

ENFERMEDAD DEL COLAGENO DE EVOLUCION PROLONGADA Y ENFERMEDAD PULMONAR RESTRICTIVA

F. N° 37397; Mujer de 51 años; Fecha de ingreso: 5/4/98; Fecha de muerte: 5/4/98. A 3155.

La primera vez que fue evaluada esta paciente fue en 1971, 27 años antes de su última internación. Se hizo diagnóstico presuntivo de lupus eritematoso sistémico (LES) en base a los siguientes criterios: poliartralgias, FAN positivo, anti-DNA positivo, serositis pleural y compromiso hematológico (anemia y plaquetopenia). Tenía, además, fiebre y fenómeno de Raynaud. Desarrolló una enfermedad pulmonar restrictiva con una capacidad vital de 40%, con compromiso pleural y paresia diafragmática derecha. Se realizó una biopsia renal que fue normal. Inició tratamiento con corticoides. Entre 1972 y 1979 tuvo numerosos episodios de hemoptisis asociados a infecciones respiratorias. En 1981, relata la historia clínica, la aparición de enfisema bulloso pulmonar con predominio en los lóbulos superiores y bronquiectasias en bases pulmonares. La primera radiografía de tórax que disponemos es de octubre de 1985 y muestra múltiples bullas en ambos campos superiores y bronquiectasias en las bases pulmonares. En 1992 se dosan anticuerpos anti-fosfolípidos IgG en títulos elevados, hipertensión pulmonar severa (HTP) (100 mm de Hg de presión arterial pulmonar sistólica) y cavidades derechas dilatadas con hipertrofia de ventrículo derecho. La capacidad vital era del 26% y la gasometría PO_2 53 mm Hg, PCO_2 60 mm Hg, pH 7.35, CO_3H 34 meq/l. En ese momento inició asistencia respiratoria mecánica no invasiva domiciliaria. En 1996 hubo progresión de la disnea que hasta ese momento era clase funcional II y pasó a III con peoría de la hipoxemia por lo cual inició oxigenoterapia. En esa época el hematocrito era siempre mayor a 50%. Se realizó un test de *Western Blot* para anticuerpos anti núcleo-citoplasmáticos y fue negativo. En febrero de 1998 desarrolló una neumonía derecha por *Haemophilus influenzae* y en marzo fue nuevamente internada por otra neumonía en campo medio y basal derecho. En la radiografía de tórax había un foco de consolidación en el parénquima remanente del pulmón derecho y progresión de las bullas. La tomografía computada (TAC) de principios de marzo de 1998 demostró cavidades en el vértice pulmonar derecho y un marcado engrosamiento pleural. Existe una imagen de condensación con broncograma aéreo en el pulmón derecho, que está destruido, y múltiples imágenes cavitarias y condensación sobre todo en el lóbulo inferior. Hay bronquiectasias bilaterales pero más en el lóbulo superior del pulmón izquierdo con algunas imágenes bullosas paraseptales. Hay engrosamiento del vértice pulmonar izquierdo. Tiene ambas arterias pulmonares agrandadas. Hay una marcada deformidad del mediastino que se debe a un importante aumento de tamaño del esófago superior que tiene un contacto íntimo con la pared posterior de la tráquea. No hay adenopatías mediastinales. A la altura de la carina el esófago se achica y se afina. Tenía 32% de hema-tocrito, 4600 glóbulos blancos por mm^3 , eritrosedimentación de 120 mm, pO_2 35

mm Hg, pCO_2 54 mm Hg, pH 7.45, CO_3H 37 meq/l. Recibió tratamiento con cefalosporinas de tercera generación y posteriormente ciprofloxacina por el hallazgo en el esputo de una *Stenotrophomona maltophilia*. Por el mal estado de la paciente se decidió no realizar procedimientos invasivos. La TAC de tórax de control el 16 de marzo demostró progresión de la imagen consolidada del lóbulo inferior derecho. El 18 de marzo se realizó una endoscopia digestiva que evidenció esófago dilatado, sin lesiones. El 30 de marzo se otorgó el alta. El 5 de abril de 1998 reingresó en mal estado general con presión arterial irregistrable, frecuencia respiratoria de 8 por minuto, mal perfundida, con livideces generalizadas, acrocianosis y crepitación por enfisema subcutáneo en región cervical izquierda. Tenía severa hipoxemia de 35 mm Hg de pO_2 e hipercapnia con 75 mm Hg de pCO_2 , con 7.26 de pH y 33 meq/l de CO_3H . Se realizaron maniobras de resucitación sin éxito y la paciente falleció. Después de la muerte se recibió cultivo de esputo positivo para *Mycobacterium tuberculosis* resistente a isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol.

Dra. Gabriela Di Paola: El diagnóstico de la enfermedad de la paciente fue en 1971 y la primera radiografía de tórax que disponemos es de octubre de 1985. En la misma se visualizan múltiples bullas en ambos campos pulmonares superiores, hay elevación de hemidiafragma derecho, impresiona tener bronquiectasias en la base pulmonar derecha y tiene una relación cardiorácica aumentada. La segunda radiografía de tórax es de mayo de 1987, en la que además de lo descrito se observa una imagen densa en ápice pulmonar derecho que impresiona ser infección de una bulla y se observa una mayor retracción de mediastino del lado derecho. En la radiografía del 8 de abril de 1996 se observa una imagen bullosa de similares características, pero en el campo pulmonar superior izquierdo. Se siguen visualizando las bullas bilaterales y hay mayor retracción pulmonar derecha. En la radiografía de la última internación en marzo de 1998 se observa un foco de consolidación en el parénquima remanente del pulmón derecho (Fig. 1). Mantiene la relación cardiorácica aumentada y la elevación del hemidiafragma derecho. Hay imágenes cavitarias en campo pulmonar derecho. En la radiografía del primero de abril, cuatro días antes de fallecer, se observa una mayor consolidación a nivel del remanente de pulmón derecho, múltiples cavidades, presencia de niveles en las mismas y se sigue visualizando la imagen secuelar descripta anteriormente en el ápice pulmonar izquierdo. En la radiografía del día de fallecimiento se observa enfisema subcutáneo de escasa magnitud.

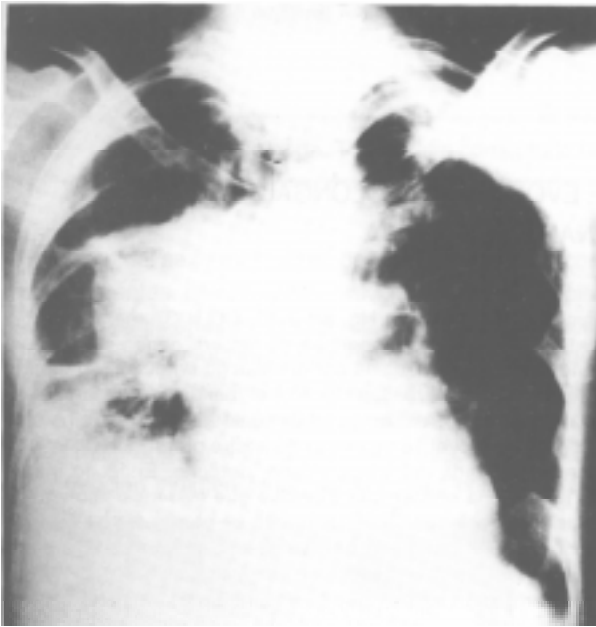


Fig. 1.- Radiografía de tórax; marzo 1998.

Dr. Ricardo Ré: Tiene enfisema subcutáneo pero no tiene neumomediastino. Tampoco se observa neumotórax.

Dra. Gabriela Di Paola: Se realizó además un tránsito esofágico en donde se observa una estenosis a nivel de esófago distal con dilatación superior del mismo.

Dr. Ricardo Ré: La paciente tiene dos TAC de tórax; una de principios de marzo de 1998 y otra el 14 de marzo. En el campo pulmonar derecho, tiene un sistema de cavidades en el vértice, con una gran cavidad y una imagen que parece sólida adentro que no se ve en la ventana mediastinal aunque tiene importante engrosamiento pleural. Tiene una imagen de condensación con broncograma aéreo, no pudiéndose descartar que esto sea una gran cavidad con un nivel; es decir, tiene un pulmón derecho prácticamente destruido con múltiples imágenes cavitarias y condensación sobre todo en el lóbulo inferior. El pulmón izquierdo tiene imágenes lineales en el vértice, las bronquiectasias son bilaterales, las tiene también en el lóbulo superior, con algunas imágenes bullosas paraseptales. Tiene un engrosamiento del vértice pulmonar izquierdo que se ve en la ventana mediastinal y se veía en la radiografía. Sin embargo, la pleura izquierda estaba bastante respetada y no tiene imagen de engrosamiento pleural basal izquierdo. En cuanto al mediastino, tiene una arteria pulmonar izquierda muy grande y el arranque de la arteria pulmonar también es muy grande y tiene un diámetro de aproximadamente 3.5 cm, que es mayor que el de la aorta ascendente. También tiene una arteria pulmonar derecha muy

grande de trayecto horizontal, con un diámetro de más de 2.5 cm que se proyecta hacia la imagen de condensación basal. Hay una marcada deformidad del mediastino que se debe a un aumento de tamaño del esófago superior que tiene un contacto íntimo con la pared posterior de la tráquea y en las imágenes de ventana pulmonar (con cortes de 10 mm) la tráquea parece tener la pared indemne. Una de las posibilidades diagnósticas es que la paciente haya tenido una fístula traqueo-esofágica aunque esto es difícil de establecer en la TAC. Los bronquios no parecen estar obstruidos, aunque tiene una disminución de tamaño a nivel de bronquio intermedio que no parece significativo porque luego se sigue viendo y se ve la salida del bronquio del lóbulo medio. El esófago a la altura de la carina se achica y se afina, a pesar que vimos un esófago grande, luego se vuelve a dilatar y se ve una imagen de nivel, que se puede mal interpretar como intraparenquimatoso y es el esófago que está del lado derecho del mediastino y que se puede seguir hasta el cardias. En la segunda TAC de tórax, realizada a los diez días, la diferencia más importante se ve en el parénquima pulmonar, sobre todo el derecho. Las imágenes con múltiples cavidades se ha unido en una gran cavidad con un nivel, conformando un absceso pulmonar. El tronco de la arteria pulmonar en esta TAC parece haber aumentado de diámetro, parece tener más de 3 cm y la vena cava también se ve aumentada de diámetro (Fig. 2 y 3). En resumen, esta paciente tenía el pulmón derecho destruido que evolucionó a un absceso pulmonar, el pulmón izquierdo impresiona más respetado pero con disminución de la vascularización e hipertensión pulmonar severa. Tenía el esófago marcadamente dilatado, sobre todo en el tercio superior y tengo duda si tuvo una fístula tráqueo-esofágica.

Gustavo L. De Feo: Quienes conocimos a la paciente no resistíamos la tentación de plantearnos diferentes diagnósticos diferenciales de su enfermedad de base. Esto fue así porque a lo largo de los años no reunió criterios clínicos ni serológicos que nos hayan conformado para ponerle el sello a la enfermedad que padecía. La disyuntiva principal al inicio era discernir si se trataba de un lupus eritematoso sistémico (LES), porque compartía rasgos con la artritis reumatoidea (AR), o viceversa. La concomitancia de ambos diagnósticos está sustentada en la literatura. Posteriormente, en la etapa final de su vida, cuando aparecieron los trastornos de la motilidad esofágica y desarrolló una grave hipertensión pulmonar y una grosera alteración de la anatomía pulmonar, la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) apareció como una nueva posibilidad diagnóstica. Hemos visto en la literatura y en pacientes del IDIM en los que la serositis pleural (que pueden presentar el LES y la AR) fue la primera manifestación de AR. Su presencia, incluso alejada de las manifestaciones articulares más clásicas de la enfermedad, antecediendo en años a las mismas e

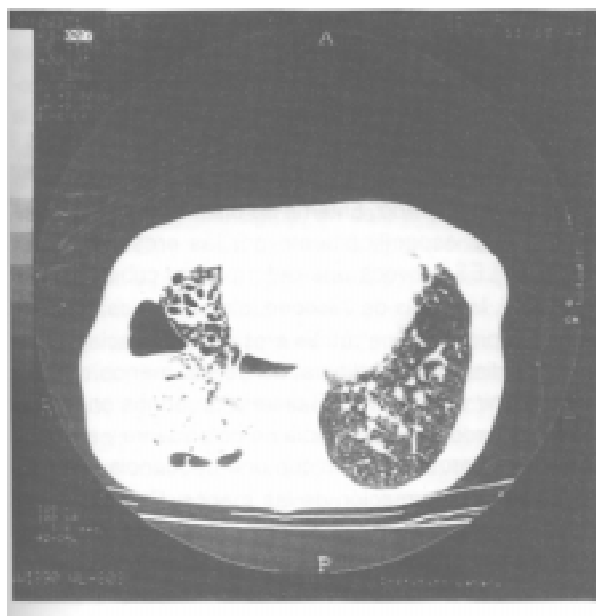


Fig. 2.— TAC de tórax; marzo 1998.

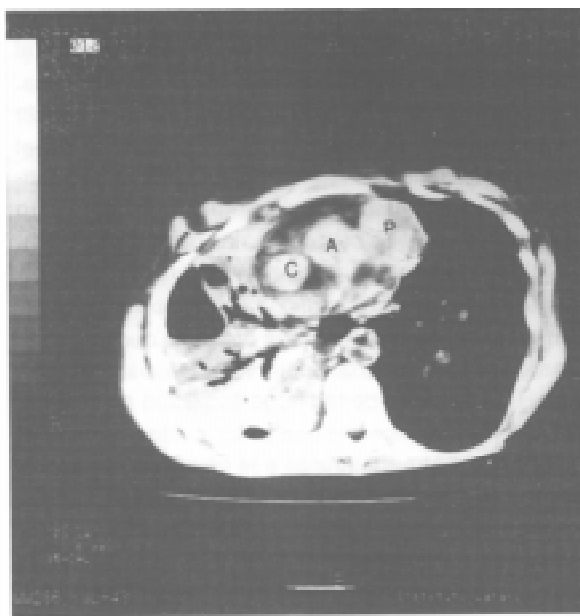


Fig. 3.— TAC de tórax; marzo 1998. A: aorta; P: pulmonar; C: cava. Comparar con Fig. 6.

incluso antecediendo a la positividad del test de látex, no es un hallazgo infrecuente. El otro elemento fue que tuvo la serología que pueden compartir ambas entidades; siempre tuvo FAN positivo, anti-DNA positivo al inicio de su evolución pero en títulos bajos, lo que hace que pierda especificidad para el diagnóstico de LES. El test de látex fue positivo al comienzo de su enfermedad, al inicio de la década del 80 y posteriormente fue siempre negativo. Así, hacer el diagnóstico diferencial por los aspectos clínico-serológicos fue difícil. Un dato clínico de trascendencia era la semiología de las manos. Los que la conocimos explorábamos minuciosamente la deformidad, que era muy manifiesta, con extrema desviación cubital del eje de los dedos. Algunos elementos sugerían más la mano de un LES o la expresión lúpica de una EMTC, que la mano de la AR. Lo digo porque, en primer lugar, tenía artralgiás y no artritis y, en segundo lugar, la desviación cubital era reversible y podía corregir el eje de la mano y de los dedos. Esto es lo que Jaccoud describió como sinovitis fibrosante de curso crónico en la fiebre reumática y la asoció entonces al LES. Por último, no tenía erosiones en la radiografía del carpo; de haberlas tenido no habríamos dejado de sostener el diagnóstico de AR. Creo que la enfermedad que afectó a esta paciente fue el LES aunque debo admitir que tuvo un curso clínico muy particular. No presentó lesiones de las que se asocian a los inmunocomplejos circulantes ni alteraciones de la función renal. Las principales manifestaciones clínicas vinculables al LES fueron las asociadas a los anticuerpos anticardiolipinas de tipo IgG que

se detectaron, como ser la severa hipertensión pulmonar (HTP) y la valvulopatía aórtica que se asocian a dichos anticuerpos. Considerando que la HTP tiene una alta prevalencia en la EMTC y en la esclerodermia, no puedo dejar de mencionarlas como diagnósticos alternativos. La dilatación esofágica de la etapa final pudo ser una manifestación de esclerodermia, sin embargo no tuvo compromiso cutáneo en dos biopsias de piel. En cuanto a la EMTC, no tuvo hipertensión arterial ni alteraciones de la función renal. El aval para sostenerla, fue la positividad del antígeno nuclear extraíble hecho en CEMIC en la década del 80. Pero posteriormente la serología en el IDIM para el anticuerpo anti-RNP fue siempre negativa. En la actualidad la positividad de este anticuerpo es una condición *sine qua non* para sostener el diagnóstico. El segundo punto a discutir es la grave restricción pulmonar que la paciente padeció; cuando la conocimos (derivada del Hospital M. Ferrer) ya tenía una capacidad vital del 40% de su teórica. Se debe considerar esta restricción de causa multifactorial: padeció pleuritis y paresia diafragmática con una presión inspiratoria máxima baja. Nunca presentó miositis ni alteraciones de las enzimas musculares. En los últimos años se evidenció una severa secuela pleural apical izquierda que por la localización la vinculo más a enfermedad pulmonar subyacente que a secuela del LES. La gravedad de la lesión apical justificaba la ausencia de imagen de perfusión y ventilación en el estudio centellográfico. Tenía bullas de gran magnitud, otro de los elementos que contribuyeron a la restricción pulmonar. Por último, la pro-

pia HTP pudo justificar en parte la restricción; era tan alta que llegó a presentar valores de presión arterial pulmonar similares a los de la presión arterial sistémica. Entre las causas de HTP se encuentran el fenómeno de Raynaud (en el que el mecanismo postulado es el desbalance de la función endotelial), los anticuerpos anticardiolipinas y el tromboembolismo pulmonar crónico o la trombosis *in situ*. Estos dos últimos mecanismos son, a mi juicio, las causas más probables de la HTP. La vasculitis, si bien descripta, es una causa poco frecuente e improbable en este caso. Es probable que la anatomía patológica no logre discernir entre las distintas causas de HTP en casos de tan larga evolución como éste, en donde los cambios plexogénicos suelen impedir el diagnóstico certero. En cuanto a la causa de muerte, la paciente se internó por una neumonía derecha en febrero de 1998, aislándose un *Haemophilus influenzae* y se trató con antibióticos con adecuada respuesta. En marzo volvió con signos de consolidación en la base derecha, tenía hipoxemia e hipercapnia con a/A muy bajo. Si bien padecía de hipoventilación alveolar, también tenía alteración de la relación ventilación/perfusión como mecanismos fisiopatológicos de ambos trastornos. Volvió a responder a los antibióticos con mejoría progresiva del a/A en tres semanas. Cuando se fue de alta tenía sólo evidencias de hipoventilación alveolar, es decir corrigió el a/A, pero la radiografía y la tomografía de tórax empeoraban. No quisimos estudiarla en forma invasiva por la grave hipertensión pulmonar. Por último, me sorprendería que tuviera tuberculosis pulmonar, porque de tenerla debería ser una forma con diseminación bronconeumónica. Tenía una gran broncorrea y tomamos múltiples muestras de esputo para descartarla, y todas las baciloscopias fueron negativas. La muerte la vinculó a un episodio de barotrauma, habida cuenta del hallazgo de enfisema subcutáneo en el examen físico de ingreso en la última internación.

Dra. Felisa C. Molinas: Quería comentar que previo al período final de su enfermedad la paciente tenía poliglobulia, llegando a tener 57% de hematocrito, vinculado a la hipoxemia que padecía. El cuadro hematológico de la etapa final era típico de la anemia de los procesos crónicos: hipoferrremia, con disminución de la saturación de la transferrina pero con una ferritina normal para una mujer post-menopáusica. Pero hay que tener en cuenta que la ferritina es un reactante de fase aguda y que en los procesos crónicos están aumentadas las citocinas pro-inflamatorias: el factor de necrosis tumoral y las interleukinas. Pero no creo que la anemia tenga que ver con la enfermedad inmunológica, sino más bien con la enfermedad respiratoria crónica.

Jorge A. Manni: Esta paciente fue seguida durante 27 años en el IDIM y es un ejemplo de cómo algunas colagenopatías son inclasificables y quedarán como una descripción. Tuvo en el período final un importante com-

promiso pulmonar que la llevó a la muerte. Tenía por lo menos cuatro criterios como para hacer el diagnóstico de LES; tenía anticuerpos antifosfolípidos y tenía fenómeno de Raynaud. Con respecto a la coexistencia de la AR con LES, es de controversia esta asociación y hay mucha literatura respecto de este tema y los autores no se ponen de acuerdo. El tema de discusión pasa por las manos, más específicamente por las erosiones en el carpo. El LES provoca una deformación cubital que es reversible, la artritis de Jaccoud, sin erosiones, en cambio la AR provoca una artritis erosiva. Desgraciadamente se perdieron las radiografías de las manos que podrían definir este hecho. El criterio de artritis en el LES fue modificado, antes se decía no deformante y ahora es no erosiva porque el lupus con una frecuencia alta puede provocar deformación de las manos. En cuanto a la EMTC, los anticuerpos indispensables para hacer el diagnóstico, son los anti-RNP, en este caso no fueron detectados. Sin embargo esto no la descarta ya que otra de las controversias en reumatología es si se puede hacer este diagnóstico en ausencia de los anticuerpos mencionados. Tampoco tenía los anticuerpos anti-esclero-70 de la esclerodermia, de manera que habría que pensar en una "esclerodermia sin esclerodermia" con compromiso visceral y esofágico. Tenía anticuerpos antinúcleo que son inespecíficos y no tenía un patrón punteado, no era nucleolar y tampoco está descripto que tuviera anticuerpos anti-centrómero. Tampoco se encontraron anticuerpos anti-RO y LA, aunque la paciente no tuvo sequedad de ojos o de boca, todos datos en contra de el síndrome de *Sjögren*. Entonces creo que no se puede clasificar esta paciente con un diagnóstico de colagenopatía en forma cierta. Había un componente familiar, ya que un sobrino tenía fenómeno de Raynaud. Lamentablemente no hubo una capilaroscopia que podría inclinarnos más a favor de una EMTC. Tenía hipertensión pulmonar severa y esta asociación no es rara en presencia de anticuerpos antifosfolípidos. La muerte se relacionó al compromiso pulmonar, no parece haber tenido una fibrosis pulmonar de las que estamos habituados a ver en la esclerodermia o en la AR.

Dr. Guillermo B. Semeniuk: Aparentemente a esta paciente se le practicó una biopsia de pulmón a principios de los años 70 pero no tenemos los datos de esa época. Uno de los primeros interrogantes es qué pasó entre 1971 y 1981 porque en los primeros 10 años no se menciona en ningún lugar que la paciente haya tenido enfermedad bullosa o enfisema pulmonar. Tenía cierta restricción pulmonar, el llamado "pulmón encogido" del LES, término que en ese momento provocaba largas discusiones con el Dr. Manni, que no estaba de acuerdo con esa denominación. Creo que tenía razón ya que poco tiempo después se estableció que el problema de la restricción pulmonar en el LES es muscular, los diafragmas altos, de manera que se trataba más de una miositis

diafragmática que de enfermedad parenquimatosa pulmonar. En la primera radiografía de tórax el diafragma derecho se encuentra elevado, quizás por algún componente parenquimatoso no colagenopático o por alguna adenopatía que comprometía el nervio frénico. En esa época no había TAC, pero se vio radioscópicamente y no movilizaba el diafragma, un dato a favor de la parálisis frénica. Queda sin explicar la aparición de las bullas y el enfisema pulmonar, podríamos especular que se trató de una tuberculosis pulmonar (que se buscó) que fue evolucionando y que la llevó al "pulmón destruido" muchos años después. En contra de este planteo es que, por su colagenopatía, la paciente recibió corticoides en altas dosis durante mucho tiempo y en estas condiciones la evolución hubiera sido más desfavorable. Me pregunto si no debió haberse suspendido antes los corticoides, tema que nos planteamos recién en la última internación. El otro aspecto era si la grave hipertensión pulmonar se debía al pulmón destruido o si tuvo relación con algún otro factor, como los anticuerpos antifosfolípidos, el tromboembolismo pulmonar recurrente silencioso o trombosis en los vasos pulmonares. La capacidad vital era de alrededor de 40% y se mantuvo hasta el período final cuando disminuyó al 30%. Se debería haber planteado la anticoagulación. En los últimos tiempos recibió oxigenoterapia nocturna y posteriormente, por la hipercapnia, asistencia respiratoria mecánica. Tuvo buena tolerancia y creo que esta asistencia le alargó la vida. Cuando le hicimos los estudios tenía un delta PO_2/PCO_2 en el límite inferior de lo normal; en la respuesta a la hiperventilación lograba bajar la PCO_2 , aunque no a las cifras esperadas. Todo esto demostró que tenía cierto grado de depresión respiratoria central secundaria a hipercapnia crónica y que se encontraba en una situación de respiración superficial con tiempos inspiratorios cortos para mantenerse comfortable. No encuentro mediciones *autopeep* (seguramente tenía), tenía bronquitis y ampollas de enfisema y bullas pero creo que no estaban en contacto con el resto de la vía aérea y por eso se comportaba más como un patrón restrictivo. Creo que la última etapa fue la aceleración de la enfermedad infecciosa que nos enteramos, tiempo después, que se trató de una tuberculosis. El episodio final es difícil de interpretar sin el hallazgo de neumomediastino o neumotórax que expliquen el enfisema subcutáneo. Otra posibilidad es que, si la paciente tenía tromboembolismo pulmonar recurrente, el episodio final haya sido una embolia de pulmón y que el enfisema subcutáneo haya sido secundario a barotrauma. La mayor parte de las complicaciones que sufrió, como la hemoptisis, se pueden explicar por la tuberculosis. Si hay fibrosis pulmonar y lesiones con "pulmón destruido" se puede tener distinto grado de *shunt* de ambas circulaciones, hipertensión de vasos bronquiales o bronquiectasias. El neumotórax espontáneo también puede ser una complicación.

Dr. Guillermo Benchetrit: La explicación de la crónica y grave enfermedad de esta paciente podría atribuirse a la tuberculosis pulmonar por todo lo que mencionó el Dr. Semeniuk. Sin embargo hubo múltiples cultivos a principios de 1990 que fueron negativos, aun cuando tuvo hemoptisis, y por eso fue llamativo la multirresistencia de los bacilos de Koch aislados en la última internación. Creo que la infección por tuberculosis en el período final fue reciente y no puedo aclarar el motivo de la multirresistencia. Además la paciente tuvo infecciones bacterianas. Podría haber tenido aspergilosis como complicación de las cavidades pulmonares pero nunca se aisló y finalmente murió por la enfermedad pulmonar y se aisló *Mycobacterium tuberculosis* en tres esputos. Por lo tanto debemos pensar que esta infección tuvo implicancias en la enfermedad pulmonar que desarrolló, aunque no podemos determinar si fue la única causa de sus problemas. Lo interesante es el hallazgo de multirresistencia que hasta ahora en nuestro país estaba asociada al abandono de tratamiento de la tuberculosis o a tratamientos incompletos, sobre todo en pacientes con SIDA. Esta paciente no enfrentó ninguna de estas eventualidades. Por eso invitamos a la Dra. Lucía Barrera del Instituto Malbrán para que nos cuente su experiencia.

Dra. Silvia C. Predari: En la penúltima internación de la paciente procesamos un seriado de esputo constituido por tres muestras, extraídas de los días 7, 9 y 13 de marzo. Las muestras eran representativas de la vía aérea inferior, con menos de 10 células epiteliales escamosas/campo a bajo aumento (10X) y mucopurulentas. Los cultivos aislaron una bacteria intrahospitalaria multirresistente: *Stenotrophomonas maltophilia*, sólo sensible a ciprofloxacina y a cotrimoxazol. Si bien la baciloscopia de las tres muestras fue negativa se realizaron los cultivos para Koch, dado que un esputo anterior del día 2 de marzo había presentado gran reacción inflamatoria, pero con la flora normal de vías aéreas superiores, no habiéndose realizado en ese material la búsqueda de micobacterias. Aproximadamente en el día 40 observamos el desarrollo de 5 - 10 colonias de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), en los tubos de Lowenstein-Jensen y Stonebrink, sembrados. Informamos *Mycobacterium* sp. en tipificación y enviamos la cepa a la Dra. Lucía Barrera, Jefe de la División Micobacterias del Instituto Malbrán, para la identificación de la especie y las pruebas de sensibilidad. Puedo decir que la negatividad de las coloraciones de Ziehl-Neelsen se correlaciona con el escaso número de colonias cultivadas y seguramente con un inóculo micobacteriano muy reducido en los materiales originales, probablemente inferior a 1000 UFC/ml. o por gramo. El 13 de julio la Dra. Barrera nos informó que la cepa remitida correspondía a *M. tuberculosis*, resistente a todas las drogas de primera línea, es decir a: isoniácida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomina. A pesar del fallecimiento de

la paciente, fueron realizadas las concentraciones inhibitorias y bactericidas mínimas (CIMs y CBMs) para las drogas de segunda línea, resultando la cepa sensible a ofloxacina (CIM-CBM 0.5 mg/L), clofazimina (0.39 mg/L) y ciprofloxacina (0.5 mg/L), droga esta última que la paciente recibió por la infección por *Stenotrophomonas*. Contamos hoy con la Dra. Barrera, quien nos ilustrará acerca de la emergencia e importancia epidemiológica de estas cepas, que por primera vez aislamos en este Instituto. Agradecemos su participación.

Dra Lucía Barrera: Hay datos que sustentan una infección micobacteriana reciente, además de los que ustedes comentaron. La positividad de los cultivos en tres muestras descarta la posibilidad de una contaminación de laboratorio, de la cual ni los mejores centros están exentos. La positividad del cultivo se correlaciona con el grado de avance de la enfermedad. Si ésta hubiera preexistido y hubiera llevado a ese grado de destrucción pulmonar, se hubieran visto los BAAR en las baciloscopías y los cultivos hubieran desarrollado en forma confluyente, cosa que no sucedió. Estas cepas tan resistentes son de reciente aparición, producto del mal uso de los antibióticos. Emergieron en nuestro medio en los últimos cinco años. Todo indicaría que la paciente tuvo un contacto reciente con una persona o instrumental, que constituyeron el foco o reservorio de la cepa de *M. tuberculosis* multirresistente, porque no existieron en ella tratamientos que hubieran podido seleccionar esta multirresistencia.

Dra Silvia C. Predari: Quería preguntar a la Dra. Barrera, ¿cuál es la incidencia en nuestro país de las cepas de *M. tuberculosis* multirresistentes? ¿En qué situación epidemiológica estamos?

Dra Lucía Barrera: Nuestro país tiene tradición de más de 20 años en el estudio de los niveles de resistencia a drogas antituberculosas en base a una red constituida por unos 600 laboratorios. La última experiencia, supervisada y revisada por la OMS, integró un estudio internacional. La pregunta que se plantea es: ¿cuántos pacientes con baciloscopia positiva están afectados por bacilos resistentes? La respuesta no se resuelve con los registros de los laboratorios porque no se realizan de rutina pruebas de sensibilidad a todos los aislamientos, sino a los provenientes de pacientes con fallas o abandono de tratamiento o contactos de casos multirresistentes. Para esta experiencia, en cambio, se estudió la sensibilidad de una muestra del 10% de todos los casos bacilíferos diagnosticados en el país en un año. La resistencia inicial o primaria, la que se observa en los pacientes sin historia de tratamiento previo, se mantiene relativamente estable en el tiempo para cada una de las drogas, alrededor del 4% para isoniacida e inferior al 1% para rifampicina y la multirresistencia llegó al 0,8%. En el 99,2% de los casos, el tratamiento estandarizado resultará exitoso. La resistencia a una única droga no tie-

ne trascendencia clínica, dado que al ser el tratamiento combinado, con una fase inicial de 4 o 3 drogas y una de consolidación de 2, aunque exista resistencia a una de ellas las restantes matan a los bacilos. La resistencia trascendente clínicamente es la multirresistencia, que se define como resistencia a por lo menos isoniacida y rifampicina, la que puede estar acompañada de resistencia a otras drogas. La falla de tratamiento en estos casos alcanza niveles del 80-90%. En los pacientes con historia de tratamiento antituberculoso, se observa la resistencia adquirida o secundaria. Entre éstos, la multirresistencia, inexistente a fines de los años 60, evolucionó hasta un 19% según el último estudio. Uno de cada cinco pacientes con historia de tratamiento puede tener falla de tratamiento. La OMS señaló que estamos creando multirresistencia por tratamientos incompletos, índice de falta de un correcto seguimiento de los pacientes. En nuestro país sólo alrededor del 60% de los pacientes que inicia el tratamiento antituberculoso lo completa y cura, esto explica la multirresistencia. Entre pacientes HIV positivos sin historia de tratamiento, la multirresistencia inicial es 20 veces superior al resto de la población; y la resistencia adquirida es casi del 50%. En estos casos la explicación es diferente y se debe a un mal manejo de la internación. Existen técnicas que permiten caracterizar el genoma de las bacterias. En *M. tuberculosis* hay un segmento repetitivo muy útil como marcador epidemiológico. Se puede determinar la presencia y disposición del mismo en el cromosoma de varios aislamientos y conformar "la huella digital" o *fingerprinting* de cada uno y determinar si descienden o no todos del mismo progenitor, si se está frente a la misma cepa o no. Se puede así definir si hubo o no transmisión, a partir de un foco común de una cepa a varios pacientes. Aplicando esta metodología se investigó qué pasaba en nuestro país con los pacientes HIV positivos. Se certificó que existieron brotes nosocomiales de tuberculosis multirresistente. El mayor de ellos ocurrió en el Hospital Muñiz y comenzó en 1994-5 y aún continúa. Se registran unos 100-120 pacientes por año con tuberculosis multirresistente. Sucede que el Muñiz recibe pacientes mal tratados, o con tratamientos incompletos. Estos pacientes crónicos, normalmente bacilíferos, son ubicados en salas sin las condiciones óptimas de internación, a veces muy cercanas a los pacientes con SIDA. Es suficiente que uno de los pacientes con SIDA tome contacto con el paciente crónico portador del bacilo multirresistente, se infecte y enferme para que rápidamente se disemine en la sala de inmunodeprimidos. Otro brote se produjo en el Hospital Carrasco de Rosario. Este hospital controló el problema con medidas muy simples, como mejorar las condiciones de internación en salas de aislamiento, asignando una sala exclusivamente a pacientes con baciloscopia positiva, con circulación de aire desde el interior hacia el exterior, cuidando que el aire eliminado no vaya a otra

habitación o sala. Se logra con un extractor que renueva el aire unas seis veces por hora. Otro aspecto importante se refiere a los cuidados que debe tener el personal de salud. A raíz de estos brotes, estamos recibiendo en el laboratorio las cepas que están afectando al personal que asistió a esos pacientes. Epidemiológicamente se sabe que un paciente con SIDA y tuberculosis es igualmente infeccioso que uno HIV negativo con tuberculosis. La diferencia radica en que el paciente con SIDA requiere de una asistencia más intensa y continuada que el paciente HIV negativo, luego el personal de salud se encuentra mucho más expuesto. El aislamiento debe persistir hasta que tres baciloscopías consecutivas resulten negativas. Luego, si bien el paciente no está curado, puede ser trasladado o manejado ambulatoria-mente. El personal de salud cuando ingresa a estas salas, y el paciente bacilífero cuando se traslada, deben utilizar los barbijos llamados de alta eficiencia, que tienen un muy buen cierre alrededor de la boca y nariz y un tamaño de poro inferior a 1µm. Son caros, cuestan \$ 22 por unidad. Hay variantes que son las que usan los obreros que trabajan con amianto y sílice que cuestan alrededor de \$ 1 y también protegen.

Dr. Jorge A. Manni: ¿Cuál es la posición actual con respecto al uso de isoniácida en forma profiláctica?

Dra. Lucía Barrera: En este caso no hubiera servido, porque el bacilo era resistente a la isoniácida.

Dr. Jorge A. Manni: Pero la paciente recibió isoniácida durante años.

Dra. Lucía Barrera: Supongamos que hubiera tenido una infección no evolutiva. Uno de cada tres de nosotros está infectado por *M. tuberculosis* y la mayoría no evoluciona a enfermedad. En las infecciones no evolutivas el inóculo bacilar es tan pequeño que la isoniácida no logra seleccionar bacilos isoniácida-resistentes. Según los estudios realizados en el país, los factores que nos deben alertar que un paciente pudiera estar infectado por una cepa multiresistente son: antecedentes de tratamiento y sobre todo de abandono del tratamiento, antecedentes de contactos con casos con tuberculosis multiresistente o de internaciones. Esta paciente tuvo reiteradas internaciones, pero aquí y en el Hospital Ferrer, lugares donde nunca se han registrado problemas de tuberculosis multiresistente. Si la paciente no hubiera fallecido tan rápidamente al iniciarse el tratamiento antituberculoso, la falla del mismo hubiera sido evidente. La probabilidad de éxito terapéutico en estos casos es bastante limitada, debiéndose recurrir a las drogas de segunda línea: etionamida, protionamida, cicloserina, kanamicina y ácido paraaminosalicílico. Ninguna está fácilmente disponible en nuestro país. Las alternativas no son drogas específicas para *M. tuberculosis*, pero presentan alguna actividad antimicrobiana, frente a las cuales se determinaron las CIMs y CBMs. En nuestra experiencia con más de 100 aislamientos multiresistentes, la droga más

activa *in vitro* fue la cicloserina, con casi el 100% de cepas sensibles (aunque no tuvimos etionamida para probar). Le siguió el ácido paraaminosalicílico y muy poca utilidad tuvieron los aminoglucósidos. También fueron activas las quinolonas y prácticamente inútiles la claritromicina y otras rifamicinas como la rifabutina. Lo que acaba de comentar fue realizado con cepas provenientes de todo el país sin ninguna conexión epidemiológica.

Dra. Mirta Virginillo: El hallazgo tomográfico del esófago dilatado motivó la realización de una endoscopia digestiva alta que no demostró lesiones. No había ninguna causa que pudiera explicar tal dilatación, por ejemplo tumores, esofagitis, reflujo gastroesofágico o acalasia. El endoscopio pasó fácilmente hacia el estómago y sabemos que en la acalasia hay una estenosis que muchas veces es puntiforme y cuesta mucho franquearla. Lo más probable es que esta dilatación esofágica se deba a un trastorno funcional relacionado a la colagenopatía que la paciente padecía. Lo más frecuente es que suceda en la esclerodermia, pero también ocurre en el LES o en el síndrome de superposición.

Dr. Julián Bastaroli: Lo más importante desde el punto de vista cardiológico en esta paciente es la extrema hipertensión pulmonar que padeció. Sobre las causas, son muchas y todas han sido mencionadas. Lo único que volvería a destacar es que siempre se debe investigar el motivo tromboembólico de la hipertensión pulmonar mediante el centellograma pulmonar o la TAC helicoidal de tórax. Lo digo porque en el raro caso de tener trombos proximales en la arteria pulmonar, la resolución es quirúrgica, mas concretamente la endarterectomía. El otro punto es que por la alta resistencia vascular pulmonar estos pacientes deben ser anticoagulados y en algunos casos se realiza la interrupción de la vena cava inferior. En cuanto a la válvula aórtica, en el ecocardiograma no se encontró nada, pero apareció un dato llamativo: el ventrículo izquierdo tenía un diámetro de 31 mm, que es muy reducido para una persona de 51 años. De modo tal que, aunque no haya patología intrínseca del ventrículo izquierdo, creo que la anatomía patológica podría mostrar los efectos del fenómeno de Berheim invertido que probablemente tengan su raíz en la hipertrofia del ventrículo derecho. Estoy de acuerdo con la posibilidad de que en el cuadro final haya intervenido un tromboembolismo pulmonar.

Dr. Guillermo B. Semeniuk: Con respecto al cuadro infeccioso, la paciente, en sus últimos dos años, recibía asistencia respiratoria mecánica no invasiva y no lavaba personalmente la tubuladura. Quizás esta pudo ser la vía de contagio de la cepa multiresistente. Por el otro lado, en su última etapa recibió ciprofloxacina, que pudo haber retardado el desarrollo de los gérmenes.

Dr. Samuel Finkelman: Yo era Jefe de Sala cuando esta paciente se internó por primera vez. Fue rotulada como LES y aprendimos mucho sobre la asociación de

enfermedades del colágeno y el pulmón. Al principio fue un pulmón lúpico o retraído y terminó siendo algo que parecía inexplicable, esto es, un pulmón "destruido". Lo digo porque en el lupus o en las otras enfermedades del colágeno no suele verse destrucción pulmonar. Cuando leí la historia y encontré que tenía un cultivo positivo para *M. tuberculosis* me pareció el anti-climax, porque finalmente era una tuberculosis.

Discusión anatomoclínica

Dr. Leonardo A. Paz: El bazo pesaba 120 g, la serosa estaba opaca, despulida, engrosada y adherida al diafragma; microscópicamente tenía fibrosis laxa de la serosa, en el parénquima había congestión y en las arterias peniciladas se observaba fibrosis periarterial concéntrica, este hallazgo vinculado con la colagenopatía, tal vez lupus eritematoso sistémico o, como se ha discutido, una enfermedad mixta del tejido conectivo o una artritis reumatoidea, aunque este hallazgo es casi exclusivo del LES (Fig. 4). Los riñones pesaban 180 g el derecho y 280 g el izquierdo. El riñón derecho, alterado, era difícil de decapsular y presentaba dilatación del sistema pielocalicial con formación de grandes quistes de hasta 3 cm con contenido purulento que empujaban y comprimían el parénquima renal; en la pelvis había un cálculo coraliforme que la ocupaba totalmente de 3.5 x 2.5 cm. En polo superior y cara anterior se observaba quiste de 5 cm de diámetro que contenía pus y se continuaba en la grasa perirrenal renal anterior. Tenía, entonces, una litiasis coraliforme en pelvis renal derecha con hidropiñonefrosis y absceso renal de 5 cm de diáme-

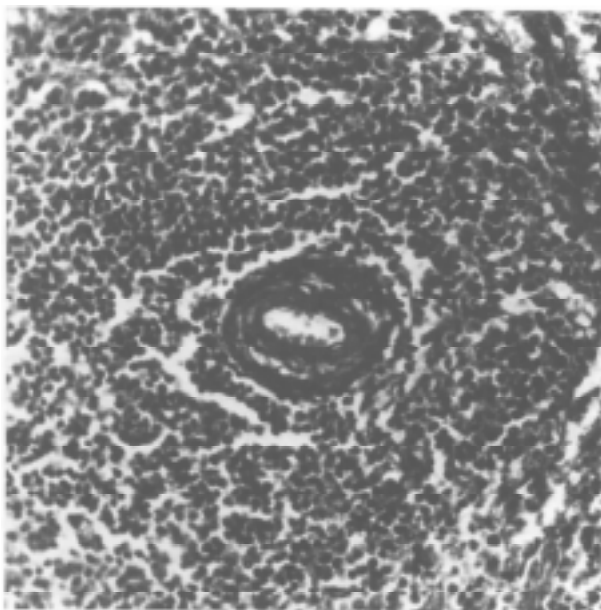


Fig. 4.— Fibrosis periarterial de bazo. H y E.

tro en cara anterior del polo superior con perinefritis asociada. El ureter derecho también tenía contenido purulento. El riñón izquierdo estaba aumentado de tamaño con hipertrofia compensadora. Microscópicamente había alteración de la arquitectura renal por la dilatación de cálices y pelvis con ulceración y necrosis del epitelio con infiltrado inflamatorio agudo que se extendía al parénquima renal adyacente y a la grasa perirrenal. No había lesiones glomerulares de lupus eritematoso sistémico. Los pulmones, estaban disminuidos de tamaño, sobre todo el derecho, con pleura opaca, despulida, blanquecina, engrosada, con firmes adherencias pleuroparietales y pleurodiafragmáticas. El pulmón derecho se evisceró con dificultad por las adherencias que tenía en el vértice, había en ese sector parte de una gran lesión quística que se describió en la TAC y que microscópicamente era la pared de un absceso pulmonar, el resto de parénquima pulmonar estaba condensado, firme, con áreas blanquecinas y rojizas, los bronquios estaban dilatados y llegaban hasta las proximidades de la pleura, bronquiectasias. El pulmón izquierdo tenía bullas en el vértice con áreas blanquecinas y bronquios dilatados, el lóbulo inferior estaba condensado, rojizo en un área de 2.5 x 2 cm, el resto era grisáceo con áreas blanquecinas. En ambos pulmones llamaba la atención la dilatación de las arterias pulmonares, las que a nivel del hilio tenían placas ateromatosas; microscópicamente se encontraron variadas lesiones: fibrosis pleural en sectores con depósito de fibrina como consecuencia de las múltiples serositis que tuvo la paciente, enfisema marginal con bullas a nivel de vértices, áreas de fibrosis cicatrizal y fibrosis intersticial pulmonar; los espacios alveolares tenían organización del exudado alveolar en distintos estadios de evolución, con fibrosis laxa y otras de fibrosis densa, como consecuencia de los reiterados episodios de neumonía. Estas alteraciones eran más importantes en el pulmón derecho el cual era prácticamente un "pulmón destruido". Había también una grave lesión bronquial con ulceración y necrosis de la pared, destrucción del cartílago, hiperplasia de las glándulas bronquiales y zonas con tejido de granulación como signo de reparación (Fig. 5). En sectores había células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño con actividad fagocítica que indican que además la paciente tuvo episodios de broncoaspiración. En los vasos subsegmentarios se observaba tromboembolismo pulmonar en distintos estadios, con trombos recientes y en otros sectores recanalizados e incorporados a la pared, tuvo por lo tanto tromboembolismo pulmonar recurrente. Estas alteraciones vasculares más la fibrosis pulmonar explicarían la grave hipertensión pulmonar; microscópicamente la hipertensión pulmonar se manifestaba con fibrosis intimal que reducía notablemente la luz e hipertrofia de la túnica media, en las ramas principales de la arteria pulmonar había placas ateromatosas de tipo fibrosas. El

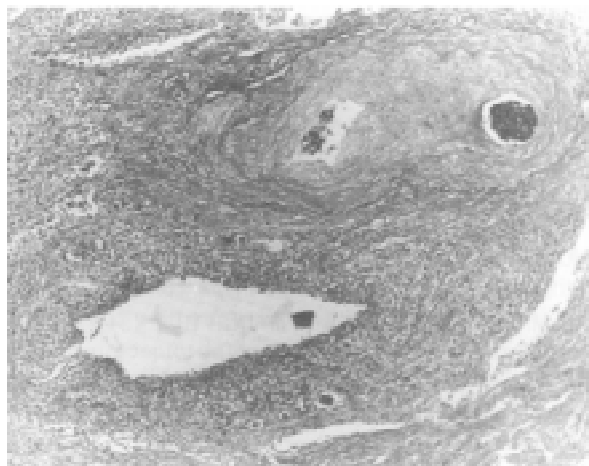


Fig. 5.— Arteria pulmonar, rama subsegmentaria, trombosis organizada y reciente. Bronquiectasia. H y E.

área rojiza que se observaba en el lóbulo inferior del pulmón izquierdo correspondía a un infarto hemorrágico con tromboembolismo reciente en los vasos de la periferia. Había también, en dicha zona, arteritis séptica con microabscesos perivasculares. Teniendo en cuenta el cultivo positivo para micobacterias se realizó coloración de Ziehl-Neelsen en varios tacos de pulmón buscando BAAR con resultados negativos, además no se observaban lesiones granulomatosas que hicieran sospechar tuberculosis. Había una cardiomegalia, 360 g, (N = 250 g) la forma del corazón estaba conservada, el pericardio estaba opaco, despulido, engrosado con adherencias entre las dos hojas y una placa calcificada de 4 cm en cara anterolateral; microscópicamente correspondía a una fibrosis pericárdica con calcificaciones, había dilatación de aurícula derecha, hipertrofia de ventrículo derecho, con un grosor máximo de la pared de 17 mm y dilatación leve de la cavidad. El ventrículo izquierdo no presentaba alteraciones, siendo el grosor de 13 mm. La arteria pulmonar estaba dilatada, con paredes engrosadas y con placas ateromatosas amarillentas a nivel de la íntima, tenía un diámetro de 3 cm comparado con el de la aorta que era de 2.4 cm (Fig. 6). Había moderada aterosclerosis de aorta y ramas y leve de arterias coronarias. Como signos de insuficiencia cardíaca derecha había congestión esplácnica generalizada, el hígado

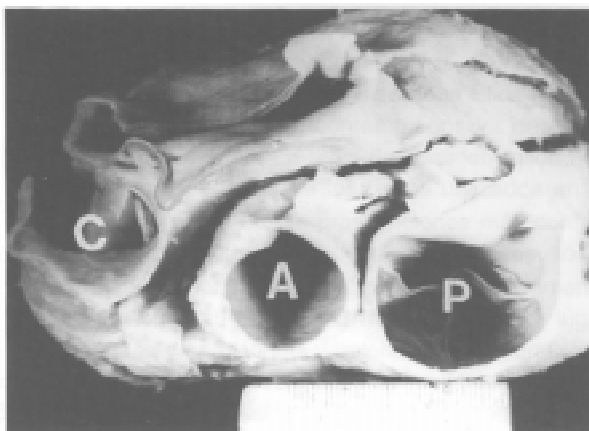


Fig. 6.— Bazo del corazón, A. aorta, P. pulmonar, C. cava. Comparar con Fig. 3.

do pesaba 900 g, tenía necrosis centrolobulillar y focos de transformación grasa macrovacuolar. En el esófago no se encontraron lesiones macro ni microscópicas; coincido con la Dra. Virginillo que relaciona los síntomas a un trastorno funcional.

Diagnóstico anatómico (A 3155)

Historia de colagenopatía (¿lupus eritematoso sistémico?) de 27 años de evolución.

1. Fibrosis pulmonar cicatrizal e intersticial, grave. Bronquiectasias. Enfisema marginal. Sinequias pleurales y pericárdicas. Tromboembolismo pulmonar subsegmentario, recurrente. Bronconeumonía en organización. Neumonía aspirativa. Absceso en lóbulo superior derecho. Arteritis séptica con microabscesos. Infarto pulmonar inferior izquierdo, reciente. Hipertensión pulmonar secundaria. Arteria pulmonar 3 cm de diámetro. Cardiomegalia de 360 g, dilatación de aurícula derecha, hipertrofia de ventrículo derecho (17 mm). Congestión esplácnica generalizada. Necrosis centrolobular hepática.

Secuelas de serositis: fibrosis pleural, pericárdica y peritoneal focal. Fibrosis periarterial concéntrica de bazo.

2. Litiasis coraliforme de pelvis renal derecha. Hidropnionefrosis. Absceso renal con perinefritis.

3. Atrofia cortical adrenal (tratamiento con corticoesteroides). Atrofia ovárica y endometrial.