

PURPURA TROMBOCITOPENICA, ICTERICIA Y NECROSIS DE MEDULA OSEA

O.M., sexo femenino. Ingresó el 18-8-1999 y falleció el 22-8-1999.

Se presenta una mujer de 43 años de edad, con antecedentes de diabetes tratada con insulina y púrpura trombocitopénica diagnosticada en febrero de 1999. Había ingresado el 16 de junio de 1999 al Hospital de Río Grande (Tierra del Fuego) por astenia, adinamia, anorexia y fiebre. El laboratorio mostró un hematocrito de 25%; Hb 7.8 g/dl; leucocitos 4800/mm³; eritrosedimentación 125 mm/h; plaquetas 19500/mm³; albúmina 3.3 g/dl; colesterol 359 mg/dl; glucemia 2.45 g/l; FAL 260 UI/l; GPT 34 UI/l; GGT 267 UI/l; creatinina 3.9 mg/dl; urea 0.20 g/l; bilirrubina total 3.40 mg/dl; bilirrubina directa 2.60 mg/dl; HbsAg negativo; HCV negativo; IgM anti-HAV positivo; Coombs directa positivo débil; Coombs indirecta negativo. En la radiografía de tórax se observaron infiltrados parenquimatosos; en la ecografía abdominal; hígado aumentado de tamaño y homogéneo; la vena porta, vía biliar, páncreas y riñón derechos eran normales. El riñón izquierdo estaba ectópico, ubicado en la pelvis; no se logró ver el polo superior del mismo; impresionaba rotado. Se consideraron los diagnósticos de neumonía y hepatitis y comenzó tratamiento antibiótico con mala respuesta clínica.

El 5/8/99 fue derivada al Hospital de Gastroenterología Bonorino Udaondo, donde varios hemocultivos resultaron negativos (6/8/1999); lo mismo que un urocultivo (6/8/1999). Se le efectuó una punción y biopsia de médula ósea; en los extendidos se observó médula ósea hipocelular con aumento de la progenie blanca, cambios megaloblásticos, hierro de depósito ausente y presencia de células mononucleares grandes de aspecto inmaduro; la histopatología se comentará después. También se hizo biopsia hepática en la que se encontraron alteraciones leves e inespecíficas. Una TAC de abdomen y pelvis con contraste demostró imágenes nodulares a nivel latero-aórtico izquierdo de 1.8 mm que podían corresponder a adenopatías, el riñón izquierdo se encontraba a nivel presacro con rotación de su eje; ambos riñones excretaban simultáneamente el contraste; se observó además un quiste en anexo izquierdo.

El 18/8/99 fue derivada al Instituto Lanari por síndrome febril prolongado. Al ingreso, la presión arterial era 110/70; el pulso 84 por minuto, la frecuencia respiratoria 14 por minuto, temperatura axilar 36° y peso corporal 64 kg. Al examen físico, la facies era cushingoide, estaba bien orientada y presentaba ictericia de piel y mucosas.

Se palpó una adenopatía cervical izquierda, móvil, indolora y se advirtieron hematomas inguinales bilaterales. Al examen pulmonar había hipoventilación bibasal y rales crepitantes en campo inferior y medio derechos. La auscultación cardíaca era normal. Presentaba edemas en miembros inferiores, 4/6, y en sacro, 6/6. El borde hepático estaba a 5 cm del reborde costal.

Una radiografía de tórax mostró elevación de ambos hemidiafragmas, senos costofrénicos libres y relación cardiotorácica conservada. El ECG mostraba ritmo sinusal, frecuen-

cia 72; eje 0°; PR 0.12; QRS 0.08 y segmento ST nivelado. El laboratorio informó hematocrito 26%; leucocitos 3400/mm³; plaquetas 6000/mm³; Quick 50%; KPTT 56 segundos; Na 126mEq/l; K 4.5mEq/l; Cl 104mEq/l; urea 1.06 g/l; glucemia 1.60 g/l; U/P de urea 1.9; FiO₂ 0.21; PO₂ 73.6 mmHg; PCO₂ 23.6 mmHg; pH 7.42; CO₃H 15.2mEq/l; a/A 0.60. La orina tenía pH 6; leucocitos 15-20/c; se observaron piocitos 2-3/c y levaduras en el sedimento urinario.

El 19/08/1999 persistía con ictericia de piel y mucosa, la hipoventilación bibasal, rales crepitantes en la base pulmonar izquierda; respiración sopla en campo medio derecho y sibilancias. El laboratorio informó FiO₂ 0.21; PO₂ 83mmHg; PCO₂ 22mmHg; pH 7.43; CO₃H 14; Na 127mEq/l; K 4.5mEq/l; anión GAP 7; GGT 142 UI/l; GOT 8UI/l; GPT 5UI/l; bilirrubina total 8.28 mg/dl; bilirrubina directa 3.24 mg/dl; FAL 1.546 UI/l; LDH 1.096 UI/l; albúmina 2.6 g/dl; leucocitos 2700/mm³; Hto 19%; plaquetas 6000/mm³; Quick 44% que corregía con plasma al 73%; KPTT 52 segundos; PDF positivos; frotis de sangre periférica con neutropenia, linfopenia, trombocitopenia y fenómeno de rouleaux; la urea era del 1.00 g/dl; creatinina 2.75 mg/dl y la diuresis 750 ml/día.

Se transfundió 1 unidad de glóbulos rojos, se controló la glucemia cristalina y recibió además ranitidina, nebulizaciones con agonistas beta2 y dopamina en dosis diurética; se le colocaron vendas elásticas en miembros inferiores.

El 20/08/1999 ingresó a terapia intensiva. Al examen físico se auscultaron ruidos cardíacos normales sin tercer ruido, sibilancias generalizadas y rales crepitantes bibasales. Se advirtieron edemas. Presentaba desorientación temporoespacial, diarrea sin moco, pus ni sangre. Diuresis conservada.

Laboratorio informó amoniemia 265 ug/dl; bilirrubina total 18.4 mg/dl; directa 17.9 mg/dl; Quick 45%; KPTT 37 segundos; Factor V 54%; plaquetas 12000/mm³; urea 0.70 g/dl; creatinina 3.14 mg/dl; Na 127mEq/l. En el frotis de materia fecal no había leucocitos. La punción medular reveló necrosis de médula ósea. En la ecografía abdominal se observó hepatomegalia moderada, vesícula distendida con barro biliar y microlitiasis; la luz del colédoco medía 5mm y el resto de la vía biliar y el páncreas eran normales. Además, presentaba un bazo de 150mm, riñón izquierdo en fosa ilíaca izquierda y ascitis moderada. Se palpó adenopatías de 3-4 cm en ambas ingles. Se efectuó una biopsia ganglionar.

Persistía intensamente ictérica y somnolienta, con *flapping* y diarrea. El examen mostraba hepatomegalia ascitis y frote pleural en base derecha. El laboratorio informó leucocitos 3600/mm³; albúmina 2.6 g/dl y glucemia 0.50 g/dl. Seguía tratada con dopamina, insulina, nebulizaciones, lactulón, ranitidina, vitamina K, neomicina, prednisona 90 mg/d, vancomicina, fluconazol, ceftriaxona y espironolactona.

El 21/08/1999 se registró una presión arterial de 100/60, pulso 100, frecuencia respiratoria de 22 y temperatura axilar de 36°. Se auscultaron sibilancias generalizadas, rales crepitantes pulmonares, abdomen doloroso a la palpación profunda en el hipocondrio derecho, ruidos hidroaéreos positivos, onda ascítica positiva, ictericia de piel y mucosas. El hematocrito era de 23%, leucocitos 3000/mm³ (segmentados

86%, en cayado 3%); glucemia 1.31 g/dl; creatinina 2.71 mg/dl; Ca 6.6 mg%; ácido úrico 6.7 mg/dl; GOT 14 UI/l; GPT 10UI/l; GGT 176 UI/l; FAL 1.949 UI/l; CK UI/l; LDH 1093 UI/l; amilasa 20 UI/l; bilirrubina total 21.6 mg/dl; directa 12.6 mg/dl; Quick 42%; KPTT 40 segundos; colesterol 218 mg/dl; a/A 0.64; Na 127mEq/l; K 4.2mEq/l. En la punción de líquido ascítico (20/08/1999) fue informada la presencia de hematíes, regular cantidad, células 10/mm³ y en el sedimento, en 50 elementos, proporción de cayados 4, segmentados 40; linfocitos 2; macrófagos 4 y LDH 260 UI/l; proteínas plasmáticas 4.9 g/dl; proteínas líquido ascítico 1.1 g/dl; diuresis 550 ml/día.

El 22/08/1999 la presión arterial fue 110/80, pulso 110, frecuencia respiratoria 30; sin fiebre. El examen mostró una paciente vigil, confusa, bradipsíquica, con ictericia de piel y mucosas. Se auscultó un tercer ruido cardíaco intermitente. Se observaron livideces en extremidades, se auscultaron rales crepitantes bilaterales hasta campo medio, sibilancias generalizadas y se advirtió el uso de músculos respiratorios accesorios. El abdomen estaba distendido con matidez en hipogastrio y ambos flancos. En el laboratorio, FiO₂ 0.21; PO₂ 56mmHg; PCO₂ 38 mmHg; pH 7.20; CO₃H 12mEq/l; a/A 0.48; Na 131mEq/l; K 4.7mEq/l; Cl 106 mEq/l; anión GAP 13; glucemia 1.27 mg/dl; urea 3.38 g/dl; creatinina 8.4mg. Se presentó oliguria sin respuesta a diuréticos hasta la anuria. La presión arterial descendió a 80/60, comenzó con asistencia respiratoria mecánica y se inicia hemofiltración. Se acentuó la hipotensión arterial y apareció bradicardia. Presentó fibrilación ventricular que no correspondió a la aplicación de cardioversión eléctrica. Se convino que el resultado de la biopsia de ganglio se informara *post mortem*, en el ateneo anatomoclínico.

Discusión radiológica

Dra. Marcela C. Abruzzi: La radiografía del día del ingreso muestra la relación cardiorádica en el límite máximo normal, elevación del hemidiafragma derecho, e infiltrado intersticio alveolar basal derecho. Otra, realizada dos días después, tiene además bloqueo costofrénico derecho. En la última, se observa el infiltrado descrito antes, más extendido y una opacidad basal izquierda.

Dr. Ricardo Ré: La tomografía hecha en Tierra del Fuego el 07/07/1999 no muestra líquido pleural ni lesiones en las bases de ambos pulmones. El hígado y el bazo son normales. El riñón derecho, con buena eliminación del medio de contraste, es de tamaño normal. El riñón izquierdo tiene la pelvis orientada hacia la región anterior y algo dilatada; es un riñón ectópico ubicado en la pelvis con el uréter de características normales. En retroperitoneo llama la atención la presencia de algunas imágenes que son probablemente adenopatías de más de 1 cm de diámetro. En la pelvis se observa una imagen redonda de 2 cm de diámetro que parece tener densidad sólida y está acompañando a los vasos ilíacos; creo que también puede ser una adenopatía. La lesión está íntimamente en contacto con el hueso ilíaco y podría estar relacionada con la operación de cadera que tuvo la enferma, pero me parece que es una adenopatía. También tiene adenopatías inguinales izquierdas. La

tomografía que se hizo en el Instituto el 20/08/99, muestra en el tórax una imagen de densidad sólida ubicada por fuera del mediastino, en el lóbulo superior, que se acompaña de líquido pleural y engrosamiento pleural del lado derecho. La imagen no tiene clivaje con el mediastino. Es difícil saber a qué corresponde esa formación. Está en el trayecto de la vena pulmonar del lóbulo superior derecho. Pocas veces he visto infiltrados pegados al mediastino con esta forma. Si tuviera una enfermedad hematológica, podría corresponder a un infiltrado pulmonar por esta. En mediastino no vi adenopatías importantes. Tiene sin duda líquido pleural bilateral con predominio del lado derecho y algunas imágenes que podrían ser atelectasias pulmonares pequeñas. La tomografía de abdomen del Instituto no muestra diferencias significativas con la realizada en Tierra del Fuego.

Discusión clínica

Dr. Gustavo Carro: Esta paciente de 43 años padeció una enfermedad que en dos meses y medio la llevó a la muerte. Estuvo internada casi sesenta días en el Hospital Regional de Río Grande en Tierra del Fuego; 13 días en el Hospital Bonorino Udaondo de Buenos Aires, y 4 días en el Instituto. Tenía antecedentes de diabetes tipo II de 8 años de evolución, en tratamiento con insulina, y diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática por lo que estaba recibiendo corticoides en dosis decrecientes. Le realizaron ligadura de trompas 5 años atrás y drenaje de un absceso mamario en 1997. El día 7 de junio de 1999, comenzó con astenia, hiporexia, adinamia, febrícula y tos no productiva. Una semana después consultó al Hospital Regional de Río Grande, en Tierra del Fuego, donde le realizaron estudios de laboratorio. Como se encontraron alteraciones en la función hepática se decidió la internación. Tenía bilirrubina de 3.62 mg/dl a predominio indirecta, GPT aumentada 10 veces su valor normal, GOT por 2 veces su valor normal y fosfatasa alcalina de 1732 UI/l. Realizaron serologías que fueron negativas para virus B, virus C e IgM anticítomegalovirus y positivas para Ig G anticítomegalovirus a títulos bajos, y para Ig M antiviral de la hepatitis A. Pensaron que se trataba de una hepatitis A. Como también tenía una imagen anormal en la Rx de tórax, no sabemos la ubicación porque no hay una descripción en la historia clínica, supusieron que tenía una neumonía y la trataron con ampicilina. La evolución no fue buena porque persistió febril. Cambiaron el antibiótico por ceftriaxona y una semana después del ingreso debieron drenar un absceso en la cara lateral de la cadera izquierda. De esa lesión se cultivó un estafilococo sensible a ciprofloxacina por lo que se cambió nuevamente el esquema antibiótico. Durante los 2 meses

de internación, la enferma siempre estuvo febril y en mal estado general. El hematocrito fue disminuyendo hasta llegar a 25% y la bilirrubina aumentó hasta alcanzar valores de 6 mg%. Buscando un foco infeccioso, le realizaron la tomografía que acaba de describir el Dr. Ré, pero al no encontrarlo y por no tener más recursos para seguir estudiándola, decidieron la derivación a un centro de mayor complejidad, con el diagnóstico de hepatopatía de etiología a determinar y síndrome febril prolongado. El 30 de julio piden la derivación e ingresa al Hospital Bonorino Udaondo el 5 de agosto. Contamos con la presencia del Dr. Romero, quién es el médico que la atendió allí y prefiero que sea él quién explique la evolución de la enferma en ese Hospital .

Dr. Gustavo Romero: Agradezco a Uds. por invitarme. Nosotros recibimos una paciente con 2 meses de evolución de una enfermedad colestásica y síndrome febril prolongado. Cuando ingresó, tenía fiebre de hasta 40° C e ictericia, pero sin ascitis, ni encefalopatía. Pensamos que tenía colestasis intra-hepática por las imágenes que traía y por la ecografía que hicimos en el hospital y decidimos realizarle una biopsia hepática. Mientras esperábamos la histología, la enferma empezó progresivamente a disminuir su hematocrito sin hemorragia digestiva aparente y a subir las cifras de urea y creatinina. En la biopsia hepática se encontraron sólo alteraciones inespecíficas, no permitió hacer un diagnóstico. Como la enferma persistía con deterioro del estado general, presentaba anemia que suponíamos de causa hemolítica e insuficiencia renal, pedimos el traslado al Instituto, pensando que se trataba de una enfermedad sistémica que estaba afectando el hígado.

Dr. Gustavo Carro: A lo que comentó el Dr. Romero, quisiera agregar que en la internación del Hospital Bonorino Udaondo le realizaron una punción biopsia de médula ósea, cuyo resultado me parece que puede llegar a tener importancia para la discusión posterior, por lo que quisiera comentarlo. El informe de la biopsia mostró una médula hipocelular con aumento de la progenie blanca, depósito de hierro ausente, cambios megaloblásticos y la presencia de algunas células grandes, mononucleares, de aspecto probablemente inmaduro. Cuando ingresó la paciente al Instituto, el 18 de agosto, estaba en anasarca, oligúrica, ictericia, somnolienta y tenía lesiones purpúricas. Tenía hematocrito de 26%, plaquetas de 6.000 / mm³, GB de 3.400 / mm³, bilirrubina de 8,28 mg% a predominio indirecta y transaminasas normales. Estas enzimas habían sido altas cuando se diagnosticó hepatitis A en Río Grande, pero después bajaron y persistieron en valores siempre normales. Al conocer a la paciente la vimos muy comprometida en su estado general y planteamos varios diagnósticos, que de a poco fuimos descartando de acuer-

do a la evolución clínica y a los estudios complementarios que íbamos realizando. Por tener fiebre, púrpura, trombocitopenia, insuficiencia renal y un cuadro neurológico inespecífico, pensamos inmediatamente en púrpura trombocitopénica trombótica. El frotis en sangre periférico no mostró esquistocitos impidiendo confirmar el diagnóstico. Así fuimos descartando otras enfermedades como las colagenopatías y la crioglobulinemia ya que todos los estudios inmunológicos y las crioglobulinas fueron negativos. Investigamos también la posibilidad de hepatitis autoinmune, leptospirosis y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos pero sin resultados positivos. Los problemas que presentaba la paciente eran: 1) la pancitopenia, 2) la hepatopatía, 3) el infiltrado pulmonar que no sabíamos bien a que podía corresponder, 4) la insuficiencia renal y 5) la posibilidad latente de infección por la fiebre alta y el uso prolongado de antibióticos. En cuanto a la pancitopenia teníamos antecedentes de un diagnóstico de púrpura trombocitopénica idiopática y de una reacción de Coombs positiva. En el Instituto, la reacción de Coombs fue negativa y los anticuerpos antiplaquetarios no se realizaron. Paralelamente, teníamos evidencia de enfermedad hematológica con probable compromiso de la médula ósea a juzgar por la biopsia del Hospital Bonorino Udaondo y por la presencia de adenopatías retroperitoneales e inguinales. Repetimos la punción de médula ósea y extrajimos un ganglio inguinal. El resultado de la biopsia de ganglio no lo conocemos ya que antes de que estuviera listo la paciente falleció y, de común acuerdo con el Servicio de Patología, se decidió no informar su resultado hasta este ateneo. De todas maneras, el diagnóstico de la punción de médula ósea fue el elemento que nos orientó en el enfoque de la enfermedad de esta paciente. El informe de la misma fue el de necrosis de médula ósea. Este es un diagnóstico muy difícil de realizar con de una punción y es por eso que destaco la actuación de los hematólogos en la interpretación de la citología. La última recopilación de casos de necrosis de médula ósea que encontré en la literatura es de 1976 y hasta ese momento, sólo se habían diagnosticado en vida y en todo el mundo, 38 casos. Por supuesto este hallazgo es más común en las autopsias. La dificultad para realizar el diagnóstico radica justamente en que la necrosis no permite reconocer ningún tipo celular y muchos hematólogos si no tienen mucha experiencia, pueden llegar a pensar que son artefactos. Se trata entonces de una entidad muy rara que generalmente se ve en autopsias y cuya etiología, aparentemente, sería el compromiso de la microvasculatura de la médula provocando en forma multifocal áreas de necrosis. En general se ve asociada a leucemias agudas y neoplasias productoras de mucina como los adenocarcinomas de estómago, carcinoma de ovario ó cáncer broncogénico. También se puede asociar a in-

fección, anticuerpos antifosfolípidos, por eso es que se quiso descartar este punto, anemia drepanocítica, coagulación intravascular diseminada, linfomas y endocarditis. Según un estudio se produce solamente en un 0.15% de todas las biopsias de médula ósea que se hacen por cualquier causa¹. Cursa con fiebre en el 38% de los casos, debilidad, sudores nocturnos, hiporexia, astenia, adinamia siendo el único síntoma específico, el dolor óseo. Este se ve en el 85% de los casos. La paciente estaba encefalopática y le dolía todo el cuerpo. Durante la internación no nos dimos cuenta si los dolores eran óseos o no. Pensé que eran mialgias, no se podía ni dar vuelta en la cama por el dolor. También se ve hepatomegalia en el 69% de los casos. Cursa también con anemia, trombocitopenia y los glóbulos blancos pueden ser variables en cantidad. En sangre periférica se describe como típica la presencia de eritrocitos nucleados en el 100% de los pacientes, nosotros no los vimos, leucoeritroblastos en el 85% y equistocitos en el 23%. La fosfatasa alcalina está alta en el 92% de los casos, la LDH en el 100% y la bilirrubina a predominio indirecta en el 42% de los casos. El ácido úrico también está elevado. Prácticamente es el cuadro clínico de esta paciente. El compromiso de la médula ósea es característico, multifocal, y es por eso que en sucesivas biopsias uno puede caer en áreas de necrosis donde no se reconoce nada ó en áreas sanas. A veces son necesarias muchas punciones para poder encontrar la etiología que provoca la necrosis. En la serie que acabo de comentar, en el 100% de las biopsias se llegó al diagnóstico de la causa de la necrosis. Entonces creo que en la biopsia de médula ósea que le realizamos en el Instituto, puede estar el diagnóstico. El resultado de esa biopsia no lo conocemos, ya que se realizó un viernes y la paciente falleció el domingo. La necrosis de médula tiene muy mal pronóstico. La sobrevivencia media es de 22 días con el 30% vivo al mes y el 0% vivo al año. Como la mayor parte de los pacientes tienen neoplasias, esto no es ilógico. La quimioterapia y la radioterapia a veces se han asociado con la producción también de la necrosis de médula ósea. Hay otros autores que dicen que esto es algo mucho más frecuente y también lo asocian a enfermedades crónicas como la colitis ulcerosa, la insuficiencia renal crónica o la tuberculosis. A mí me parece que esta paciente tiene una necrosis de médula ósea, tenemos el diagnóstico de los hematólogos por la punción, y un cuadro clínico y de laboratorio compatible. La discusión esta basada en: ¿Qué fue lo que produjo la necrosis de la médula ósea?. Creo que tiene una enfermedad hematológica que puede ser una leucemia aguda o un linfoma. No conoce-

mos, hasta hoy, el resultado de la biopsia del ganglio. Otro punto que quisiera discutir es la causa de la hepatopatía. Recordemos que tanto en el Hospital Bonorino Udaondo como en Tierra del Fuego la hepatopatía marcó la evolución de la enfermedad y viendo las cosas retrospectivamente, me parece que la hepatopatía nunca fue importante. Digo esto porque los valores de bilirrubina y fosfatasa alcalina se justifican plenamente por la necrosis en médula ósea. Tenemos la biopsia de hígado que no mostró infiltración por una enfermedad hematológica, y además las transaminasas fueron normales. Si el compromiso hepático hubiera sido importante, tener transaminasas normales podría significar necrosis masiva de los hepatocitos. Esto a mi entender no era lo que estaba ocurriendo, ya que al inicio de la internación en el Instituto tuvimos un dosaje de factor V alto, que como es indicador de síntesis hepática, nos sugería que la función sintética del hígado estaba conservada. Por supuesto que tuvo compromiso hepático. Desarrolló hipoalbuminemia, hiperamonemia, pero realmente no parece que haya sido el elemento que marcó el curso de la enfermedad. La posible infiltración por enfermedad hemática que yo planteé, no se observó en la biopsia. Otra posibilidad es que se hayan producido embolias de grasa o de médula ósea en el hígado que se han descripto sobre todo en las necrosis de médula ósea asociada a leucemia linfocítica aguda. Desde el hueso pueden embolizar hacia la circulación sistémica y comprometer riñón, pulmón y sistema nervioso central. En cuanto al infiltrado pulmonar, el Dr. Ré nos explicó que no tenía características específicas, no parecía un infiltrado parenquimatoso provocado por alguna infección, la disposición y la situación eran realmente atípicas y podría deberse a infiltración por la enfermedad hematológica. Posibilidades mucho más alejadas serían la de una neoplasia de pulmón o las embolias de grasa o de médula ósea. En cuanto a la insuficiencia renal, creo que la paciente tuvo una necrosis tubular aguda. Esto lo digo fundamentalmente porque el tamaño renal era grande, tuvo sodio urinario persistentemente elevado y una condición clínica con falla hemodinámica, hipovolemia efectiva secundaria a hipoalbuminemia y a hiperbilirrubinemia que produce vasoconstricción de la arteria renal aferente. Todo esto llevó a hipoperfusión renal y a la necrosis tubular aguda. En cuanto a la posibilidad de una infección me parece que no la tuvo ya que todos los cultivos recibidos fueron negativos.

Dr. José Luis Plana: Dividiré la evolución hematológica en tres etapas. En la primera se hizo el diagnóstico de trombocitopenia en Río Grande cuando comenzó con un cuadro purpúrico. No se realizó en ese momento una punción de médula ósea y se la trató con corticoides con el diagnóstico de una probable púrpura trom-

¹ Kiraly JF, Wheby MS. Bone marrow necrosis. *Am J Med* 1976;60: 361-8

bocitopénica idiopática, normalizándose la cifra plaquetaria. Continuó con corticoides hasta el mes anterior a su internación en el Hospital Bonorino Udaondo. Si se hubiera hecho la punción de médula ósea en ese momento, hubiéramos podido precisar el diagnóstico de esta púrpura trombocitopénica y tal vez plantearlo como secundaria a un síndrome linfoproliferativo. La segunda etapa que es la que contaron los Drs. Carro y Romero comienza cuando la paciente es derivada a ese hospital con un cuadro de colestasis y una anemia progresiva. Al llegar al Hospital Bonorino Udaondo, presentaba un hematocrito de 25% con plaquetas normales. Tenía hepatomegalia, esplenomegalia moderada de 15 cm. y el hallazgo en la tomografía de adenopatías de entre 1 y 2 cm lateroaórticas izquierdas y en la región pelviana. Allí se realizó una punción aspiración de médula ósea informada como hipocelular, con hierro ausente y con algunas células mononucleares atípicas grandes. También se realizó una biopsia pero sobre esto voy a hablar más adelante, porque fue un dato que pudimos revisar después del fallecimiento. La tercera etapa corresponde a la internación en el Instituto. Al ingreso se realizó una punción de médula ósea siendo el hallazgo más importante la presencia de un material eosinofílico, que cubría totalmente el campo microscópico y en medio de ese material amorfo, fantasmas celulares o células con bordes muy mal definidos, con núcleos picnóticos y algunas células reconocibles: megacariocitos aislados y alguna célula hematopoyética aislada. Con esta médula hicimos el diagnóstico de una probable necrosis de médula ósea, sin poder identificar la causa. Por esto al día siguiente realizamos una biopsia en cresta ilíaca y la impronta, ya que la biopsia, como ya se comentó no se informó, arrojó el mismo resultado. Nos planteamos en ese momento la posibilidad de algún carcinoma metastásico que pudiera llevar a esta necrosis de médula, sobre todo de tubo digestivo, pulmón, nasofaringe o alguna enfermedad mieloproliferativa que comprometera extensamente la médula ósea. Se comentó ya que éste es un diagnóstico raro de realizar en vida. Se ha descrito en series de autopsias la presencia de necrosis de médula ósea con una frecuencia de entre un 10 a un 20%. Hay que destacar que una cosa son las necrosis parcelares que se encuentran en las autopsias y otra es la necrosis de médula ósea extensa, como tiene esta paciente, que es realmente un hecho muy poco frecuente. No pudimos llegar al diagnóstico etiológico en vida porque la paciente falleció 4 días después de su ingreso al Instituto. Esta semana recibimos la impronta de la médula ósea realizada en el Hospital Bonorino Udaondo por el Dr. Castro Rios. Es una médula ósea hiper celular, a diferencia del aspirado que fue informado con discreto aumento de plasmocitos; pero lo que nos llama la atención es la presencia de aproximadamente un 10% de células mononucleares, muy grandes con nucleolos vi-

sibles con abundante citoplasma basófilo y muchas de ellas con vacuolización citoplasmática. No nos parece que esto sea la imagen de metastásis de un carcinoma, sino nos impresionó como células muy inmaduras de origen hemático, que podrían corresponder a blastos de origen plasmocitario ó linfoide. Es poco lo que podemos decir. Algunas células contienen gránulos y eso tal vez nos llevó a pensar que pudiera haber habido una transformación a leucemia mieloblástica aguda. También es sabido que las leucemias linfoblásticas y algunos tipos de linfomas pueden contener gránulos y éstos enmascarar el cuadro. La presencia de vacuolización en estas células y sobre todo el tipo del cuadro clínico, que una semana antes cursaba en una médula ósea hiper celular y una semana después, en el Instituto, con dos focos distintos de una extensa necrosis, nos hace suponer una enfermedad de crecimiento muy rápido. Pensamos que pudiera tratarse de un linfoma o una leucemia. Como en ningún momento encontramos elementos inmaduros en sangre periférica, no podemos hablar de leucemia. Tampoco encontramos lo que buscamos reiteradas veces, el típico cuadro leucoeritroblástico descrito en la necrosis de médula ósea. Así que el frotis periférico no nos ayudó en este sentido. Por la presencia de fiebre diaria matinal, la respuesta al naproxeno y la tomografía con adenopatías abdominales y pelvianas, pensamos que lo más probable es que estemos en presencia de un linfoma. Podría tratarse de un linfoma de células grandes por las características citológicas de la impronta que observamos. Muchas de estas células que son atípicas, parecen de tipo anaplásico. No sé si podría corresponder a un linfoma no Hodgkin de tipo anaplásico o simplemente a un linfoma no Hodgkin de células grandes. Con respecto a las alteraciones de coagulación, la paciente ingresó con un tiempo de Quick bajo y un KPTT cercano a lo normal que fue cayendo durante los días de su internación en el instituto, lo que significa un deterioro de la síntesis hepática. Creo que es muy probable que encontremos embolias grasas o embolias de médula ósea en algunos territorios como el pulmonar, explicándose así la imagen de la tomografía. También podemos encontrar infiltración, si esto era realmente un linfoma y lo mismo en el hígado.

Dr. Juan B. Palmitano: La paciente tenía dos ó tres meses de evolución de una hepatopatía, diabetes, fiebre, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia con ascitis, ictericia y colestasis. El problema era saber si tenía una enfermedad primaria del hígado o si el compromiso hepático era secundario a una enfermedad sistémica. El caso, retrospectivamente, parece más fácil. Uno puede decir que se trataba de una colestasis intrahepática porque los métodos de diagnóstico descartaban que tuviera algún tipo de obstrucción y por los datos de laboratorio con bilirrubina, fosfatasa alcalina y gamma GT eleva-

das. Tenía transaminasas normales, gamma GT elevada, pero muchísimo más elevada la fosfatasa alcalina, desproporcionadamente elevada con respecto a la gamma GT. Probablemente la diferencia esté dada por infiltración o compromiso óseo que permitió el mayor ascenso de la fosfatasa alcalina. No queda muy clara cuál es la causa de la colestasis intrahepática. La lista de las causas es larga y no vale la pena mencionarlas a todas. Entre las más frecuentes encontramos a las hepatitis virales, que pueden provocar hepatitis colestásicas prolongadas. El único dato que tenemos para considerar una hepatitis viral es una IgM anti A positiva pero, al ser un valor aislado, pierde relevancia. Otra causa frecuente es la colestasis por drogas pero, en este caso, se puede descartar fácilmente. Otras causas, menos frecuentes, son las enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis y la tuberculosis, que no se confirmaron y los síndromes mielo y linfoproliferativos que por todos los datos que ya fueron comentados me parece que podrían ser la causa de la hepatopatía. En cuanto al compromiso del hígado, el diagnóstico más probable es el de linfoma, ya que son los que justamente comprometen más los espacios portales y no los sinusoides. Son los que se asocian a colestasis, aunque la causa más frecuente es el compromiso ganglionar del hilio hepático. Ocurre colestasis por infiltración del hígado, de tipo difusa o nodular. Está publicado, y tuve la oportunidad de ver un paciente con enfermedad de Hodgkin con colestasis idiopática, en la que no se encuentra infiltrado portal y remite una vez que se hace el tratamiento para el linfoma. Se asocia más a Hodgkin que a otro tipo de linfoma. Para resumir creo que por la hepatomegalia, es muy probable que sea por infiltración de los espacios portales y que se trate de un linfoma que no sólo haya sido causa de la colestasis sino también de la hipertensión portal manifestada por esplenomegalia y ascitis sin otra causa para explicarlas.

Dr. Gustavo Romero: Cuando derivamos a la enferma, nuestra idea era que probablemente tuviera un linfoma por su presentación clínica con síndrome febril prolongado, ictericia, hepatoesplenomegalia, la presencia de las adenopatías en la tomografía y la respuesta al naproxeno. Tenía colestasis. El aumento de fosfatasa alcalina no sólo era por necrosis ósea, la gamma GT estaba elevada y la hiperbilirrubinemia siempre fue mixta, nunca fue completamente indirecta. Para determinar la causa de la colestasis realizamos la biopsia. Fue guiada por ecografía. Resultó pequeña, con un solo espacio portal, lo cual hace muy difícil encontrar la infiltración. La hepatomegalia y la ascitis con gradiente de albúmina superior a 1,1 hace pensar que tuviera hipertensión portal por infiltración. Otra causa que consideramos era que podía tener una colestasis de las llamadas idiopáticas que, aparentemente, son por ductopenia y se pueden

ver en el Hodgkin. Hemos tenido algunos casos sin infiltración hepática. El resto de los diagnósticos planteados, apenas ingresó, era la posibilidad de enfermedad de Weil, pero la evolución de la enferma no coincidió con ese diagnóstico. Otras hepatopatías granulomatosas no pudimos confirmarlas por biopsia tanto de médula ósea como de hígado. Así que nosotros pensábamos que la enfermedad era principalmente hematológica, que el hígado participaba de esta enfermedad sistémica y ese fue el motivo de la derivación.

Dr. Andrés Sandor: ¿Qué causas infecciosas debemos descartar en esta paciente con síndrome febril prolongado, hepatopatía y colestasis?. Recordemos que era diabética y había recibido corticoides por lo que tenía probablemente un déficit en la capacidad fagocítica de los neutrófilos. Dentro de las enfermedades bacterianas, son frecuentes la infección por gérmenes piógenos como el estreptococo, el estafilococo, las enterobacterias y las pseudomonas. Por la presentación con síndrome febril prolongado y colestasis siempre hay que pensar en abscesos hepáticos y colangitis. Tenía cultivos negativos, recibió antibióticos y la evolución fue prolongada por lo que se pueden descartar estas causas. Otra posibilidad del síndrome febril prolongado bacteriano a descartar son las infecciones por salmonella. La falta de respuesta clínica al tratamiento con antibióticos adecuados y los cultivos negativos, no confirmaron este diagnóstico. También se pensó en tuberculosis miliar; el 15% de las tuberculosis miliares se presentan como síndrome febril prolongado y hasta el 40% tiene compromiso hematológico; pueden dar pancitopenia. Los resultados de la punción de médula ósea y la biopsia hepática alejaban esta posibilidad. Entre las infecciones bacterianas asociadas a diabetes y corticoides que pueden afectar al hígado podemos nombrar a la nocardosis y la brucelosis, pero no parece ser este el caso. Entre las causas virales, el citomegalovirus, el Epstein-Barr, el herpes simple y el varicela zoster, pueden producir síndrome febril prolongado con daño hepático pero en general dan hepatitis sin tanta colestasis. Esta paciente tenía IgM positiva para hepatitis A que puede producir en raros casos, hepatitis colestásica después de 12 semanas del cuadro de hepatitis A. En general tienen una evolución benigna, por lo que también descartamos esta causa. La infección por parvovirus B19 puede producir síndrome febril prolongado y necrosis medular, como tenía esta enferma, aunque en general afecta pacientes con anemias hemolíticas. Estos cuadros son de evolución más corta, no tienen tanta colestasis como esta paciente, pero aun así, no se puede descartar una infección por estos virus. La serología para H.I.V. era negativa. A pesar de estar predispuesta a tener infecciones micóticas por ser diabética y haber recibido corticoides sólo tuvo un

urocultivo positivo para *Candida* en su etapa final. Los hemocultivos y todos los otros cultivos fueron negativos; las micosis no parecen ser tampoco la causa de su cuadro clínico. Como tuvo una evolución prolongada, los cultivos fueron siempre negativos, recibió diferentes esquemas de antibióticos que incluyeron cefalosporinas, aminoglucósidos, vancomicina, y hasta fluconazol en la última etapa de la vida, pensamos que la enfermedad principal no fue infecciosa.

Dra. Delma Verón: Esta paciente tenía una anomalía congénita diagnosticada por la tomografía, un riñón izquierdo ectópico y uno derecho normal. El izquierdo esta ectópico y rotado, pero, a juzgar por la eliminación del medio de contraste no había obstrucción. Tenía antecedentes de diabetes de 8 años de evolución y la función renal, antes de este cuadro agudo de dos meses de evolución, era normal. No tenía proteinuria hipertensión arterial, ni retinopatía como para diagnosticar nefropatía diabética. Cuando la conocimos ya tenía insuficiencia renal que seguramente era aguda por el tamaño renal. En realidad no se puede con esto determinar si era aguda o crónica porque en la diabetes el tamaño renal suele estar conservado o agrandado, inclusive en los pacientes en diálisis. Cuando llegó al Instituto tenía aumento de urea y creatinina y había recibido medio de contraste para la tomografía. Si bien tenía deterioro de la función renal antes de recibirlo, esto también es causa de insuficiencia renal aguda, sobre todo por los antecedentes de diabetes e ictericia. Estaba en anasarca, tenía hiponatremia con sodio corporal total elevado, y sodio y cloro urinarios elevados. Como había recibido diuréticos, éste no nos sirve para diagnosticar la causa de la insuficiencia renal aguda, es decir si era pre-renal o renal. Nos planteamos también el diagnóstico de síndrome hepatorenal, que se asocia a enfermedad hepática grave como una cirrosis avanzada o necrosis hepática masiva, pero no se confirmó. Nosotros pensamos que tenía una insuficiencia renal aguda y que había múltiples factores para causarla, entre ellos la ictericia, los efectos tóxicos del contraste y el factor hemodinámico. Este último provocó disminución del flujo renal, con preservación o no del filtrado glomerular debido a la presencia de sustancias vasoconstrictoras como puede ser en sistema renina angiotensina, la estimulación simpática y las endotelinas, y también daño tubular proximal con alteraciones de los transportadores sodio y glucosa. En síntesis, pensamos que tuvo una insuficiencia renal aguda, que en la última etapa desarrolló una necrosis tubular aguda, fundamentalmente en el último día que aumentó en forma muy importante los valores de urea y creatinina. Creo que llegamos tarde con la diálisis, porque demoramos muchísimo en colocarle el catéter, ya que no podíamos hacerlo por punción, había que hacerlo por disección y hubo que canalizar la arteria femoral.

Comenzamos la diálisis con la paciente hemodinámicamente inestable presentando fibrilación ventricular a las dos horas de iniciado el tratamiento. Tal vez tendríamos que haber empezado a hemofiltrarla, uno o dos días antes ya que era muy difícil corregir la hiponatremia y hacerle balances negativos a pesar de que la diuresis se mantenía.

Dr. Samuel Finkielman: Se trasladó desde el Instituto de Gastroenterología al nuestro, pero la biopsia de hueso con médula ósea pasó primero por Anatomía Patológica del Hospital E. Tornú, laboratorio relacionado con el Instituto. Lo cierto es que la patóloga que la recibió en consulta, la Dra. Stella M. Díaz, miró la biopsia y muy alarmada llamó a Anatomía Patológica y le pidió a nuestro jefe de Anatomía Patológica que fuera a mirarla. Me parece que en la biopsia se mencionaba la necrosis de médula ósea ó que ella advirtió la necrosis de médula ósea. A lo cual, nuestro jefe de anatomía patológica, sin mayor emoción, le dijo que ya las vería, pero a mí me quedó la curiosidad, también al jefe de Anatomía Patológica, se trataba de algo fuera de lo común. Entonces, por iniciativa propia, fui a terapia intensiva adonde había llegado la paciente, que apenas estuvo internada menos de cuatro días en el Instituto. Sabía que tenía necrosis de médula ósea y en terapia intensiva estaban intentando canalizarla con muchos problemas. Cuatro residentes vestidos de cirujanos intentaban colocarle un catéter en alguna vena y sostenían que la enferma tenía trombosis venosas. Les pregunté por qué no le colocan un catéter en el cuello, tenía cuello de esfinge, el aspecto de la paciente acostada en la cama, ictericia, era el de un síndrome de la vena cava superior. Por supuesto, uno hace consideraciones diagnósticas con los elementos que tiene. Yo no tenía ningún otro elemento de juicio, no había visto la historia, ni siquiera sabía que venía de Río Grande, que es un sitio que está en el fin del mundo. Ustedes se acuerdan de una novela de Julio Verne que se llama «El faro del fin del mundo», está cerca, en la Isla de los Estados. Y ella es de Río Grande, entonces ¿Qué puede tener alguien que tiene un síndrome de la vena cava superior? Pues un cáncer de pulmón o un linfoma. Por supuesto, después vinieron más datos. Alguien pensó que podía tener una leptospirosis icterohemorrágica, una enfermedad de Weil. Claro, me sobraba la intensidad de la ictericia para la enfermedad de Weil, aunque los enfermos con enfermedad de Weil tienen ictericia, nunca la tienen en ese grado y que en la enfermedad de Weil haya necrosis de la médula ósea, es una cosa que parece extraordinaria. En las listas que he visto de etiologías de necrosis de médula ósea no figura. Cuando se lee la historia si se pretende atribuirle a una enfermedad parasitaria la más parecida sería el kala-azar, pero en el fin del mundo no hay kala-azar que es una enfermedad tropical. Había

otras cosas para tener en cuenta. El problema era la hepatitis y la diabetes. Cuando un enfermo viene de lejos y trae dos historias distintas y no se entiende claramente lo que dicen porque hay que desentrañar la escritura, se tiene una sensación desagradable y se toman los elementos más salientes y con ellos se arma un diagnóstico, entre las cosas que me pareció que presentaba me impresionaron las adenopatías abdominales, algo que parecía un síndrome mediastinal por la trombosis de la vena cava superior y pruebas para hepatitis negativas con antígeno IgM para hepatitis A, en una enferma de 43 años. Creo que cuando se muere un paciente, las cosas son serias y padece una sola enfermedad. Una idea, con una médula ósea rica y luego la pancitopenia es que tenía una displasia de médula ósea que, en algunos casos, puede llegar a la necrosis. Sobre todo porque es una médula ósea muy proliferada que puede comprometer la circulación medular. Me parecía que ese podía ser el diagnóstico. Sin embargo resultó que había tenido plaquetopenia, que se le había diagnosticado una púrpura trombocitopénica idiopática, que la pancitopenia no era tal, porque, si alguna vez tuvo, recuperó las plaquetas. Así que pondría los ganglios en primer plano y pensaría en un linfoma, un linfoma no Hodgkin de alto grado de malignidad. Pero, cuando es imposible interrogar al enfermo, porque está en mal estado y al entrar en terapia intensiva; el problema no es el interrogatorio, sino canalizar una vena, siempre uno termina equivocándose en el diagnóstico. ¿Cómo se hace para tener el diagnóstico de esta clase de enfermos? De alguna manera hay que hablar con el paciente y no valerse de historias precarias repetidas, ni de visiones parciales del paciente. Creo que todos hemos expresado una visión parcial o unilateral de esta paciente, porque la hemos visto sólo cuatro días y dependemos de las observaciones ajenas.

Discusión anatómica

Dra Clarisa L. Alvarez: El diagnóstico de la enfermedad se pudo realizar en las biopsias que se hicieron poco antes de la muerte de la paciente. De común acuerdo con los que la trataron se postergó el informe hasta este ateneo. La biopsia de ganglio inguinal muestra un reemplazo de la arquitectura por una proliferación linfoide neoplásica con fibrosis reticulínica, escasos linfocitos, abundantes células mononucleares atípicas de aspecto sarcomatoso y células de Reed-Sternberg -que fueron positivas para CD 30 y CD 15 algunos leucocitos, eosinófilos y plasmocitos (Fig. 1-2). Se trata de una enfermedad de Hodgkin, tipo depleción linfocitaria, que es una presentación poco frecuente. Dentro de este tipo hay dos variantes, fibrosis difusa y reticular cuando se observan abundantes células de aspecto sternbergoide atípicas, como en este caso.

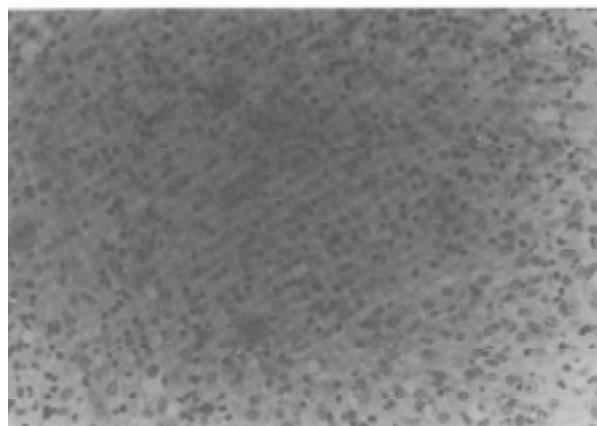


Fig. 1.- Ganglio linfático. H. E.

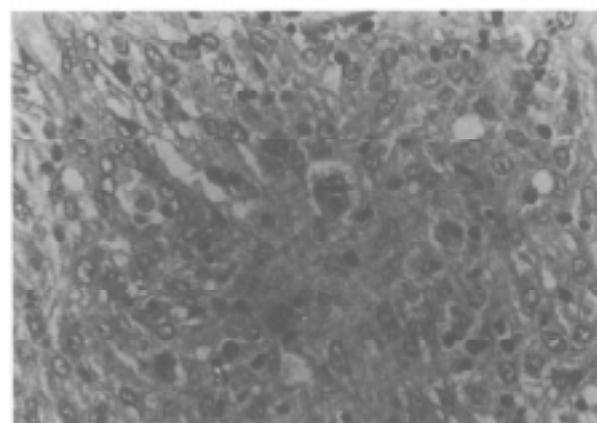


Fig. 2.- Idem, mayor aumento. H. E.

En la descripción original de Lukes y colaboradores, en 1973, se estudiaron 13 casos y se les caracterizó como una entidad clinicopatológica, de curso rápido, fatal, con pancitopenia, linfocitopenia, y anormalidades de la función hepática; generalmente sin adenopatías periféricas². La distribución de la enfermedad es preferentemente subdiafragmática con compromiso de hígado, bazo, ganglios retroperitoneales y médula ósea.

En la autopsia se vieron ganglios supra e infradiafragmáticos aumentados de tamaño, pero el mayor conglomerado era retroperitoneal, de 3 cm de lado. El bazo pesaba 400 g y presentaba múltiples nódulos blanquecinos de 1 a 5 mm de diámetro. Histológicamente había infiltración difusa de la pulpa blanca que se extendía a la pulpa roja con fibrosis arremolinada y numerosas células atípicas, «sarcomatosas» (Fig. 3). El hígado pesaba

² Neiman RD, Rosen PJ, Lukes RJ. Lymphocyte Depletion in Hodgkin's Disease. A Clinicopathological entity. *N Engl J Med.* 1973;288:751-4

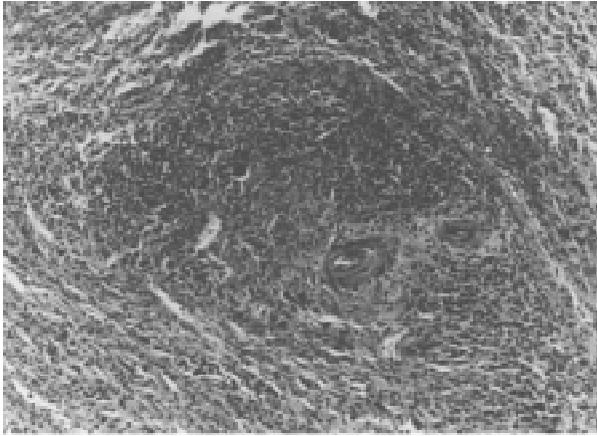


Fig. 3.- Bazo. H. E.

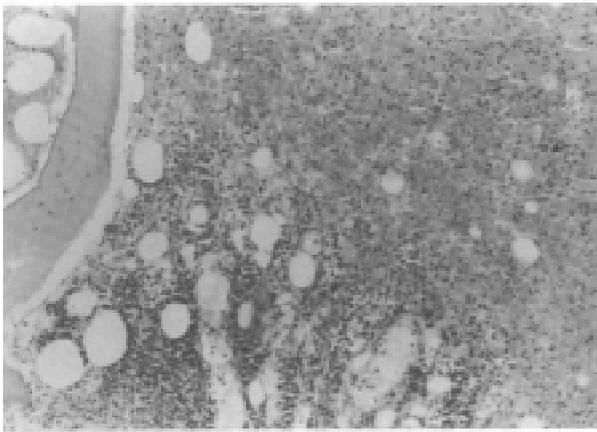


Fig. 4.- Hueso con médula ósea. H. E.

2700 g y presentaba infiltración portal predominantemente por el linfoma. Todas las muestras de médula ósea que revisamos, tanto la biopsia del hueso ilíaco como la vértebra que se sacó en la autopsia mostró infiltración por enfermedad de Hodgkin. Además presentaba extensas áreas de necrosis que dificultaban el diagnóstico de linfoma (Fig. 4). El Dr. Barcat me parece que quiere decir algo.

Dr. Juan Antonio Barcat: Sí, una corta intervención. Primero vimos, un viernes, con la Dra. Díaz, la biopsia de hueso (Jamshidi) realizada en el Bonorino Udaondo; antes de ver la que se hizo aquí y la biopsia de ganglio inguinal, esas fueron hechas el sábado. Era anormal, muy celular y de aspecto heterogéneo, tenía espacios medulares con necrosis, otros con fibrosis laxa,

reticulínica y se veían elementos hematopoyéticos de ubicación irregular, de aspecto displásico y células reticulares o histiocitos atípicos, no encontramos células de Reed-Sternberg convincentes. Pensamos que podía tratarse de una displasia grave con fibrosis y necrosis y hasta en enfermedad de Hodgkin, pero no nos atrevimos a afirmarlo, faltaban células de Reed-Sternberg convincentes. Si la enfermedad de Hodgkin está probada con biopsia de ganglio linfático y, luego, en la médula ósea no se encuentran células de Reed-Sternberg típicas o sus variantes mononucleares, las otras características (fibrosis, necrosis, etc.) son fuertemente sugestivas o sospechosas de compromiso medular³. En este caso el ganglio vino después de la médula. Lo que sí sostuve fue que la enfermedad principal no era hepática sino de los órganos hematopoyéticos. Con la biopsia del ganglio se afirmó el diagnóstico de enfermedad de Hodgkin.

Dra. Clarisa L. Alvarez: Continúo entonces. Los riñones pesaban 400g cada uno, eran grandes con signos de necrosis tubular aguda, el riñón izquierdo era ectópico y el úreter nacía hacia delante. Tenía además lesiones de microangiopatía diabética con hialinosis de la arteriola aferente y eferente. En los pulmones se observó daño alveolar difuso y un infarto hemorrágico en el lóbulo superior derecho con trombosis de una rama de arteria pulmonar. En el páncreas se hallaron áreas de necrosis, una pancreatitis focal terminal. El diagnóstico anatómico es entonces:

Diagnóstico Anatómico (A 3186)

1) *Enfermedad de Hodgkin, tipo depleción linfocitaria (variante reticular)*

Infiltración de ganglios linfáticos supra e infradiaphragmáticos, hígado (2700g), bazo (400g), y médula ósea.

Necrosis tubular aguda (400g). Tromboembolismo pulmonar. Infarto de pulmón en lóbulo superior derecho. Daño alveolar difuso. Pancreatitis focal, terminal.

2) *Microangiopatía renal diabética.*

³ Brunning RD, McKenna RW. Tumors of the bone marrow. Washington DC: AFIP, 1993, p 370