en número. Por lo tanto creemos que la enfermedad principal en este caso es una gammapatía monoclonal de significado

indeterminado tal como la definen Brunning y McKenna.<sup>3</sup>

#### Diagnóstico anatómico (A. 3077)

1) *Enfermedad por depósitos de cadenas livianas kappa: Glomeruloesclerosis nodular, depósito tubular e intersticial con reacción gigantoceular. Depósitos vasculares sistémicos, hepáticos, corazón y glándulas suprarrenales.*

2) *Cardiomegalia (660g). Hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo (18-19 mm). Congestión visceral generalizada. Hepatomegalia (2550g) y esplenomegalia (460g). Aterosclerosis leve de coronarias, grave y complicada de aorta y ramas. Calcificación del anillo mitral. Cerebro (1250g) con atrofia frontal y estado lacunar en núcleos de la base. Bronconeumonía comenzante.*

3) *Adherencias pleurales. Diverticulosis no complicada de sigmoides. Hiperplasia nodular benigna de próstata.*

<sup>3</sup> Brunning RD, McKenna RW. Tumors of the Bone Marrow. Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 9. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1994; 351-3.