

NEUTROPENIA CICLICA, HIPERTIROIDISMO, POSIBLE LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO, DIARREA E ILEO

G.M., HC 49279, sexo femenino, 51 años. Última internación: fecha de ingreso 02/04/01; fecha de fallecimiento: 08/05/01. Autopsia N° 3233.

Desde 1976, cuando tenía 26 años, hasta 1985 se internó en diversas oportunidades por fiebre y leucopenia con diagnósticos de infecciones por *E. coli*, *S. aureus* y *C. albicans*.

En abril de 1992 se le diagnosticó lupus eritematoso observándose eritema malar, polialtralgias, leucopenia, FAN, antiDNA, látex AR positivos e hipocomplementemia; inicia entonces tratamiento con 60 mg/día de prednisona. Relataba una prolongada historia de alcoholismo, tabaquismo de 5 cigarrillos diarios por 30 años con criterios de bronquitis crónica, disnea de clase funcional II, obesidad e hipertrigliceridemia.

Se internó varias veces por reactivación del lupus hasta que en noviembre de 1993 comenzó a tratarse con ciclofosfamida por síndrome nefrótico. En febrero de 1994 presentó púrpura palpable, artralgias, mialgias y hepatomegalia dolorosa; la impresión diagnóstica fue que padecía vasculitis por lo que se inició tratamiento con bolos de metilprednisona y ciclofosfamida completando 15 aplicaciones. En octubre de 1994 se le diagnosticó enfermedad de Graves; la TSH era de 0,15 mU/ml, T₃ 40mg/dl, T₄ 133 mg/dl. Una ecografía de cuello mostró una tiroides con múltiples nódulos sólidos. El centellograma de cuello con I¹³¹ reveló captación normal; se indica tratamiento con betabloqueantes y I¹³¹. En julio de 1996, ante el deterioro de la función renal, se realizó una punción y biopsia renal que reveló una glomerulonefritis rápidamente evolutiva avanzada. El laboratorio demostró urea 1.39, creatinina 3.38, clearance de creatinina 13ml/min, proteinuria 4.68g/día. Se inició diálisis peritoneal continua ambulatoria que se complicó con peritonitis, eventraciones y episodios de sobrecarga de volumen por insuficiente diálisis. En noviembre de 1996 presentó dos episodios de hipocalcemia sintomática. Dos años después consulta por celulitis de pierna izquierda que requiere drenaje quirúrgico. En mayo del 2000 se reinternó por disnea con ortopnea y edema generalizado, parestias peribucales, manos y pies. La calcemia era 5.7 mg/dl, el fósforo 6.9, urea 1.55, creatinina 10.17, hematocrito 26%, glóbulos blancos 8000, eritrosedimentación 145, Na 136, K 3.6, proteínas totales 6.9 y albúmina 2.9g/l. Había aparecido una úlcera en la pierna derecha y se auscultaron ruidos. Se interpreta que se trata de una sobrecarga de volumen relacionada con la diálisis peritoneal por lo que se le coloca un catéter intravenoso de doble lumen y se inicia hemodiálisis. Persistía hipocalcemia con parestias y QT prolongado, se aporta calcio en la diálisis y por vía oral. El laboratorio mostraba TSH 140mU/ml, T₄ libre 0.1mg/dl, T₃ 40 y T₄ 1.6 mg/dl; se trata el hipotiroidismo con levotiroxina 50mg/día. Presentaba anemia –hematocrito 24%, ferremia 30, TBC

182, saturación 16% y reticulocitos 2.6%– que se consideró propia de los procesos crónicos. Presentaba artralgias sin flogosis: anti-DNA 392, FAN positivo, látex 1/640, IgG positivo moderado. Se trató con dexametasona, 20mg/día. El nivel de parathormona era 585 pg/ml. Se colocó un catéter permanente y prosiguió con hemodiálisis, 3 veces por semana. Dada de alta se reinternó en diciembre del 2000 para retirar el catéter de Tenkhoff y efectuar una eventroplastia. La ecografía previa había mostrado una vesícula biliar de paredes engrosadas y microlitiasis múltiple con una pequeña cantidad de líquido libre en la cavidad peritoneal; adherencias flanco derecho, colección líquida pericatéter. Una fibroscopia colónica hasta 90 cm del margen anal reveló múltiples parches congestivos, algunos con lecho erosionado. La biopsia no mostró lesiones significativas. Su última internación fue el 2 de abril de 2001 por fiebre y confusión mental. Había comenzado dos semanas antes con debilidad, mareos y alteración del estado general, presentó diarrea sin moco, pus ni sangre, incontinencia esfinteriana y prostración. Un mes antes apareció una úlcera necrótica en pierna derecha y una nueva lesión en pierna izquierda, donde había sufrido un traumatismo con un hematoma drenado en el Hospital de Clínicas. Durante una diálisis se observó desorientación y lenguaje incoherente. No presentaba signos de foco o meníngeos y la temperatura era de 38°C. Al examen físico la presión arterial fue 75/40 mmHg y la frecuencia cardíaca 116. Se observaron lesiones ulceradas en región pretibial derecha con fondo necrótico. Se auscultó un soplo sistólico 2/6 en foco aórtico, pulsos periféricos presentes y simétricos, ingurgitación yugular con colapso inspiratorio, abdomen distendido y algo tenso, depresible e indoloro. No se palpó agrandamiento visceral, ruidos hidroaéreos presentes y el Glasgow era 14-15/15 con respuestas incoherentes por momentos. No se advirtieron signos neurológicos motores ni meníngeos. El fondo de ojo no pudo observarse, por cataratas y anisocoria un ojo había sido intervenido. La Rx de tórax mostraba hilos congestivos, infiltrados en base derecha con bloqueo del seno costofrénico. El ECG era normal, frecuencia 115, eje 30°, P 0.08, PR 0.12, QRS 0.08. El hematocrito era de 19%, glóbulos blancos 16 500, glucosa 0.85, urea 0.34, Na 143, Cl 104, K 2.9; los gases con FIO₂ 0.21, PO₂ 48, PCO₂ 34 mmHg, pH 7.52, CO₂H-28mEq/l, saturación 86%, reserva alcalina 11; frotis de materia fecal negativo. Se efectuó una punción lumbar: el LCR era turbio, hemorrágico, proteínas 3.2 g/l, glucosa 0.68 g/l para una glucemia de 0.64; se contaron 6720 células (mm³). La TAC de cerebro reveló dilatación severa de ventrículos con atrofia cortical que podía sugerir hidrocefalia normotensiva. Se obtuvieron muestras para hemocultivos, retrocultivo del catéter, coprocultivo, hisopado de las lesiones de la pierna y se inició tratamiento antibiótico con vancomicina y ceftazidina y curaciones de las lesiones cutáneas. Al día siguiente el Glasgow era 15/15, estaba orientada en tiempo y espacio y se acentuó la distensión abdominal con aparición de dolor a la palpación superficial y profunda; se auscultaban ruidos hidroaéreos. Tres hemocultivos (de tres) mostraron crecimiento de cocos gram negativos. El hematocrito era de 12%. Una Rx de abdomen

mostraba niveles hidroaéreos en intestino delgado. Se intentó una fibrocolonoscopia que resultó fallida por presencia de materia fecal. Se interpretó el cuadro como un megacolon tóxico secundario a loperamida –que habría recibido antes de la internación– o una peritonitis plástica debida a las complicaciones de la diálisis peritoneal. Se intentó entonces un nuevo esquema antibiótico con tazobactam y metronidazol orales. Una semana después parecía haber mejorado de la distensión abdominal. Los cultivos habían desarrollado una *Pseudomona aeruginosa* sensible al tazobactam y la ciprofloxacina y en el coprocultivo apareció flora normal. Se comenzó a medicar con ciprofloxacina endovenosa y se retiró la sonda nasogástrica tolerando la alimentación oral. Diez días después –día 18 desde la internación– se intentó nuevamente una fibrocolonoscopia; salen abundantes gases y desde los 30cm el colon aparece ocupado por materia fecal. Se agregó el procinético mesopride sin mejoría. Presentada a ateneo se indicó tratarla con Barex^a-solución de bicarbonato de sodio, cloruro de potasio y cloruro de sodio, utilizada por vía oral para la preparación de estudios de colon– evacuó y disminuyó la distensión abdominal pero el cuadro persistió. Tres días después se realizó una prueba con prostigmin sin respuesta evacuadora. Como persistiera la distensión abdominal se coloca una sonda nasogástrica. Llevaba un mes de internación; un eco-doppler de miembros inferiores, no mostró lesiones vasculares. Se infirió que las úlceras eran de causa neuropática. Se continuaron las curas locales. El 8 de mayo de 2001 persistía una distensión abdominal moderada. La sonda nasogástrica producía un débito de 50 a 80 ml/día. Presentó hipotensión grave y falleció.

Discusión clínica

Dr. Alejandro Grinberg: Esta paciente tenía 51 años cuando falleció. Desde 1976, cuando tenía 26 años, hasta 1985 tuvo múltiples internaciones por leucopenia que fue diagnosticada como neutropenia cíclica. Además en esa época desarrolló episodios de sepsis por *E. coli*, *S. aureus* y *Candida*. En 1992 se diagnosticó lupus eritematoso sistémico y en ese momento se supuso que la neutropenia cíclica se asociaba a esta entidad. Inició tratamiento con prednisona pero igualmente tuvo múltiples internaciones por reactivación lúpica. En noviembre de 1993 desarrolló síndrome nefrótico y en febrero de 1994 tuvo un nuevo episodio de reactivación lúpica por lo que inició bolos de metilprednisolona y completó 15 bolos, en forma mensual, de ciclofosfamida. Ese mismo año se diagnosticó hipertiroidismo, otra enfermedad autoinmune, ya que tenía anticuerpos anti-fracción microsomal positivos. La ecografía de tiroides demostró un bocio multinodular. Se indicó yodo radioactivo, quedando hipotiroidea aproximadamente al año, por lo que se indicó levotiroxina. Si bien inicialmente se estabilizó desde el punto de vista renal, en julio de 1996 tenía una creatinina de 3,38 mg y se decidió hacer una biopsia renal. El diagnóstico fue de glomerulonefritis crónica, avanzada, por lo que inició diálisis peritoneal. Retrospectivamente creo que no era una buena paciente para este procedimiento ya que tuvo múltiples peritonitis y eventración abdominal. Además hacía episodios de sobrecarga de volumen

por mal manejo de la diálisis. Tenía antecedentes de etilismo y de depresión, fumaba y cumplía criterios de bronquitis crónica. No cumplía con la medicación y en noviembre de 1996 se diagnosticó hiperparatiroidismo secundario con dos episodios de hipocalcemia sintomática. No tengo muy claro por qué hacía estos episodios de hipocalcemia tan severa, con signos de Trosseau y Chvostek positivos y prolongación del QT en el electrocardiograma. Documentamos hipomagnesemia que podría justificarla, pero de nuevo, tampoco sabemos por qué tenía hipomagnesemia. La osteodistrofia renal se agravó con el tiempo, inclusive en los últimos años la paciente caminaba con bastón. Los valores de paratohormona eran mayores de 500 U/l. A esto hay que sumarle la osteopatía por corticoides que seguramente también padecía. Además se olvidaba de tomar la levotiroxina, tenía claros signos de hipotiroidismo y llegó a tener valores de 140 U de tirotrófina. En abril de 1998 tuvo una celulitis del miembro inferior izquierdo secundaria a un traumatismo, que requirió drenaje quirúrgico. En mayo del 2000 suspendió la diálisis peritoneal, cumpliendo cuatro años de dicho procedimiento. Inició hemodiálisis, la cual tampoco estuvo exenta de complicaciones. En diciembre del 2000 se realizó una eventoplastia y se extrajo el catéter de diálisis peritoneal. A partir de ahí y considerando los cuadros de peritonitis bacterianas previos, tuvo múltiples episodios de suboclusión intestinal. Seguramente tenía una peritonitis plástica por sus antecedentes. Recibió distintos tratamientos, todos médicos, de los cuales se recuperaba en forma parcial. En algún momento se discutió en ateneo, estuvo muy cerca de operarse. La última internación se debió a un cuadro séptico que la llevó a la muerte. Se documentó una *Pseudomona aeruginosa* en los hemocultivos y el foco primario de infección fue el abdominal o el pulmonar, infección de origen intrahospitalario. Si bien recibió antibióticos adecuados, debido a la pésima condición en la que se encontraba, se decidió no tomar conductas invasivas y la paciente falleció. En algún momento pensé en la posibilidad de isquemia intestinal, debido al cuadro abdominal, ya que en los últimos días hubo caída del hematocrito que llegó a 12%. En definitiva, se trató de una paciente lúpica, que desarrolló insuficiencia renal crónica que requirió diálisis y que tenía un pésimo control de su enfermedad. Desarrolló múltiples complicaciones como osteodistrofia renal, osteopatía por corticoides, múltiples infecciones, peritonitis plástica y falleció como consecuencia de un cuadro séptico.

Dr. Daniel Rimoldi: Me referiré a los problemas endocrinos de la paciente. El primero es señalar un error en la historia clínica en el año 1994 en donde con diagnóstico clínico de hipertiroidismo los datos que figuran no son compatibles. Con fecha 7/10/94 las determinaciones correctas eran TSH < de 0.15 mUI/ml (prácticamente

inhibida), T3: 280 ng/ml, T4: 14µg/ml y anticuerpos antifración microsomal positivos 1/6400. El diagnóstico clínico era absolutamente compatible con los datos bioquímicos siendo la autoinmunidad positiva la base fisiopatológica subyacente. En esa oportunidad la indicación terapéutica fue farmacológica, usamos tionamidas (metilmercap-toimidazol); presentó intolerancia a la misma y decidimos entonces el suministro de una dosis terapéutica de yodo radioactivo. El seguimiento por consultorios externos posterior fue sumamente irregular, la enferma era renuente a tomar hormona tiroidea desde que elementos clínicos y de laboratorio demostraron que el efecto residual del yodo se manifestaba con hipotiroidismo. Se llega al año 1998 con valores de TSH de 140 mUI/ml. Se preguntarán ustedes de la sustitución inadecuada a una paciente hipotiroidea siendo una de las terapéuticas más fáciles de instrumentar en la práctica médica. Esta era una paciente sumamente particular y permanentemente argumentaba un síntoma o efecto indeseable relacionado a la hormona tiroidea sustitutiva. La terapia en ayunas le ocasionaba un estado nauseoso insoportable, cerca de mediodía le traía diarrea, en la tarde mareos intensos y por la noche insomnio. Todo era dificultoso y distintas estrategias como la de cambios de los nombres comerciales del producto, del color de los envases, etc. fracasaron. Pero toda regla tiene su excepción y luego de numerosas entrevistas una forma comercial fue aceptada e ingerida en forma adecuada y normalizó su estado tiroideo. Luego de estos datos, anecdóticos, pero útiles para hacerse una composición de lugar de la situación, mencionaré otras aristas del caso que creo importantes. Uno en referencia a la morfología glandular. Ecográficamente la presencia de múltiples nódulos. Existe el concepto que en la enfermedad de Graves-Basedow el aumento de la tiroides se produce difusamente por el efecto estimulante de inmunoglobulinas tipo IgG que interactuando con el receptor de TSH producen un estímulo sostenido de la función con hiperplasia e hipertrofia folicular sin formación de nódulos. No es excepcional que esta afección coexista con nódulos, ya sean anteriores al "gatillo" disparador del proceso autoinmune o porque el estímulo sostenido que produce hiperplasia folicular leve lleve a formas nodulares semiológicas, ecográficas o centellográficas; en la histología son en realidad pseudonódulos porque carecen de cápsula limitante. También se ha citado coexistencia de Graves-Basedow con carcinomas tiroideos, siendo el papilífero el más frecuente. Por lo que se desprende que la hiperfunción tiroidea secundaria a fenómenos autoinmunes puede presentar formas uni o polinodulares coexistentes. El tercer comentario es la asociación o "hermandad" de enfermedades autoinmunes, en este caso una paciente lúpica que desarrolla posteriormente enfermedad tiroidea. El lupus se acompaña de anticuerpos antitiroideos entre el 15 y el

20% de los casos, que no necesariamente se traducen en manifestaciones clínicas. Las variantes más usuales son las hipofunciones denominadas subclínicas (TSH elevada con hormonas periféricas normales). Es mucho más rara la presencia de hipertiroidismo en el lupus como en el caso que estamos discutiendo. En síntesis, paciente lúpica, con enfermedad de Graves-Basedow, variante nodular, con la posibilidad que la necropsia muestre en verdad pseudonódulos y la acción de efectos histológicos del yodo, más la rara asociación de lupus e hipertiroidismo.

Dra. Judith F. Sarano: Como se dijo esta señora se internó por primera vez en el Instituto en 1978 por neutropenia cíclica e infecciones. Fue estudiada y seguida por los hematólogos que seguramente discutirán este diagnóstico. Luego de varios años de remisión de la neutropenia, unos seis años antes de la última internación, con granulocitos normales, comenzó con otras manifestaciones clínicas: artralgias con artritis, eritema malar, vasculitis en piel y alteraciones de la función renal con sedimento anormal; la biopsia renal no contribuyó al diagnóstico. Simultáneamente el estudio inmunológico mostró, en el suero, anticuerpos antinucleares, anti DNA con altos títulos e hipocomplementemia. Las manifestaciones clínicas y los marcadores inmunológicos permitieron hacer el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. La neutropenia como manifestación inicial del lupus es infrecuente, menos aún precediendo tantos años a las otras. Cuando el lupus presenta neutropenia ésta es generalmente moderada, cuando no lo es deben considerarse otras causas: drogas, infección grave, disminución de la producción en la médula ósea, destrucción periférica de los granulocitos mediada por anticuerpos. En conclusión creo que en los últimos seis años el diagnóstico de esta paciente fue el de lupus eritematoso sistémico que cursó con una nefropatía de la cual no conocimos el tipo histológico, se comportó como una forma rápidamente evolutiva que la llevó a la insuficiencia renal que requirió tratamiento dialítico en los últimos dos años. Las complicaciones del tratamiento como las infecciones y alteraciones metabólicas fueron probablemente la causa de la muerte. Si la enfermedad hematológica fue la primera manifestación de una respuesta inmunológica alterada que evolucionó a un lupus o fueron dos eventos no relacionados, no se puede afirmar, pero lo que marcó el mal pronóstico fue el lupus, eritematoso sistémico de evolución grave con daño renal y rápida insuficiencia.

Dra. María Magdalena Molina: Es una historia difícil de relatar y correlacionar las dos partes de su enfermedad: sus primeros quince años está en manos de los hematólogos y los siguientes, desde el 1992 hasta que fallece, en manos de clínicos, nefrólogos, etc., y con muy

pocas complicaciones hematológicas. Tuvo su primer parte netamente hematológica y después la enfermedad cambia a una que parece reumatológica con deterioro de función renal. Acá se interna por primera vez en el año 1977 con una grave agranulocitosis. En todas las situaciones en la que ella desarrolló en los meses subsiguientes diferentes cuadros de agranulocitosis siempre fueron con leucopenias que en general descendían por debajo de los 1000 blancos y neutrófilos de 0%. No eran aquellas agranulocitosis donde se conserva la cantidad de blancos pero lo que desaparecen son sólo los neutrófilos, bajaban todos. En las punciones de médula ósea, en el momento de la agranulocitosis, prácticamente desaparecían hasta los precursores mieloides. En el año 1976, no en el Instituto, se había internado en tres oportunidades aparentemente por cuadros sépticos y también con leucopenia, en algunas de ellas le habían hecho el diagnóstico de agranulocitosis. Hizo pensar, ya en el Instituto Lanari, si esto no podía ser una neutropenia cíclica. Fue tratada de su episodio inicial con litio y andrógenos, era lo que se usaba en ese momento. En aproximadamente una semana o diez días normalizaba la cifra de neutrófilos y las punciones de médula ósea mostraban que en quince o veinte días normalizaba también toda la progenie mieloides. A las tres o cuatro semanas empezaba a verse nuevamente, en las punciones de médula ósea, una progresiva despoblación de la serie blanca hasta llegar a la desaparición y, luego, aparecía un nuevo episodio de agranulocitosis periférica, con cifras de 400 o 600 glóbulos blancos en total y 0 neutrófilos. En el año 1977 se internó varias veces, siempre por los mismos motivos, y en marzo de 1978, habiéndose probado que la paciente hacía un ciclaje tanto en la cifra de neutrófilos de blancos como en las imágenes medulares, se decide darle medicación con corticoides (1 mg/kg) para ver si de alguna manera podía evitarse el ciclaje o por lo menos evitar que las caídas en la cifra de neutrófilos fueran tan graves como para llevarla a cuadros que ponían en peligro su vida. La respuesta al tratamiento con corticoides fue excelente porque desde marzo de 1978 en adelante nunca más volvieron a caer ni los neutrófilos ni la celularidad blanca en médula ósea. En el año 1981 empiezo a atenderla y, viendo la buena evolución, suspendimos las dosis mínimas de corticoides que recibía y los controles de médula ósea. En 1985, en el mes de julio, se interna por fiebre, ictericia y con un episodio exactamente igual a los que habían ocurrido en 1977, nuevamente 400 o 500 leucocitos, 0 neutrófilos y la médula ósea con ausencia total de progenie blanca. Se plantea entonces si realmente había tenido una neutropenia cíclica por algún mecanismo inmunológico o si no podía ser una agranulocitosis por drogas, dado que antes de esta internación, por hipertermia, había recibido Novalgina^R. Como los cuadros medulares de

agranulocitosis se describen mucho más asociados a drogas, se hizo un estudio de médula ósea cuando se recuperó de ese episodio de agranulocitosis. Un cultivo de esta médula ósea de salida de la agranulocitosis, se realizó en la Academia Nacional de Medicina y desarrolló una cantidad de colonias granulocíticas prácticamente normales. Al agregar al cultivo concentraciones progresivamente altas de dipirona (concentraciones que nadie tenía demasiado claro cuánta cantidad había que agregar a los cultivos) se vio que a determinadas concentraciones bajas disminuía muy poco el crecimiento de colonias granulocíticas, pero cuando se agregaban concentraciones mayores la inhibían totalmente. Debo reconocer que no se trabajó en paralelo con colonias de médulas normales y tampoco se incubó con plasma de la paciente. Con la evolución posterior de la enfermedad y los conocimientos actuales tiendo a descartar que esto haya sido una lesión medular por drogas o por dipirona. En el año 85 se la trató nuevamente con litio y con andrógenos y no le dimos corticoides porque en ese momento pensamos que era la dipirona la culpable y le prohibimos por el resto de su vida usar dipirona. En los años subsiguientes la paciente estuvo sin corticoides y no volvió a repetir una agranulocitosis. Es importante resaltar que tiene una o dos veces por año estudios inmunológicos completos donde tiene leve FAN positivo, ADN negativo y complemento normal y ningún cuadro clínico ni dolores articulares ni nada que hiciera pensar en un mecanismo de tipo ni lúpico o reumatológico. La enfermedad cambia en 1992 cuando aparecen dolores articulares que le impedían moverse, y por primera vez junto con el cuadro articular positiviza todo el laboratorio: FAN positivo, DNA positivo y látex negativo. Al año siguiente estando tratada con AINES y dosis muy bajas de corticoides, repite un nuevo cuadro de leucopenia y un cuadro séptico grave, esta vez con mucho dolor abdominal. Evidentemente la paciente había cambiado la enfermedad, tenía toda la serología positiva, tenía discreta leucopenia de 2000 de blancos pero sin neutropenia. Se la trata con corticoides pensando que era un cuadro de lupus y, seis meses después, presenta síndrome nefrótico, sigue la historia que ya se contó. Es muy difícil buscar la etiología de la primera etapa de neutropenia cíclica; apareció en una edad que no es la habitual, es una neutropenia cíclica del adulto. La neutropenia cíclica del adulto no se considera una enfermedad congénita, es poco entendible el mecanismo fisiopatológico, y casi todos los cuadros que se describen son de una enfermedad crónica de muchos años. En ella fue una enfermedad que duró dos años, revirtió con corticoides y luego hizo una o dos apariciones esporádicas. No encontré descripta la asociación entre neutropenia cíclica y lupus eritematoso sistémico. Tal vez exista, pero no encontré esta situación en la literatura;

frente a una neutropenia cíclica no se piensa en un mecanismo lúpico y menos si después el paciente desarrolla un lupus. En cambio lo que sí se describe es la asociación de neutropenia cíclica del adulto, no una enfermedad familiar congénita, y la aparición de síntomas y de serología compatibles con artritis reumatoidea. Más aún, se considera que el síndrome de Felty y la artritis reumatoidea están vinculados y tienen el mismo mecanismo que la neutropenia cíclica adquirida del adulto. Ahora ¿qué tienen en común la neutropenia cíclica, el síndrome de Felty, la artritis reumatoidea y la enfermedad de Graves? Estas cuatro entidades se asocian con la presencia de linfocitos hipergranulares, tanto si uno los identifica morfológicamente o no. Muchos consideran a estas cuatro entidades enfermedades clonales de linfocitos hipergranulares T. Cuesta decir en esta paciente que se trate de una de estas entidades, dado que su cuadro clínico desde 1992 en adelante parecía de lupus. Me pregunto si existe alguna posibilidad que esto en vez de un lupus haya sido una artritis reumatoidea, porque si se busca en la literatura neutropenia cíclica asociada a lupus no se la encuentra descrita, si se busca enfermedad de linfocitos hipergranulares T o T Gamma (como se los llama ahora) y lupus, tampoco se la encuentra. Puedo decir que hubo, sin duda, un mecanismo autoinmune, que la enfermedad hematológica se comportó, en algún momento, como una neutropenia cíclica, hoy asociada a la enfermedad de linfocitos granulares T, las cuales, en el caso de evolucionar a otra enfermedad inmunológica generalmente lo hacen a la artritis reumatoidea^{1,2}.

Dra. Delma Verón: En el año 77 la paciente desarrolló una insuficiencia renal aguda que se interpretó secundaria a sepsis. En ese momento se diagnosticó también una hipopotasemia grave con trastornos electrocardiográficos. Durante varios años, pese al tratamiento, continuó con valores bajos de potasio con presión arterial normal. La hipopotasemia estuvo acompañada de alcalosis metabólica, hipomagnesemia y concentraciones de potasio urinarias elevadas. No se estudió el túbulo, tampoco fue medido el calcio urinario. El cuadro fue interpretado como síndrome de Bartter; no podemos hacer otros diagnósticos diferenciales con los datos de la historia clínica, por ejemplo, con el síndrome de Gitelman, donde la hipopotasemia, hipomagnesemia y la tetania están presentes pero el defecto está alojado en el túbulo contorneado distal afectando el co-transportador Cl-Na. Acordamos que podría estar alterada el asa de Henle. Ahora sabemos que el síndrome de Bartter es la muta-

ción de genes que codifican para proteínas como el cotransportador 2Cl-Na-K y el canal de potasio del lado apical o para canales de Cl basolaterales. Durante muchos años el seguimiento fue realizado por hematología debido a las complicaciones ya discutidas. En las internaciones indicamos dos biopsias renales, la primera, no representativa, en noviembre de 1993, por síndrome nefrótico, títulos elevados de anti ADN, hipocomplementemia, anemia, sedimento patológico sin deterioro de la función renal, allí se describen tres glomérulos con cambios mínimos, sin otras lesiones compatibles con el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, tampoco se describe hiperplasia del aparato yuxtaglomerular compatible con el síndrome de Bartter, ni vacuolas compatibles con hipopotasemia crónica. En ese momento nuestra sospecha fue la de una nefropatía grave, una glomerulonefritis lúpica grado II o IV. Recibió altas dosis de corticoides, quince pulsos mensuales de ciclofosfamida endovenosa, sólo la proteinuria se mantuvo en rangos elevados. En julio de 1996, por deterioro de la función renal y proteinuria que alcanzó nuevamente rangos nefróticos, se realiza la segunda biopsia renal; describe catorce glomérulos con lesiones crónicas en evolución a la esclerosis. Respecto a la valoración del filtrado glomerular, consideramos la inversa de la creatinina (1/cr) y la seguimos respecto al tiempo. Es una forma de valorar la función renal, como así también lo es el *clearance* de creatinina o el de inulina, en forma ideal. En 1977 tenía creatininas de 4 mg %, era una insuficiencia renal aguda, entonces; luego mejoró manteniendo valores de alrededor de 1 mg% en 17 años de seguimiento. Caen los valores del 1/cr a los 221 meses de iniciado el seguimiento e ingresa en diálisis crónica, insuficiencia renal crónica, ahora. La creatinina plasmática de los pacientes con lupus eritematoso sistémico tratados con corticoides da una pobre valoración de la nefropatía lúpica. El *clearance* de creatinina, con excreciones de creatininas acordes al cálculo de producción muscular caracterizado para cada paciente, o con bloqueo de la secreción tubular de creatinina y el *clearance* con radioisotópicos (para FG<30ml/min), en ese orden, nos podrían haber ayudado a valorar mejor el progresivo deterioro del filtrado glomerular. En octubre de 1996 inició tratamiento sustitutivo de la función renal, diálisis peritoneal. Cuando le colocamos el catéter de Tenckhoff drenamos entre 500 y 700 ml de líquido ascítico, Iniciamos el tratamiento crónico a los diez días y se complicó con una eventración de la pared abdominal. La historia en diálisis podemos resumirla, desde el punto de vista infectológico en: comenzó con una *Pseudomona* y terminó con otra *Pseudomona*. El único episodio de peritonitis en diálisis peritoneal lo diagnosticamos al mes de comenzado el tratamiento, su peritoneo fue caracterizado como de alto transportador durante los tres años y

¹ Dale, DC, Bolyard AA, Aprikyan A. Cyclic neutropenia. *Semin Hematol* 2002; 39:89-94.

² Starkebaum, G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Semin Hematol* 2002; 39: 121-7.

medio. Luego fue transferida a hemodiálisis porque no cumplía con las indicaciones y tenía signos de infra-diálisis. Presentó múltiples complicaciones, fundamentalmente infecciosas, a punto de partida de los varios catéteres transitorios y definitivos que necesitó, tenía mal territorio vascular periférico, esto impidió realizar un acceso vascular definitivo. Evolucionó mal, con gran intolerancia a la diálisis, incomodidad, hipotensión, angor. En la etapa final desarrolló un cuadro séptico secundario a una *Pseudomona* y falleció. Creemos que en el peritoneo encontraremos fibrosis peritoneal de alguna magnitud, relacionada a causas infecciosas y no infecciosas como glucosa en altas concentraciones, pH ácido de las soluciones, plásticos. Podríamos también encontrar amiloidosis, observada antes por nosotros en otras autopsias, comprometiendo el peritoneo, los vasos u otros órganos, incluido el riñón. Si bien no presentó muchas peritonitis, hubo un proceso inflamatorio crónico. También podríamos encontrar hiperplasia de las glándulas paratiroides, por las hipocalcemias que se registraron en varias ocasiones, resultado del incumplimiento del tratamiento con carbonato de calcio y vitamina D indicados y por elevados niveles de PTH. En los riñones posiblemente encontremos cambios crónicos compatibles con la enfermedad renal terminal.

Dra. Carina César. La enferma tuvo repetidas infecciones registradas desde el comienzo de su enfermedad en 1976, probablemente haya habido otros episodios aunque, por el tiempo transcurrido, no podemos precisar cuáles fueron los microorganismos causantes. Después, en la etapa con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, las infecciones estuvieron asociadas más a procedimientos para el tratamiento de la insuficiencia renal que a otro tipo de infecciones. Sabemos que los pacientes con lupus tienen mayor predisposición a las infecciones que la población general y también mayor que en otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoidea o el síndrome nefrótico. De los pacientes que fallecieron con diagnóstico de lupus en el Instituto hicimos hace un tiempo una revisión y encontramos, en diez años, veinte pacientes con autopsia; en diez de ellos la causa de la muerte, era la infección, en diecisiete de los veinte se encontraban infecciones concomitantes. Es importante destacar que en aquellos en los cuales la infección era la causa de muerte, en la mayoría de los casos eran infecciones oportunistas, que hay que considerar en pacientes con lupus con infecciones graves. Estos datos tienen un sesgo porque se trata únicamente de infecciones graves que llevaron a la muerte y no incluyen a las infecciones más leves que tuvieron en otra etapa de la evolución. Hay que tener en cuenta que esta paciente no tuvo infecciones oportunistas en ningún momento. Aparte de las infecciones asociadas directamente al lupus o al uso de corticoides, hay infecciones

asociadas a los procedimientos que requiere en la etapa que está en diálisis: infecciones asociadas a la diálisis peritoneal continua ambulatoria y al catéter de hemodiálisis. Con respecto al último episodio, lo que se documentó es una bacteriemia por *Pseudomona aeruginosa*. La impresión clínica era que tenía focos múltiples: úlceras en miembros inferiores, un foco endovascular asociado al catéter de hemodiálisis y un foco abdominal que inicialmente se había manifestado con diarrea y posteriormente íleo. A pesar de que clínicamente tenía múltiples focos, el diagnóstico microbiológico asocia al catéter de diálisis como el foco inicial, porque los recuentos diferenciales de los hemocultivos y el retrocultivo indican que la infección estaba asociada al catéter. Recibió tratamiento para esta *Pseudomona* y se removió el catéter de hemodiálisis. Lo más interesante del cuadro abdominal es que comenzó con diarrea y siguió luego con gran distensión abdominal y constipación. Hay que considerar en este tipo de pacientes, inmunosuprimidos que recibieron tratamiento con antibióticos y, en el caso de ella, que había recibido antiperistálticos, que tiene muchos factores predisponentes para tener una infección por *Clostridium difficile*, grave o de presentación atípica. Eso se había considerado al principio de la internación y se pidió buscar las toxinas en la materia fecal; finalmente, no sé si porque la paciente evolucionó al íleo, no tenemos ese material procesado, pero de hecho se trató: recibió entre seis y siete días metronidazol por vía oral. La paciente tenía muchos factores predisponentes para tener una infección grave. Existen presentaciones atípicas de colitis pseudomembranosa, muchas se pueden presentar con diarrea mínima o sin diarrea y pueden afectar al intestino grueso proximal o al intestino delgado y pueden no evidenciarse en una colonoscopia. Ella tiene dos fibrocolonoscopias; una llegó hasta 30 cm del margen anal y no mostró lesiones típicas, pero pueden haber afectaciones proximales; en la otra se pudo ver solamente hasta 5 cm porque había obstrucción por materia fecal. Creo, entonces, que es un diagnóstico altamente probable por los factores predisponentes y el cuadro clínico y que las fibrocolonoscopias negativas no lo descartan. Recibió tratamiento, incompleto, se tendría que haber extendido hasta por lo menos diez o catorce días, en un cuadro severo que tal vez tendríamos que haber considerado si hubiéramos tenido más elementos firmes a favor de ese diagnóstico. El tratamiento con vancomicina no tiene muchas ventajas por sobre el metronidazol, y además tiene el riesgo, cuando se administra por vía oral, de seleccionar enterococos vancomicina resistentes. La mortalidad de la colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* es muy alta, está entre el 30 y el 60%. La mortalidad es muy diferente si el paciente requiere tratamiento quirúrgico, digamos, es el doble con tratamiento quirúrgico que con tratamiento médico, porque uno asume que el paciente ha tenido alguna complicación como

perforación que obligó al tratamiento quirúrgico. Menciono únicamente que en todos los pacientes inmunosuprimidos hay que considerar la posibilidad, aunque por la epidemiología este no es el caso, de la estrongiloidiasis. Como conclusión creo que tuvo infecciones asociadas al lupus, pero sobre todo infecciones asociadas a procedimientos y que me parece altamente probable que haya tenido una infección por *Clostridium difficile* en el episodio final.

Dr. Ricardo E. Ré: Me llama la atención que una enferma de 51 años se interne con deterioro de la conciencia, una punción lumbar francamente patológica y tenga una tomografía computada con gran dilatación de los ventrículos y atrofia cortical.

Dr. Alejandro Grinberg: La punción lumbar era para descartar meningitis, no la tenía, había sido traumática por eso fue patológica, tenía glóbulos rojos. Los cultivos no desarrollaron ningún germen. La tomografía se realizó porque tenía trastornos en la marcha, úlceras en las piernas, una polineuritis, seguramente relacionada a la diálisis, e incontinencia esfinteriana. La enferma estaba muy deprimida, la seguía el servicio de salud mental, se internó con deterioro del estado de conciencia y fiebre. Pensamos que el cuadro se debía a la sepsis por *Pseudomona*; como dije antes, pedimos la punción lumbar para descartar una meningitis. Cuando mejoró del cuadro séptico, se trató con antibióticos, mejoró y recuperó las facultades mentales. Estaba muy deprimida y no quería vivir más, pero lúcida.

Dr. Héctor Calbosa: Creo que la amiloidosis es un diagnóstico posible porque tuvo infecciones recurrentes relacionadas primero con su neutropenia y agravadas, luego, por la inmunosupresión, creo que el megacolon también podría adscribirse, junto con la neuropatía, como un componente de una amiloidosis secundaria a las infecciones recurrentes

Discusión anatomopatológica

Dra. Clarisa L. Alvarez: Este caso presenta dos aspectos, uno es la enfermedad aguda causante de la muerte: una sepsis grave con abscesos en varios órganos; el otro la enfermedad crónica, inactiva en el momento de la muerte. No se encontraron signos anatómicos atribuibles al lupus eritematoso sistémico. El bazo pesaba 340g, agrandado, blando, friable, correspondiendo a un bazo de sepsis. No se hallaron en él las lesiones características del lupus: fibrosis periarterial alrededor de las arterias peniciladas que se observan hasta en un 98% de los casos. Se hallaron lesiones de serositis en varios órganos; si bien éstas son características del lupus, en este caso todas pueden también explicarse por otras cau-

sas. El corazón pesaba 400g con hipertrofia del ventrículo izquierdo de 14mm y el pericardio visceral estaba despulido, blanquecino. Histológicamente presentaba una pericarditis fibrinosa que podría ser urémica ya que la paciente estaba en diálisis. Los riñones pesaban 40g el derecho y 80g el izquierdo que, además, tenía un absceso estéril de paredes gruesas fibrosas que medía 2,3 cm; en los cálices había numerosos cálculos milimétricos de color negruzco. Histológicamente correspondían a riñones en estadio terminal con numerosas calcificaciones en la pelvis renal. No se encontraron rasgos histológicos de glomerulonefritis lúpica, tampoco eran de esperar en este estadio de cronicidad con obsolescencia glomerular, atrofia tubular, fibrosis intersticial y vasos con endarteritis obliterativa. La segunda biopsia que se mencionó en la discusión, de seis años antes de fallecer, la habíamos informado como glomerulonefritis crónica en evolución a la esclerosis con una nota que decía que podía tratarse de una forma rápidamente evolutiva (B. N° 33977). Se encontraron múltiples abscesos con leucocitos polimorfonucleares en cerebro y miocardio, corresponden a diseminación hematógena de una sepsis grave; no se hallaron en los abscesos gérmenes comunes, tampoco oportunistas. El cerebro, además de los

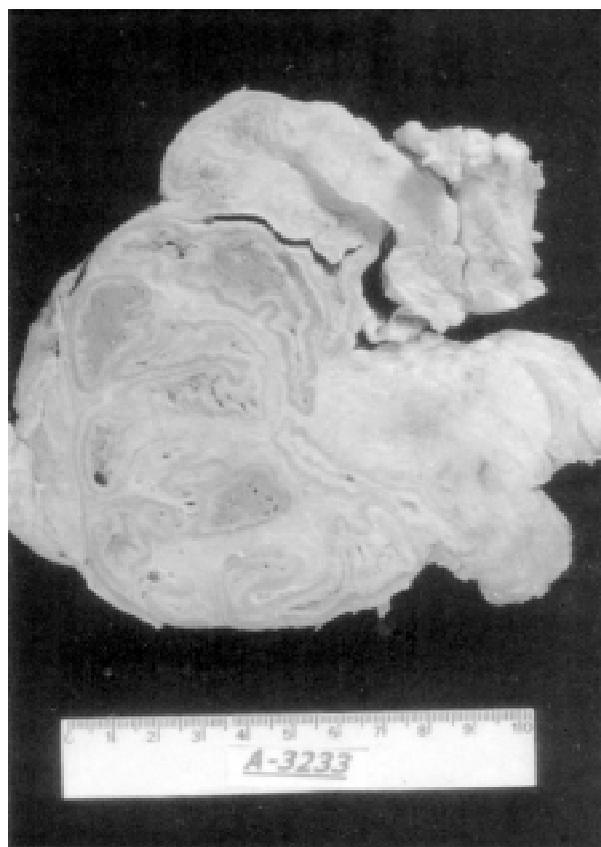


Fig. 1.- Peritonitis esclerosante con adherencias entre las asas intestinales.

abscesos, presentaba leve engrosamiento de las meninges y, efectivamente, existía atrofia cortical con dilatación ventricular cuya etiología es difícil de determinar, tal vez el tratamiento prolongado con corticoides y la diálisis. La tiroides estaba atrófica, la medida mayor era 2 cm, conservaba la estructura nodular, con áreas calcificadas y osificadas. No se disecaron las paratiroides. Como consecuencia de la diálisis peritoneal crónica se encontró una peritonitis esclerosante, las asas intestinales estaban engrosadas, de color blanquecino y firmemente adheridas entre sí, lo que impidió devanar el intestino, lo cortamos en bloque, era una verdadera peritonitis plástica, algunas áreas estaban más afectadas que otras, formando una masa (Fig. 1). En la literatura americana lo describen como *abdominal cocoon* (capullo abdominal)³. Esto explica la imposibilidad de se-

guir avanzando con el endoscopio cuando se hizo la fibrocolonoscopia. El peritoneo presenta un tejido escleroso compacto, que mide más de 40µ, con algunas áreas con tejido de granulación y fibrina. La investigación de amiloide fue negativa. La mucosa intestinal no tenía lesiones. La médula ósea era normal.

Diagnóstico anatómico (A 3233)

1. *Antecedente de lupus eritematoso sistémico e insuficiencia renal crónica en DPCA.*

Riñones en estadio terminal (end stage kidneys) (40 y 80g). Calcificaciones renales. Peritonitis esclerosante. Cardiomegalia (400g) con hipertrofia ventricular izquierda (14mm). Septicopioemia con abscesos miocárdicos y cerebrales.

2. *Atrofia tiroidea. Atrofia cortical cerebral con dilatación ventricular.*

³ Garosi, G, Di Paolo N. Peritoneal sclerosis-An overview. *Adv Perit Dial* 1999; 15: 185-92.

- - - -

Why the growing craze for AA [abbreviations and acronyms]? Well, they are thought to "look scientific", everybody does it (at least in the United States), and they save space. Nonsense. Science and scientific writing are supposed to enlighten, not obfuscate, and any peculiarity that makes the reader's life tough does a disservice. Authors should know that whatever provokes the reader's yawns or annoyance may signal the paper's end. Any paper that must be broken with a code book is not one I will read gladly.

¿Porqué esta manía creciente por AA [abreviaturas y acrónimos]? Bien, se piensa que "se ven científicas", todo el mundo las usa (por lo menos en Estados Unidos) y ahorran espacio. Tonterías. La ciencia y la escritura científica se supone que esclarecen, no que confunden, y cualquier peculiaridad que haga dura la vida del lector no le hace ningún favor. Los autores deberían saber que cualquier cosa que provoque los bostezos del lector o lo fastidie podría significar el fin de un artículo. Cualquier artículo que deba ser descifrado con un libro de códigos no será el que se lea con gusto.

Eli Chernin (1924-1990)

First do no harm. In: Coping with the biomedical literature. A Primer for the Scientist and the Clinician. Kenneth S. Warren (ed) New York: Praeger 1981, p 49