

DISNEA, HIPERCAPNIA, HIPERTENSION PULMONAR E INFILTRADOS PULMONARES EN UNA ANCIANA CON CANCER DE MAMA RECIENTEMENTE DIAGNOSTICADO

G. A. Ficha No: 107.793, Sexo femenino, 87 años. Fecha de ingreso: 16/02/2004 Fecha de defunción: 19/02/2004. Autopsia No. 3290

Los familiares refieren tos y expectoración purulenta desde 15 días previos al ingreso. El 14/02 no recibió la medicación habitual (aspirina, furosemida, bisoprolol, hidroclorotiazida y losartán), tuvo progresión de la disnea de CF III habitual a IV por lo que consulto a una guardia donde recibió nitroglicerina y furosemida y se derivó a la U.T.I. del I.D.I.M. Se recabaron los siguientes antecedentes: HTA diagnosticada 5 años antes, disnea habitual CF III, obesidad mórbida, (índice de masa corporal de 42), hipertiroidismo: recibió tratamiento con yodo radioactivo y tiroidectomía (1969) con posterior hipotiroidismo. Nódulo en mama derecha diagnosticado en 2003. Se realizó mamografía: nódulo de bordes espiculados que retrae y distorsiona planos adyacentes; ecografía: nódulo lobulado heterogéneo y centellograma óseo normal. Estudio funcional respiratorio (marzo 2003): CVF 0.89 (59%), VEF1 0.79 (66%), IT 89%. Difusión pulmonar de CO (DLCO) 6.2 (37%) DLCO/VA 3.66 (normal). TC de tórax septiembre 2002: pulmones con volúmenes disminuidos, incremento difuso del intersticio pulmonar. Probables áreas de enfisema en lóbulo superior derecho. Aumento del área cardíaca. Diámetro aumentado de las arterias pulmonares. Ateromatosis aórtica y coronaria. Al examen físico: normotensa, afebril, obesidad, edemas 5/6 en miembros inferiores y sacro, ingurgitación yugular 3/3, 2 ruidos en 4 focos hipofónicos (sin R3 silencios libres), rales crepitantes hasta campos superiores con sibilancias diseminadas, 2 nódulos mamarios móviles duros en mama derecha y retracción areolar derecha. Rx tórax: índice cardiotorácico mayor de 0.5, infiltrados algodonosos bilaterales. ECG RS sin alteración de ST o T. Laboratorio: Hto. 36%, GB 18700/mm³, glucosa 1.23, urea 0.63 g/l, Na 127 mEq/l, K 4 mEq/l, Nau 36 mEq/l, coagulación normal, PO₂ 69 mmHg, PCO₂ 52 mmHg, pH 7.44, bicarbonato 35 mEq/l, CK 135 U.I./l, LDH 431 U.I./l. Sedimento urinario: 18-20 leucocitos, 30 granulocitos, 1 pirocito/campo. Se internó en U.T.I. Recibió tratamiento con NTG, furosemida, nebulizaciones con salbutamol e ipratropio y colocación de una vía central. Se efectuaron uro y hemocultivos. La presión venosa central (PVC) de ingreso fue de 20 y luego de 10 cm de agua. La respuesta diurética fue escasa y no hubo mejoría sintomática.

El 17/02 se recibieron estudios que mostraron compromiso pulmonar previo y una Rx de tórax similar a la del ingreso. Se realizó una punción con aguja fina del nódulo mamario. Se suspendió el balance negativo y la nitroglicerina. Se colocó un catéter de Swan Ganz que mostró PAP 75/20 mm Hg, PVC 10 mm Hg, *wedge* 10 mm Hg, volumen minuto de 6 l/min, índice cardíaco 4 y resistencias normales. Evolucio-

nó con broncoespasmo grave y elevación de la PVC y la presión *wedge*. No presentó elevación de las enzimas cardíacas. Se realizó balance negativo y nebulizaciones con salbutamol e hidrocortisona y aminofilina endovenosa. Presentó fibrilación auricular de alta respuesta ventricular sin descompensación hemodinámica, sin reversión con amiodarona y sí con cardioversión eléctrica (200 joules). Evolucionó con taquipnea, oligoanuria y presión *wedge* de 28 mm Hg, hipotensión arterial y caída del volumen minuto a 2.2 l/min. Se administró dopamina 10 µg/kg/min. La gasometría arterial mostró PO₂ 58 mm Hg, PCO₂ 85 mm Hg, bicarbonato 24 mEq/l, pH 7.09. Posteriormente hubo paro cardiorrespiratorio y muerte.

Discusión radiológica

Dra. Gabriela Di Paola: En la mamografía del 26/09/2003 se observan mamas voluminosas con transformación adiposa, y en mama derecha, cuadrante ínfero interno, una imagen nodular de bordes espiculados que produce retracción y otra imagen nodular de contornos regulares que podría corresponder a un ganglio intra-mamario en el cuadrante supero externo de la misma mama. En una Rx de tórax del 03/11/2003 se observa pérdida de volumen, acentuación de la trama intersticial bilateral con bloqueo de ambos senos costo frénicos y relación cardiotorácica aumentada, con aorta elongada y calcificada. En la Rx de tórax del 16/02/04 se observan infiltrados intersticio alveolares bilaterales, relación cardiotorácica aumentada y una aorta elongada. Hay una TC de tórax de septiembre del 2002 con compromiso intersticial del parénquima pulmonar.

Discusión clínica

Dr. Alejandro R. Grinberg: Esta paciente añosa fue internada en mal estado general, con insuficiencia respiratoria, y falleció a las 48 horas del ingreso. Había sido evaluada en otra institución y el cuadro se interpretó secundario a edema agudo de pulmón cardiogénico y/o infección pulmonar. Se indicó balance negativo con diuréticos, nitroglicerina y antibióticos. Hasta ese momento la paciente hacía sus actividades con relativa normalidad y tenía disnea en clase funcional II. Otros antecedentes que se recabaron fueron hipertensión arterial, obesidad mórbida (IMC de 42), insuficiencia cardíaca, hiperti-

roidismo, en 1969 tratada con yodo y cirugía, quedando posteriormente hipotiroidea. Recibía levo tiroxina, losartán, hidroclorotiazida, furosemida y bisoprolol. Al ingreso tenía mala mecánica respiratoria y edemas generalizados y hacía dos días que había abandonado los diuréticos. El cuadro inicial me impresionó secundario a insuficiencia cardíaca y me llamó la atención la presencia de hipercapnia, que no es común en estos pacientes. Esta paciente era atendida en el Hospital de Clínicas, y hay un informe radiográfico de infiltrados intersticiales pulmonares desde septiembre del 2002 y un nódulo de mama en estudio. La espirometría mostró un 60% de la capacidad vital, 66% del VEF1 y un índice de Tiffeneau del 80%, evidenciando un patrón restrictivo leve a moderado, y el estudio de difusión de monóxido de carbono era del 37% del predicho. Luego del balance negativo la paciente desarrolló oliguria por lo que decidimos colocarle un catéter de Swan Ganz. La presión capilar pulmonar era normal, el volumen minuto era normal, pero tenía 75 mm Hg de presión en la arteria pulmonar. La hipercapnia sumada a la hipertensión pulmonar me obligó a pensar que la paciente tenía enfermedad pulmonar previa, sin embargo la espirometría era prácticamente normal. Me da la impresión que la obesidad mórbida influyó en la génesis de la hipercapnia y de la hipertensión pulmonar principalmente a través de las apneas del sueño. Con la obesidad, además, hay aumento del trabajo respiratorio, alteración crónica del centro respiratorio y de la respuesta ventilatoria a la hipoxemia y a la hipercapnia, alteración de la caja torácica, de la complacencia pulmonar, de la relación ventilación / perfusión y alteración de la fuerza de los músculos respiratorios. Todo esto lleva al desarrollo del síndrome de hipoventilación de la obesidad. La punción del nódulo de mama fue positiva para células neoplásicas, y discutimos la posibilidad que los infiltrados pulmonares hayan sido debidos a carcinomatosis linfática además de insuficiencia cardíaca que ya padecía. Posteriormente la paciente desarrolló falla ventricular izquierda aguda asociada a fibrilación auricular de alta respuesta, que requirió cardioversión eléctrica y luego shock cardiogénico con presión capilar pulmonar elevada y volumen minuto bajo, y broncoespasmo seguido de paro cardiorrespiratorio. Va a ser muy interesante ver en la autopsia la patología cardíaca y pulmonar de esta paciente, dados los antecedentes de hipertensión arterial, obesidad, hipercapnia e hipertensión pulmonar.

Dra. Silvia C. Burlando: La paciente tomaba medicación analgésica y antidepresiva indicada en enero en el Instituto Roffo, por dolores óseos con centellograma óseo normal. Convivía con pájaros y estos habían muerto. Se había autopalpado el nódulo mamario en el mes de septiembre del año anterior, que en la ecografía de ingreso medía 2.2 x 2.5 cm, un T2 por tamaño tumoral, con axila clínicamente negativa, aunque los falsos negativos por

examen en relación a la anatomía patológica son de un 38%. El centellograma óseo era negativo por lo que impresionaba un estadio II. En nuestra institución, la edad promedio de diagnóstico de cáncer de mama en el último año fue de 71 años por la población mayoritariamente anciana que atendemos, siendo la media mundial entre 55 y 60 años. Los programas de *screening* con mamografías disminuyen hasta el 30% la mortalidad por cáncer de mama pero fueron realizados en pacientes de hasta 65 años. Hay solamente dos estudios que comparan *screening* en pacientes de hasta 65 años y después de los 65 años. En este último grupo los falsos negativos son muchísimo menos, por la mayor adiposidad. Se realiza tratamiento inapropiado en el 4% de mujeres mayores de 65 años, pero en las mayores es superior al 30%. La forma de presentación del tumor como masa palpable es en general el 65%-70%, pero en las mujeres mayores llega al 90%, como en este caso. Se realizó la punción del nódulo que fue positivo para carcinoma ductal, que es el tipo histológico más frecuente en las pacientes ancianas (disminuye la frecuencia del lobulillar y aumenta la del inflamatorio). Las probabilidades de que la paciente tenga una linfangitis carcinomatosa en pulmón son bajas. A favor está el hecho que el nódulo estaba ubicado en el cuadrante ínfero interno con mayor tendencia a tener metástasis en la cadena mamaria interna aun con axila negativa. Otro diagnóstico diferencial que se planteó, por las características del ganglio intra-mamario que se observa en la mamografía (hiperdensidad), es el de sarcooidosis mamaria.

Dr. Oscar A. Rivero: Esta enferma puede tener un tumor de 2 cm y una enfermedad metastásica, aun sin ganglios axilares positivos, aunque no es lo común. Pudo haberse comportado como un carcinoma de origen desconocido y luego presentar un nódulo en la mama que se va desarrollando lentamente. La enfermedad de la mama localizada, o metastásica, aun a esta edad sigue siendo una enfermedad tratable, desde el punto de vista quirúrgico y hormonal, ya que tiene con muchísima frecuencia los receptores para estrógenos y progesterona positivos.

Dr. Guillermo B. Semeniuk: Es interesante discutir si la enferma tenía una fibrosis pulmonar sobre la cual se agrega otra lesión pulmonar o si los síntomas previos eran por su obesidad mórbida. El examen funcional respiratorio era restrictivo. La DLCO sobre volumen alveolar era normal, o pseudonormal, ya que si es una enfermedad absolutamente restrictiva, la DLCO debiera ser más alta que lo normal. La tomografía (de la que sólo vimos el informe) despierta algunas dudas ya que los volúmenes disminuidos y el incremento difuso del intersticio pueden deberse a la obesidad. Además, tenía algunas zonas de enfisema, lo que no es sorprendente a esta

edad. El aumento de tamaño de los hilios coincide con el hallazgo de hipertensión pulmonar. Esta podría deberse a la obesidad, la hipercapnia crónica por apneas del sueño o quizás pueda tener tromboembolismo pulmonar recurrente silencioso que es mucho más común en los pacientes obesos. La obesidad aumenta la incidencia de cáncer de mama en las mujeres post-menopáusicas. Si tuvo o no carcinomatosis linfática es difícil de decir. Se podría pensar que quizás lo que tiene es una infección sobreagregada, incluso psitacosis. En el evento final puede tener edema de pulmón cardiogénico. En definitiva, creo que tenía algún grado de fibrosis pulmonar, obesidad mórbida, e hipercapnia que podía explicarse por lo antes dicho, y que el cuadro final me parece más un evento infeccioso que una carcinomatosis linfática.

Dr. Alejandro C. Adilardi: En la radiografía de tórax del año 2002 tiene aumento del área cardíaca, áreas de probable enfisema, arterias pulmonares con diámetros aumentados, ateromatosis aórtica e incremento difuso del intersticio pulmonar. En fin, se pueden observar todas las manifestaciones que la paciente tenía en su internación. Su disnea habitual era clase funcional III y tenía motivos para ello, tanto por su enfermedad pulmonar como por la enfermedad cardíaca secundaria a hipertensión arterial, con hipertrofia ventricular izquierda y agrandamiento auricular izquierdo. El ECG no muestra gran hipertrofia ventricular izquierda, tampoco secuelas de enfermedad coronaria. Sólo evidencia alteración difusa de la repolarización. Seguramente tenía miocardiopatía propia de la edad. Todo esto se controlaba con el tratamiento con diuréticos, losartán, aspirina y bisoprolol. ¿Qué fue lo que la mató en tres días? Una posibilidad sería la de un episodio más de tromboembolismo pulmonar, aunque no tiene un ECG con eje a la derecha, ni ningún otro cambio que apoye esta posibilidad. Si tiene hipertensión pulmonar seguramente es secundaria a la fibrosis y a la disminución del lecho vascular por el enfisema; 15 días antes de internarse ya tenía tos y expectoración mucopurulenta, que fue en aumento. Al ingreso tenía leucocitosis, de modo que la infección pulmonar no puede descartarse como causa de la descompensación, incluyendo el desarrollo de fibrilación auricular de alta respuesta con descenso del ST, expresando disminución de la reserva coronaria de la paciente. En las mediciones hemodinámicas tenía presiones de llenado altas con volumen-minuto bajo, lo cual nos habla de un evidente factor miocárdico que, yo creo, debió estar dado por la miocardiopatía. No creo que haya tenido derrame pericárdico asociado a hipotiroidismo.

Dr. Daniel A. Rimoldi: El tratamiento del hipertiroidismo es el mismo desde 1969 a esta parte: los fármacos, el yodo radioactivo o la cirugía. A esta paciente se la trató con yodo y por mala respuesta se le realizó una

tiroidectomía aparentemente subtotal, puesto que si es total se quita la cápsula posterior y suele haber complicaciones paratiroideas; esta paciente no tiene alteraciones del metabolismo fosfocálcico. Requirió luego tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea. La TSH de ella del día posterior a la internación es de 5, por lo que se deduce que la estaba tomando. No creo que las manifestaciones cardíacas tengan que ver con hipotiroidismo.

Dr. Guillermo P. Liberé: La paciente reunía los criterios de obesidad mórbida (índice de masa corporal mayor a 40, 140% del peso ideal por tablas o más de 45 Kg. respecto del peso ideal). Además, tuvo las comorbilidades frecuentemente asociadas, como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y cáncer de mama. Tenía probablemente apnea del sueño y una osteoartritis muy grave. La obesidad suele ser una causa tratable de osteoartritis. Por la asociación con todas estas entidades se puede denominar obesidad maligna. La eficacia en el tratamiento de los pacientes obesos es muy baja, ya que el 95% de los pacientes obesos tratados, a los 5 años siguen siendo obesos a pesar del sin fin de medidas terapéuticas, incluidas las quirúrgicas. Estaba tratada con opiáceos los cuales son depresores del sistema nervioso central y pueden provocar alteraciones en el *drive* central y facilitar la fatiga muscular, sobre todo en una paciente que tenía una enfermedad intersticial pulmonar. Por reflujo gastroesofágico, sumado al deterioro del sensorio es factible que haya sufrido broncoaspiración. La amitriptilina tiene un mayor índice de arritmogenicidad en pacientes con un corazón enfermo y es estimulante del apetito, por lo que puede no haber sido una elección correcta para esta paciente, sobre todo teniendo SIRS disponibles. El desarrollo de tromboembolismo de pulmón es altamente factible y en casos masivos puede haber hipercapnia.

Dr. Gustavo P. Carro: Si el diagnóstico de hipertensión arterial se realizó a los 82 años, puede ser secundaria, asociada a las apneas obstructivas o a enfermedad renovascular. Tenía enfermedad ateromatosa coronaria y en la aorta. Es muy probable que tenga ateromatosis de las arterias renales. Con respecto al compromiso de órgano blanco, no tendría daño renal crónico, no tenemos evidencia de daño neurológico, tenía un fondo de ojo grado II y lo único que tenemos es el compromiso coronario. No tenemos evidencia de hipertrofia ventricular izquierda. Con respecto al tratamiento antihipertensivo que estaba recibiendo (losartán e hidroclorotiazida), ¿es lo mismo el enalapril que el losartán para el tratamiento de la hipertensión arterial? Se piensa que los bloqueantes de los receptores de la angiotensina son iguales que el enalapril pero esto no es así. No solamente hay una diferencia en los efectos adversos sino que tienen una diferencia en los mecanismos de acción. La enzima conver-

tidora convierte la angiotensina I en angiotensina II. Cuando se da un IECA no se produce angiotensina II. Cuando se administra un bloqueante del receptor de la angiotensina, se eleva la angiotensina II. Los IECA disminuyen la acción sobre los receptores AT1 y AT2, en cambio los bloqueantes de la angiotensina I solamente disminuyen la acción sobre la AT1. ¿Cuál es el rol del receptor AT2? Es lo que se está tratando de dilucidar y las conclusiones no son claras. El estímulo de los receptores AT2 podría aumentar el crecimiento a nivel de las arterias de la matriz arterial y también del miocardio. Otras líneas de investigación muestran que los bloqueantes de los receptores de la angiotensina I disminuirían la angiotensina local del miocardio, y esto sí sería beneficioso. Los IECA aumentan las bradiquininas ya que inhiben su degradación, lo cual es beneficioso porque aumenta la vasodilatación y aumenta la sensibilidad a la insulina. En ensayos clínicos ambos grupos bajan la presión de la misma manera y la morbimortalidad es igual. Además estaba recibiendo bisoprolol que como beta-bloqueante inhibe la formación de renina y eso también es beneficioso para la paciente.

Dra. Silvia Quadrelli: Ningún paciente puede tener hipertensión pulmonar asociada a restricción del lecho vascular pulmonar, salvo que se asocie a una capacidad vital menor de 50%, que no es el caso de esta enferma. La causa de esta hipertensión pulmonar puede haber sido la hipoxemia pero ésta se desarrolla en forma lenta. Es muy raro ver los valores de presión pulmonar que tenía esta paciente asociados a fibrosis pulmonar. Otra causa en ella podría ser el síndrome de hipoventilación alveolar, secundario a la obesidad, y que además explicaría la hipercapnia. Con respecto a la DLCO absoluta baja (37%) con una DLCO corregida normal, la explicación es simple: la difusión es proporcional a la superficie disponible para el intercambio e inversamente proporcional al espesor de la membrana. Por lo tanto, cuando disminuye la superficie de intercambio disminuye la difusión por lo que cuando disminuye el volumen alveolar tiene que disminuir la difusión, entonces lo que se hace es corregirlo al volumen alveolar; lo que pasa es que la caída de la difusión no es paralela a la caída del volumen alveolar. El equipo corrige en forma lineal y nos da un valor inadecuado. Los patólogos nos van a decir si tiene una neumonía intersticial usual que es el sustrato anatomopatológico de la fibrosis pulmonar idiopática. En la Rx de tórax tiene líneas B de Kerley y estas corresponden al llenado de los linfáticos que se producen en tres enfermedades: la insuficiencia cardíaca, la linfangioleiomatosis que es poco probable, y por carcinomatosis linfática.

Dr. Fernando J. Ingallina: Yo creo que tenía insuficiencia cardíaca, y la pregunta es si ésta es sistólica o diastólica. Los pacientes con insuficiencia cardíaca

diastólica están relativamente más hipovolémicos que los pacientes con sistólica, y el tratamiento diurético debería ser más cauteloso ya que se activa el sistema renina-angiotensina y el sistema nervioso simpático, lo que lleva muchas veces a la falla del tratamiento. Los criterios predictores de mala función ventricular en el ECG más importantes son: que tenga un ancho de QRS mayor de 110 milisegundos, la presencia de ondas Q (no presentes) y alteraciones de la repolarización (presentes), que en este caso impresionan secundarios a la cardiopatía isquémica y a la hipertensión arterial. Las mujeres añosas tienen más prevalencia de falla diastólica y desarrollan fibrilación auricular paroxística como sucedió en este caso. Otro predictor de falla sistólica en ausencia del ecocardiograma es la relación cardiorádica aumentada en la telerradiografía de tórax. Yo creo que la paciente no tenía insuficiencia sistólica importante, ya que llegó a tener 4 de índice cardíaco, aunque a expensas de presiones de llenado altas. Esta paciente podía ser portadora de enfermedad coronaria y de miocardiopatía hipertrófica hipertensiva de la vejez, con ventrículos relativamente chicos de paredes hipertróficas con fibrosis del anillo mitral y aórtico. Desarrolló una fibrilación auricular con caída del flujo miocárdico coronario con deterioro ventricular sistólico como evento final. En las arterias coronarias podría tener placas no complicadas o placas de alto riesgo irregulares o ulceradas. Creo que el ventrículo izquierdo, si bien va a ser hipertrófico, no va a estar muy dilatado y probablemente sí el ventrículo derecho.

Dr. Roberto D. Freue: Creo que desarrolló un evento agudo que no fue diagnosticado. Pienso que la posibilidad más firme es tromboembolismo de pulmón masivo o submasivo, aunque no tengo evidencias concluyentes. Suspendió el tratamiento habitual por un día, y es poco probable que su descompensación haya sido por eso.

Dr. Jorge E. J. Hevia: El resultado preliminar de la punción mamaria era hiper celularidad, con un informe posterior positivo para cáncer de mama. Si no hubiese tenido una neoplasia, podría haberse planteado por la asociación con patología pulmonar la sarcoidosis o una enfermedad de Wegener de la mama, cuya primera descripción mundial fue en Argentina por el Dr. Elsner. Muchas veces es bueno tratar de introducir un pensamiento lateral, especialmente cuando la anatomía patológica no es categórica. La obesidad es un factor de riesgo de cáncer de mama porque el tejido adiposo es una fuente muy importante de la enzima aromatasa que transforma los andrógenos en estrógenos. La enferma vivía en CF III, o sea que tenía cuadro clínico muy significativo. Con respecto al significado de las líneas B de Kerley, difiere con la Dra. Quadrelli. James Kerley era un irlandés que describió tres líneas de tipo característico: A, B y C. Las

líneas B (cuando no había hemodinamia, ecocardiografía, etc.) eran un elemento muy importante y representaban hipertensión venocapilar. Se ha discutido mucho la validez de las líneas B de Kerley. Actualmente se asume que corresponden a la visualización de parte del intersticio pulmonar condicionado por tres cosas: por sangre, que era el clásico concepto; por células, como el caso de la linfangitis carcinomatosa; o por colágeno en la fibrosis. Me parece poco probable que fuera carcinomatosis linfática, ya que estaba presente en placas de 17 meses antes. No creo que necesariamente haya tenido tromboembolismo pulmonar y creo que algún fenómeno ha gatillado la descompensación hemodinámica. Sobre el final, el volumen minuto cae drásticamente por un mecanismo cardiogénico puro o quizás como expresión final de su shock séptico.

Dra. Clarisa L. Alvarez: El diagnóstico inicial no fue hiper celularidad sino que se quiso solamente señalar que el material era suficiente.

Dr. Samuel Finkelman: Hoy se sabe que existe un síndrome metabólico, y que los obesos tienen mayor predisposición a tener ciertas enfermedades, como insuficiencia cardíaca, cáncer de mama, etc. La grasa es un órgano endocrino cuya principal hormona se llama leptina, que produce saciedad. A veces la obesidad ocurre porque no hay receptores para la leptina. La otra hormona que produce se llama resistina y provoca aumento de la resistencia a la insulina. Se puede investigar con relativa facilidad un síndrome de insuficiencia cardíaca diastólica. Hay enfermedades cardíacas restrictivas: la pericarditis constrictiva, la fibrosis subendocárdica, etc. En una hipertensión arterial se puede producir al mismo tiempo insuficiencia sistólica y una insuficiencia diastólica, y esto puede ser estudiado y valorado con ecocardiograma Doppler.

Dr. Jorge E. J. Hevia: Con respecto a la leptina es interesante porque en realidad, los que comen mucho la tienen alta, por lo que se cree que hay otro neuropéptido intermedio que está fallando.

Dr. Samuel Finkelman: Las leptinas producen su actividad en el hipotálamo, y en el hipotálamo está el neuropéptido Y, que junto con otros mediadores neuroquímicos producen la saciedad y el expendio de energía. Hay una regulación diaria con dos hormonas, una que produce el estómago y que se llama *ghrelin*. El *ghrelin*, cuando el estómago está vacío aparece en la circulación y produce hambre. Hay una hormona que se llama PPY⁽⁶⁻³⁶⁾ que se segrega al final del ileon y al principio del colon, en el ciego, y produce saciedad.

Discusión anatomopatológica

Dra. Valeria Cosentino: En la autopsia se observó en cuadrante ínfero-interno de mama derecha un nódulo de 2.5 cm de diámetro mayor de bordes espiculados, blanquecino, con áreas hemorrágicas probablemente provocadas por la punción. Como podemos ver, el tumor no infiltra la piel suprayacente. La microscopía corresponde a un carcinoma ductal infiltrante tipo NOS con un patrón de crecimiento principalmente sólido con áreas mucinosas y tubulares que comprendían alrededor del 20% del tumor. Las células que lo componen presentan escaso citoplasma con núcleos monomorfos, algunos hipercromáticos con nucléolo prominente; el índice de Bloom & Richardson es de 6, un tumor moderadamente diferenciado. Se disecaron cinco ganglios linfáticos axilares sin metástasis. Tampoco encontramos metástasis en el resto de los órganos examinados en la autopsia. Por lo tanto este tumor corresponde a pT2 N0 M0 de la clasificación de la UICC.

En los pulmones se observaron múltiples nódulos blanquecinos, bilaterales, el mayor de 1.5 cm, dispersos en el parénquima, algunos en contacto con la pleura, sin encontrar un nódulo que pudiera considerarse el primitivo. Los ganglios linfáticos hiliares estaban agrandados, algunos blanquecinos; microscópicamente tenían metástasis de un tumor de células gigantes, pleomórfico sin diferenciación neuroendocrina, adencarcinomatosa ni escamosa. En los pulmones las células tumorales ocupaban los espacios aéreos y el intersticio con permeación vascular y linfática. El tumor es muy diferente al tumor mamario, sus células presentan citoplasma amplio eosinófilo, núcleos grandes, pleomórficos, bizarros, hipercromáticos con nucléolo prominente; las coloraciones para mucina epitelial fueron negativas. Una característica distintiva es la pérdida de cohesividad de las células tumorales y el infiltrado inflamatorio polimorfonuclear interpuesto entre ellas. Además, se observó emperipolesis y canibalismo celular¹ (Fig. 1). El tumor, como dijimos, se extiende a ganglios hiliares, a las dos pleuras y a glándula suprarrenal izquierda que tiene un nódulo blanco grisáceo de 4 mm. En las zonas sin tumor los pulmones tenían edema agudo con algunos infiltrados inflamatorios, sin condensación, y cicatrices fibrosas focales en lóbulos superior y medio derecho. No encontramos evidencias de aspiración ni signos de hipertensión pulmonar crónica. En síntesis, un carcino-

¹Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press, 2004, pp 55-6.

Como hallazgos presenta una cistitis hemorrágica aguda con extravasación de glóbulos rojos en la superficie vesical, infiltrado de polimorfonucleares y epitelio denudado, pancreatitis focal terminal, estasis hepática con transformación grasa macrovacuolar de poca magnitud, centrolobulillar, y otras lesiones que no tuvieron trascendencia en el cuadro clínico.

Diagnóstico anatómico (A 3290)

1) *Carcinoma de pulmón de células gigantes, con diseminación pulmonar homo y contralateral, pleural y a ganglios hiliares y suprarrenal; pT4N1M1, Estadio IV. Carcinoma ductal infiltrante, (2.5 cm) NOS; pT2N0M0, Estadio I. Edema agudo (¿cardíaco? ¿inflamatorio?). Areas de enfisema centrolobulillar y cicatrices fibrosas.*

2) *Cardiomegalia (450 g). Miocardiopatía. Hipertrofia ventricular izquierda (18 mm). Ateromatosis leve de aorta y ramas. Nefroangioesclerosis.*

3) *Cistitis hemorrágica aguda. Lipomatosis de páncreas y pancreatitis focal terminal. Congestión hepática centrolobulillar con transformación grasa macrovacuolar. Leiomioma uterino (2 cm). Atrofia quística senil de endometrio. Gastritis crónica, antral. Status post-tiroidectomía.*

Fig. 1.- Carcinoma de células gigantes. Emperipolesis y canibalismo. H. y E.

ma pulmonar de células gigantes, distinto del carcinoma mamario.

El corazón pesaba 450 g (N=350 g) con hipertrofia del ventrículo izquierdo (15 a 20 mm). Las coronarias estaban permeables con ateromatosis leve. En el miocardio se observó miocardiopatía difusa sin un patrón determinado.

Teach at the outset, before any of the fundamentals, the still imponderable puzzles of cosmology. Let it be known, as clear as possible, by the youngest minds, that there are some things going on in the universe that lie beyond comprehension, and make it plain how little is known.

Enseñe al comienzo, antes que ninguno de los fundamentos, las aún imponderables adivinanzas de la cosmología. Haga conocer, a las mentes más jóvenes, tan claramente como sea posible, que hay algunas cosas que ocurren en el universo que están más allá de la comprensión y diga simplemente cuan poco se conoce.

Lewis Thomas (1913-1993)

*Late night thoughts on listening to Mahler's ninth symphony (1983).
Humanities and Science. New York: Bantam, 1984, p 52*