

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO, HIPERTENSION PULMONAR, CRIPTOCOCOSIS Y ENFERMEDAD HEPATICA

M.B., sexo femenino. Ingresó el 22-3-00 y falleció el 31-3-00. F. N° 51.759.

Mujer de 43 años que ingresó por cefalea y fiebre de un mes de evolución. Tenía antecedentes de lupus eritematoso sistémico diagnosticado en 1977, tuberculosis pulmonar en 1980, hipertensión arterial de larga data y púrpura trombocitopénica autoinmune. Por consultorio externo se interpretó que la cefalea y la fiebre se debían a actividad lúpica y se aumentó la dosis de prednisona de 20 a 60 mg/día. Debido a la falta de respuesta a esta última medida se decidió su internación. Al ingreso tenía una presión arterial de 120/90; frecuencia cardíaca de 88/min, respiratoria de 20/min; temperatura 36. Estaba lúcida, bradipsíquica, no tenía signos meníngeos ni signos de foco neurológico. Tenía hematomas en las extremidades inferiores y el abdomen estaba distendido, con matidez percutoria. El electrocardiograma tenía ritmo sinusal, eje en 90 grados; PR 0.12; QRS 0.08; T positiva en V2 y V3. La radiografía de tórax mostró dilatación del arco de la arteria pulmonar. El laboratorio evidenció hematocrito: 43%; glóbulos blancos: 10 300; plaquetas: 4 000; eritrosedimentación:10; creatinina 0.64; urea: 0.20; Na 131; K 3.8; glucemia 2.76; GOT 48; GPT 137; FAL 451; GGT 494; LDH 858; QUICK 100%; KPTT 34. La tomografía de cerebro no mostró hemorragia. Se aumentó la dosis de prednisona a 80 mg/día. El 23/04/00 tenía 37,8 de temperatura, estaba más somnolienta, con *Score* de *Glasgow* de 14/15, tenía rigidez de nuca, apareció una paresia braquiocrural izquierda 3-4/5 y estaba en posición en gatillo de fusil. Los glóbulos blancos se elevaron a 15400; las plaquetas disminuyeron a 2 000; con FIO₂ 0.21; PO₂ 67; PCO₂ 23; pH 7.56; HCO₃ 20.5; a/A 0.55. Ingresó a terapia intensiva, se realizó una punción lumbar bajo transfusión de plaquetas y tenía una presión del líquido cefalorraquídeo de 40 cm H₂O; hematías 2700/mm³; 60% crenados, leucocitos 240 mm³, 93% neutrófilos; glucosa 0.10gr/L. El estudio bacteriológico informó: elementos levaduriformes capsulados, tinta china y látex positivos para *Criptococcus neoformans*, por lo que inició tratamiento con anfotericina B. El 24/03/00 desarrolló parálisis braquiocrural izquierda y continuaba somnolienta. Se realizó una ecografía abdominal que mostró múltiples nódulos hiperecoicos de 20-30 mm en el hígado y el bazo midió 130 mm. La tomografía computada de cerebro mostró imágenes puntiformes redondeadas hiperdensas bilaterales a predominio del lobulo frontal derecho que realizaban con el contraste endovenoso. El 26/03/00 estaba afebril, el foco motor derecho había mejorado, estaba lúcida y tenía múltiples hematomas en la piel. Continuaba con 4 000 plaquetas, hematocrito 32% y urea 0.80g. Evolucionó favorablemente y el 27/03/00 pasó a sala general. Ese mismo día tuvo metrorragia, hematuria y aumentaron los hematomas en la piel, tenía 25% de hematocrito. Se realizó una transfusión de glóbulos rojos y plaquetas. El 28/03/00 tenía 17 000 plaquetas y el hematocrito era de 31%. Los hemocultivos fue-

ron positivos para estafilococo *aureus* meticilino sensible e inició tratamiento con cefalotina. Los anticuerpos anti-plaquetarios fueron positivos, por lo que recibió gammaglobulina endovenosa. El 29/03/00 estaba afebril, nuevamente desarrolló deterioro del sensorio, desviación conjugada de la mirada hacia la derecha y paresia facio-braquio-crural izquierda 4/5. Las pupilas estaban isocóricas y reactivas. Se realizó una nueva tomografía computada de cerebro que mostró una nueva lesión hiperintensa frontal derecha y había edema cerebral, mayor en el hemisferio derecho. Reingresó a terapia intensiva e inició tratamiento con manitol. Había recibido una dosis acumulativa de anfotericina de 280 mg. El 30/03/00 se realizó una nueva punción lumbar bajo transfusión de plaquetas; la presión fue de 25 cm H₂O y el estudio mostró: tinta china positiva y también positivo el antígeno de la cápsula del criptococo N3. Se cambió el esquema antibiótico a rifampicina-vancomicina. Evolucionó con mayor deterioro del sensorio, hipotensión arterial, mala mecánica respiratoria con respiración atáxica. Laboratorio: FIO₂ 0.21; PO₂ 76; PCO₂ 14; pH 7.11; HCO₃ 4,3; *anion gap* 22; lactacidemia 13,5; glucemia 4.30. Recibió expansión con solución salina, insulina y bicarbonato de sodio sin respuesta, por lo que inició dopamina 25 µg/kg/min. Ingresó en asistencia respiratoria mecánica y desarrolló *distress* respiratorio agudo del adulto, con FIO₂ 1 PO₂ 65; PCO₂ 29; pH 7.27; HCO₃ 12,8; a/A 0.09; PA/FIO₂ 65. Se suspendió el manitol, se transfundió plaquetas y se indicó balance negativo, con lo que evolucionó hemodinámicamente estable y mejoró la gasometría: con FIO₂ 0,40; PO₂ 66; PCO₂ 27; pH 7.27; HCO₃ 25; a/A 0,26; PA/FIO₂ 165. Posteriormente desarrolló convulsiones focales tónico-clónicas en miembro superior izquierdo, por lo que recibió diazepam y difenilhidantoína. El 31/03/00 tenía pupilas isocóricas, hiporreactivas y reflejo córneo abolido, y ojos de muñeca. Estaba arrefléxica y nuevamente presentó convulsiones focales en miembro superior izquierdo. La presión arterial sistólica era de 70 mmHg, por lo que se aumentó el goteo de dopamina a 35 µg/kg/min e inició adrenalina. Tenía mala perfusión periférica, desarrolló metrorragia y hematuria. Tenía 25 100 glóbulos blancos; hematocrito 23%; Quick 42%; KPTT 43"; FII 68%; FV 30%; FVII 115%; FX 50%; PDF+ y había vacuolas citoplasmáticas en el frotis periférico. Presentó paro cardio-respiratorio y falleció.

Discusión Radiológica

Dra. Marcela Abruzzi: La radiografía de tórax de la última internación no muestra lesiones pleuroparenquimatosas. Se observa agrandamiento del arco de la arteria pulmonar como signo de hipertensión pulmonar.

Dr. Ricardo Ré: En la tomografía de cerebro sin contraste del día del ingreso del 22 de marzo del 2000 llamaron la atención imágenes puntiformes hiperdensas, que se ven en la región frontal de ambos lados. La

tomografía del 24 de marzo hecha con contraste muestra un aumento de la densidad de los espacios subaracnoideos, como se ve en los procesos inflamatorios menínges. El día 29 de marzo se ven más lesiones hiperdensas calcificadas y parece tener menor compromiso inflamatorio en los espacios subaracnoideos porque se ve menos contraste. La última tomografía del 30 de marzo, un día antes de fallecer, las imágenes no varían en forma significativa. Las lesiones hiperdensas son difíciles de localizar, son puntiformes y algunas de ellas son periféricas, corticosubcorticales. Hay una tomografía de tórax de diciembre de 1998 en la que tenía derrame pericárdico y se ven lesiones quísticas pulmonares en los lóbulos inferiores. Si bien este es un estudio sin contraste, la arteria pulmonar tenía un diámetro aumentado, de alrededor de tres centímetros, mayor al diámetro de la aorta. No veo derrame pleural.

Discusión Clínica

Dr. Roberto Freue: Esta paciente sobrevivió 23 años a su enfermedad, el lupus eritematoso sistémico; hasta el período final mostró actividad y falleció como consecuencia de una infección. Desarrolló actividad lúpica a nivel hematológico, pulmonar y serosítico. En la última internación se diagnosticó síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos asociado. Tenía plaquetopenia y una vez que el número de plaquetas se elevó por encima de 35.000 por mm³, se comprobó que tenía anticuerpos anti-plaquetarios. La plaquetopenia persistió durante toda la internación, aunque solamente tuvo manifestaciones hemorrágicas al final. En el último mes de su vida comenzó con los síntomas que llevaron al diagnóstico de meningoencefalitis criptocóccica. Como tenía plaquetopenia, cefalea y fiebre, inicialmente se pensó que la paciente cursaba con actividad lúpica, por lo que se aumentó la dosis de corticoides, que ya recibía. Se produjo una remisión tanto de la cefalea como de la fiebre, reapareciendo esta última una semana antes de la última internación. Cuando se internó, parecía tener una enfermedad diferente a la cerebritis lúpica, ya que tenía signos de foco neurológico, hemiparesia izquierda y además signos menínges con rigidez de nuca y posición en gatillo de fusil. Se realizó una tomografía computada de cerebro que no evidenció lesiones ocupantes. Posteriormente se hizo una punción lumbar, que tanto la tinta china como el látex y luego el cultivo fueron positivos para criptococo, por lo que ese mismo día inició tratamiento con anfotericina. Esta entidad no es rara en huéspedes inmunocomprometidos, sobre todo en pacientes con SIDA, y con menor incidencia en inmunosuprimidos por trasplante de órganos o por medicación inmunosupresora. En la era pre-SIDA la criptococosis meníngea era motivo de publicación y en la actualidad

se han reportado casos en huéspedes inmunocompetentes. La meningoencefalitis criptocóccica tiene una elevada mortalidad, que es de alrededor del 25% pero hay sub-grupos que tienen una mortalidad mayor al 50%. El factor pronóstico más importante (y que es el mismo que para las meningitis bacterianas), es el estado de conciencia en el momento del diagnóstico. Si el paciente tiene deterioro del estado de conciencia, el pronóstico es muy malo. El segundo factor de riesgo es la hipocelularidad del líquido cefalorraquídeo, que se produce por la escasa capacidad de defenderse que tienen los pacientes inmunocomprometidos. Los que tienen menos de 40 células por mm³ en el líquido cefalorraquídeo tienen peor pronóstico. No está muy claro si otros factores, como por ejemplo la hipoglucoorraquia inicial o la hipoglucoorraquia persistente a pesar del tratamiento, tienen valor pronóstico. Esta paciente ingresó y al poco tiempo desarrolló deterioro del estado de conciencia pero tenía más de 40 células por mm³ en el líquido cefalorraquídeo. Tenía un mes de evolución de este cuadro y recibía esteroides por el lupus, de modo que supusimos que el pronóstico era desfavorable. Además el cuadro fue muy fluctuante y había otros factores que entorpecían la interpretación y el manejo de la paciente. El más importante fue la plaquetopenia y debido a las variaciones del cuadro neurológico, inclusive tuvo convulsiones, se le hicieron varias tomografías de cerebro en menos de diez días sospechando hemorragia intracerebral, que no se encontró. Fue muy llamativa la excelente evolución que tuvo luego de iniciar el tratamiento, con 150 mg de anfotericina recuperó la lucidez y mejoró el foco motor izquierdo. Estuvo cuatro días en terapia intensiva y pasó a la sala donde permaneció otros dos días. Posteriormente, en forma aguda, desarrolló un nuevo cuadro de deterioro del sensorio hasta llegar al coma, volvió a establecerse el foco motor izquierdo y apareció desviación conjugada de la mirada contraria al lado del foco motor. Nuevamente ingresó a terapia intensiva con un cuadro de hipotensión severa y acidosis láctica, que se corrigió rápidamente con la ventilación mecánica y la expansión. Posteriormente tuvo un episodio de convulsiones tónico-clónicas generalizadas que cedió espontáneamente. A las 36 horas de estar en asistencia respiratoria mecánica la paciente tuvo un paro cardíaco y falleció. Es interesante el tipo de evolución bimodal que ha tenido esta paciente, con mejoría (inclusive en las características del líquido cefalorraquídeo) y luego rápido empeoramiento, evolución que ha sido descrita en la literatura. En general los pacientes con esta evolución bimodal tienen criptococomas tanto supra como infratentoriales y la mayoría muere por una complicación relacionada con los infratentoriales, sea una lesión de tronco por edema, o por rotura o hemorragia de los criptococomas. En algunas tomografías de esta paciente se vieron imágenes hiperdensas que no se

modificaron, pero se observó edema, que progresó en el hemisferio cerebral derecho y que pudo haberla llevado al enclavamiento con el que finalmente falleció. Recibió gammaglobulina debido a la plaquetopenia de mecanismo autoinmune. Esta indicación es discutible ya que tenía hipertensión endocraneana (40 mm Hg de presión de apertura) desde el ingreso al hospital y se sabe que la gammaglobulina puede generar edema cerebral. Otro punto interesante fueron las lesiones hepáticas, tenía una ligera elevación de las transaminasas y un patrón de colestasis. La ecografía abdominal de enero del 2000 evidenció múltiples nódulos hiperecoicos en el hígado. Lamentablemente esa ecografía no la vio ningún médico y en la última internación la repetimos y fue similar a la previa, con las lesiones hiperecoicas de mayor tamaño. Las enzimas hepáticas habían aumentado y empeorado la colestasis. Una posibilidad es que hubiera desarrollado una criptococosis diseminada, con compromiso hepático y cerebral. Se debería haber hecho una punción hepática. A los tres o cuatro días del ingreso y posteriormente se hicieron hemocultivos que fueron positivos para estafilococo meticilino-sensible. Creo que la paciente tenía un foco bacteriano endovascular además de la criptococosis y no es raro que estos pacientes tengan más de una infección. ¿Podrían ser abscesos hepáticos por estafilococo las lesiones hepáticas? En contra está la evolución y la descripción ecográfica, ya que los nódulos eran hiperecoicos. Quizás estos eran nódulos de regeneración de una cirrosis hepática. La paciente falleció por el cuadro neurológico en el contexto de una coagulopatía. Tuvo múltiples hemorragias, en los sitios de punción, metrorragia y hemorragia por el tubo traqueal. Llamativamente en ese momento fue cuando tuvo el mayor número de plaquetas, 105 000 por mm^3 , ya que había recibido gammaglobulina y transfusión de plaquetas. De modo que la diatesis hemorrágica final seguramente tuvo que ver con una coagulopatía por consumo y una falla hepática asociada a la sepsis. Tenía PDF positivo, un leve déficit de factores de coagulación y el factor V muy bajo. El otro punto a discutir es de la anemia. Ingresó con un hematocrito normal y falleció con 23%, detectándose signos de hemólisis: LDH elevada, hiperbilirrubinemia indirecta, reticulocitosis y haptoglobina ausente. Es probable que el mecanismo de hemólisis fue mediado por anticuerpos, es decir, una anemia hemolítica asociada a la plaquetopenia autoinmune. Se pensó también en la posibilidad de síndrome hemofagocítico que pudiese explicar ambas citopenias. En resumen, creo que esta paciente inmuno-deprimida desarrolló una criptococosis meníngea y falleció por complicaciones inherentes a ésta. Me quedan dudas sobre la enfermedad hepática. La causa de la muerte probablemente fue un síndrome de *distress* respiratorio agudo del adulto o una bronconeumonía bilateral.

Dra. Patricia Santoro: Se trata de una paciente lúpica tratada crónicamente con corticoides, que padeció una infección meníngea por un germen oportunista, el criptococo. Cuando ocurre una infección del sistema nervioso central por este hongo, las lesiones que se pueden ver son de distinto tipo. La más frecuente cuando hay una meningo-encefalitis, y la que creemos que ocurrió en esta paciente, es la formación de pseudo-quistes gelatinosos. Estos pseudo-quistes no son criptococomas, son conglomerados de criptococos que no tienen la cápsula bien formada, tienen entre 2 y 3 mm de diámetro y se encuentran cerca de los vasos sanguíneos. En general son de localización cortical o subcortical, en la unión de la sustancia gris y la sustancia blanca. A medida que crecen pueden profundizarse en el parénquima y tienen como característica que se calcifican rápidamente y pueden generar las imágenes que vimos en las tomografías. Aunque en este caso no ocurrió, los pacientes pueden tener angeítis, tanto por compromiso infiltrativo como inflamatorio y en la tomografía de cerebro se expresan como infartos múltiples de tipo lacunar. Los criptococomas son abscesos con cápsula, no se ven en la tomografía en este caso. Como complicación a largo plazo, los pacientes pueden desarrollar hidrocefalia por el aumento de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo. Analizando las tomografías, parece haber tenido un compromiso difuso del sistema nervioso central por múltiples pseudo-quistes gelatinosos y no por criptococomas. El foco motor izquierdo y la desviación conjugada de la mirada hacia la derecha se debieron a lesiones del centro frontal de la mirada del lado derecho. También tuvo convulsiones que empezaron como crisis motoras focales del miembro superior izquierdo. Probablemente el área de irritación cerebral donde se inició la crisis convulsiva estaría también localizada en esa misma zona. A juzgar por la presión de apertura en el líquido cefalorraquídeo y por las imágenes, existía hipertensión endocraneana y si bien estaban afectados los dos hemisferios cerebrales, el más comprometido parecía ser el derecho. Si se hubiera enclavado por la hipertensión intracraneana, por la imagen de la tomografía, se debería haber herniado el hemisferio cerebral derecho y desarrollado una hernia uncal. Sin embargo, no tuvo el cuadro clínico de tal hernia, ya que no tuvo anisocoria, es decir, no tuvo compromiso del tercer par derecho. En el examen neurológico del 31 de marzo tenía pupilas isocóricas e hiporreactivas y los reflejos corneano y ojos de muñeca estaban abolidos. Se encontraba arrefléxica y flácida, probablemente por las dosis altas de benzodiazepinas que recibió para el tratamiento de las convulsiones.

Dr. Guillermo Benchetrit: Los pacientes con lupus eritematoso sistémico tienen una frecuencia aumentada de infecciones por los tratamientos inmunosupresores. La

mortalidad del lupus es bimodal, en los primeros años se produce por infección y a largo plazo por complicaciones cardiovasculares. La realidad con nuestros pacientes es que tienen larga sobrevida, pero habitualmente mueren por infecciones oportunistas. Revisando la literatura la muerte por infección en pacientes con lupus se produce por microorganismos comunes u oportunistas en porcentajes similares. El problema es que en el caso de las infecciones oportunistas el diagnóstico en vida se hace sólo en el 30% de los casos. Revisamos con el servicio de patología las autopsias de pacientes con lupus de los últimos diez años en el IDIM. De 17 pacientes, 11 murieron por infección y en 7 casos la muerte se produjo por infecciones oportunistas, 5 pacientes tenían más de una infección y fueron pocos los casos donde no hubo un diagnóstico pre-mortem. El problema fue que pese al diagnóstico adecuado, no se logró el control de la infección y los pacientes fallecieron, como en este caso, que quizás también tuvo otra infección oportunista. La criptococosis, antes del SIDA, era una infección poco frecuente y se decía que la mitad de los casos ocurrían en huéspedes sanos o aparentemente sanos. Con la aparición del SIDA y la disminución de los CD4 en general por debajo de 100, la frecuencia de esta infección oportunista, por un hongo de distribución universal, aumentó significativamente. En cuanto a los factores pronósticos que se comentaron, queda por mencionar la medición de los niveles de antígeno del criptococo. En este caso la paciente tenía 1 en 1.024, lo cual suele asociarse con mal pronóstico. Esta paciente tenía además hemocultivos positivos para criptococo, además del estafilococo, o sea que tenía una infección diseminada, con manifestaciones fundamentalmente del sistema nervioso central. Otro diagnóstico alternativo es que haya desarrollado una sobre-infección por el estafilococo meticilino-sensible de la comunidad en el sistema nervioso central. En cuanto al compromiso del hígado, no puedo descartar que haya sido por el criptococo. Creo que la muerte se debió a una hemorragia o a algún evento relacionado con la infección por criptococo. Antes de morir la infección no se había controlado dado que en la punción lumbar pre-mortem seguía con cultivo positivo. Habitualmente a las dos semanas de tratamiento útil sólo se logra la negativización del líquido cefalorraquídeo en el 60 o 70% de los casos. Esta paciente no llegó a recibirlo dos semanas, 300 mg de anfotericina en total, por lo tanto la falla se debió a la breve duración del tratamiento.

Dr. José Luis Plana: El diagnóstico de púrpura trombocitopénica autoinmune asociada al lupus se hizo en 1980. Se trató adecuadamente con dosis bajas de corticoides hasta 1999, año en el cual desarrolló reactivación lúpica. En ese momento fue evaluada por hematología y además del derrame pericárdico tenía

plaquetopenia de 36000 y anemia con haptoglobina ausente. Buscamos en el frotis de sangre periférica indicios de hemólisis microngiopática y no los encontramos. Desde 1998 tenía anticuerpos antifosfolípidicos positivos. En octubre de 1999 le hicimos una punción de médula ósea que mostró ausencia de hierro y tenía megacariocitos aumentados. Esto nos hizo suponer que la trombocitopenia era de origen periférico y de mecanismo inmune. Como ya había sido demostrado este diagnóstico en años anteriores, le aumentamos la dosis de corticoides porque además había reactivación del lupus. Si bien la actividad lúpica se controló, la cifra de plaquetas no superó los 35000/ 40000, por lo que disminuimos la dosis de corticoides y discutimos indicarle Danazol si la trombocitopenia se profundizaba. En diciembre de 1999 se dosaron anticuerpos IgG antiplaquetas, observándose moderadamente aumentados, como se ve en los pacientes lúpicos con trombocitopenia de mecanismo inmune. La última internación se debió al cuadro neurológico e infección y nosotros intervinimos por un agravamiento de la trombocitopenia habitual, que llegó a 2000 plaquetas. Pensamos que asociada a la infección, la paciente podría haber desarrollado un mecanismo de hemofagocitosis. Hicimos una punción de médula ósea días antes del fallecimiento que fue similar a la de octubre de 1999. Tenía hierro ausente, una médula hiper celular con serie roja conservada, megacariocitos muy aumentados y una hiperplasia leucoblástica, sin evidencias de hemofagocitosis. No puedo descartar al síndrome antifosfolípidico como mecanismo de la trombocitopenia. Con respecto al cuadro final de coagulación, estoy de acuerdo que desarrolló un cuadro de insuficiencia hepática y no creo que haya habido un mecanismo de consumo. Esto fue así porque tuvo una caída de los factores de la coagulación con un VIII elevado y factor V muy bajo, de 30%, con PDF ligeramente elevados.

Dra. Mirta Virginillo: En los 20 años de evolución de esta paciente nunca hubo evidencias de hepatopatía. Recién en la última etapa, en noviembre de 1999 tuvo el hepatograma alterado, a predominio de colestasis, con aumento de la fosfatasa alcalina y leve aumento de transaminasas. En enero del 2000 se realizó la primera ecografía, que mostró hígado heterogéneo con nódulos pequeños hiperecóticos, con el bazo normal, pero con moderada ascitis. Hasta ese momento no se había hablado de hepatopatía y revisando la historia clínica no encontré marcadores de hepatopatía crónica. Por ejemplo, no encontré virus B y C, marcadores de autoinmunidad, etc. Posteriormente apareció la criptococosis con compromiso neurológico y en marzo del 2000 cuando se internó se realizó la segunda ecografía que describía algo similar a la primera, aunque había menor cantidad de ascitis y el bazo era de tamaño normal. Creo que la

paciente tenía una cirrosis hepática, ya que había un hígado nodular y ascitis, aunque no hubo evidencias de várices esofágicas. La otra posibilidad, tratando de ser unicista, es que la paciente haya tenido compromiso hepático por el criptococo, que se produce en alrededor del 19% de los casos de criptococosis diseminada. Sin embargo están descritos como nódulos "en ojo de buey", hipoeoicos y no hiperecoicos como tenía esta paciente. El criptococo entra al organismo por vía inhalatoria y se encuentran en el excremento de las palomas. En las biopsias de hígado de la criptococosis diseminada puede haber necrosis hepatocelular, áreas quísticas y pueden haber abscesos en raras ocasiones. También se describe que el criptococo puede generar colestasis, un cuadro similar a la colangitis esclerosante, y esta paciente tenía un cuadro enzimático a predominio de colestasis. El otro punto que quería discutir es el lupus y el compromiso hepático. Si bien se sabe que el lupus no produce una enfermedad específica, puede haber una variedad de lesiones en el hígado: esteatosis, hepatitis crónica, cirrosis o granulomatosis hepática. Si esta paciente no tenía una cirrosis hepática, es difícil explicar por qué tenía ascitis. Una posibilidad es que, teniendo el antecedente, haya desarrollado una tuberculosis miliar con peritonitis tuberculosa que justifique la ascitis. Coincidió que en la etapa final tuvo una caída del factor V por falla hepática.

Dr. Jorge A. Manni: La paciente tenía una larga evolución, casi 25 años, después del diagnóstico de lupus eritematoso sistémico. Al tiempo del diagnóstico cumplía con cinco criterios clasificatorios (ACR) y al final agregó dos. En el IDIM siguen su tratamiento por lo menos 30 pacientes con evolución de su enfermedad de más de 20 años, habiendo fallecido tres después de 15 años de seguimiento. Este grupo fue estudiado aplicándole el índice de daño acumulado (SLICC/ACR) dando, el promedio del grupo, un total de cinco. Este índice, *per se*, no es un indicador de gravedad y el de esta paciente era de dos (bajo). Además tenía actividad lúpica moderada (SLEDAI) y falleció con infección. Los pacientes con lupus eritematoso sistémico mueren con infección, en la misma proporción, aproximadamente, que en la era pre-antibiótica (46%). La paciente recibía 60 mg de prednisona cuando se insertó el germen oportunista asociado al evento final. También tuvo plaquetopenia que está descrita como un índice de mayor morbilidad y mal pronóstico, independientemente del número de plaquetas o la presencia de hemorragias, es raro que sea grave como en este caso y probablemente hubo otros factores que contribuyeron a la plaquetopenia como los anticuerpos antifosfolípidos.

Dr. Guillermo B. Semeniuk: Desde el punto de vista respiratorio esta paciente tuvo varias enfermedades que

pueden afectar el pulmón: el lupus, la tuberculosis y la criptococosis. Desde el punto de vista del lupus, si bien no se pudo hacer un *ecodoppler* cardíaco, tanto la radiografía como la tomografía sugieren que esta paciente tenía hipertensión pulmonar. No parece haber tenido afectación parenquimatosa del pulmón, no hubo indicios de pulmón "encogido" secundario ni primario y tampoco parece haber habido compromiso diafragmático. Había algunas lesiones quísticas en las bases pulmonares de difícil interpretación y ciertas áreas de fibrosis que ya fueron mencionadas. En el IDIM hemos tenido pacientes con hipertensión pulmonar grave, algunos de ellos publicados. Las lesiones que se ven en la vasculatura pulmonar son trombosis *in situ*, micro-émbolos en pulmón o alteraciones propias de los vasos. Quizás alguno de estos hallazgos encontraremos en el caso que nos ocupa hoy. Con respecto a la etapa final, además del *distress* respiratorio agudo del adulto producido por la infección, hubo un descenso importante del hematocrito y una posibilidad es que haya tenido una hemorragia pulmonar como evento final

Dr. Gustavo De Feo: A esta paciente la conocí en octubre de 1998 y en esa época recibía bajas dosis de corticoides, 4 mg de prednisona por día. Entonces consultó por fiebre vespertina de dos meses de evolución, descenso de peso y dolor precordial. Tanto el cuadro clínico como el ecocardiograma confirmaron que la paciente cursaba una pericarditis. Los anticuerpos anti-DNA que seis meses antes habían sido negativos se positivizaron con títulos elevados y el complemento hemolítico total que era normal, había descendido en forma significativa. Además tenía una eritrosedimentación acelerada y anemia hemolítica. Con estos datos, consideré que la paciente tenía actividad del lupus y se controló con 20 mg de prednisona. Resolvió el derrame pericárdico, recuperó peso, cedió la fiebre y mejoraron los parámetros de laboratorio. No consultó hasta agosto de 1999, en que nuevamente presentó deterioro del estado general y episodios de disnea paroxística nocturna. La estudiamos y tenía trombocitopenia e hipertensión pulmonar, que no se justificaba por la obstrucción bronquial, que era leve. Pedimos anticuerpos antifosfolípidos, que fueron positivos y la tratamos con antiagregación plaquetaria, sin aumentar la dosis de corticoides. El frotis de sangre descartó un síndrome de PTT asociado a lupus y cuando se agravó la plaquetopenia se hizo una punción de médula ósea que demostró que la misma era de origen periférico. Cuando la plaquetopenia se agravó y apareció púrpura y equimosis, decidí internarla. En esa internación se detectaron los anticuerpos antiplaquetarios y se confirmó la anemia hemolítica asociada al lupus. Creo que los anticuerpos antifosfolípidos, además de los antiplaquetarios, tuvieron un rol patogénico en la trombocitopenia. Se aumentó la dosis de prednisona de

20 a 60 mg y en los dos meses siguientes, por consultorio externo, se disminuyó progresivamente la dosis de corticoides. En diciembre de 1999 en un control de laboratorio apareció colestasis por lo cual solicité una ecografía abdominal, que fue normal. En ese momento intenté hacer una tomografía computada helicoidal de tórax para descartar trombosis de los grandes vasos pulmonares, que justifique la grave hipertensión pulmonar y los anticuerpos antifosfolípidos, pero no se pudo hacer. En enero del 2000 me llamó la atención la distensión abdominal, me impresionó que tenía ascitis y pedí una nueva ecografía. Esta ecografía se hizo pero la paciente no volvió a consultar hasta que se internó en marzo del 2000. En febrero había comenzado con fiebre, cefalea, astenia, adinamia y deterioro del estado general. En ese momento se consideró que podía tratarse de una reactivación del lupus y se indicó 60 mg de prednisona. Cedió la cefalea, la fiebre y mejoró el estado general, a tal punto que pensé que debía recibir un tratamiento inmunosupresor más agresivo, como por ejemplo, ciclofosfamida, que no recibí. Finalmente falleció por la infección, pero nunca recibió un tratamiento inmunosupresor agresivo, de modo que habrá que considerar al lupus como causal de inmunosupresión.

Dr. Cecilia Mirant Borde: Los residentes nos preguntamos si la paciente desarrolló una hemorragia subaracnoidea por la plaquetopenia, por las imágenes que mostró el Dr. Ré en la región frontal derecha y porque en la primera punción lumbar tenía 2 700 glóbulos rojos del cual el 60% eran crenados, aunque no tenemos las características del sobrenadante del líquido cefalorraquídeo. En el caso que esto hubiera sido así, creemos que tenía indicación de esplenectomía de urgencia.

Dr. Roberto Freue: Las hemorragias intraparenquimatosas o subaracnoideas son eventualidades infrecuentes en pacientes con plaquetopenia. La padecen sólo el 2 ó 3% de los pacientes con plaquetopenia grave por purpura trombocitopénica autoinmune. Además en las imágenes tomográficas cerebrales no se vió hemorragia.

Dr. Guillermo Benchetrit: Si bien el *Criptococcus neoformans* ingresa por vía inhalatoria y se puede encontrar en las deyecciones de paloma, no se considera una zoonosis porque se encuentra en el medio ambiente. No hay transmisión interhumana. En mayo de este año se publicaron las recomendaciones de la Sociedad Americana de Infectología para el tratamiento de micosis sistémicas. Se recomiendan distintos tratamientos y no está confirmado que uno sea mejor que otro. Uno de ellos es asociar 5-fluocitocina a la anfotericina para re-

ducir la dosis de esta última, pero el problema es que no hay esa droga en el país. Además tiene efectos hematológicos adversos y se recomienda hacer dosajes para poder manejar los niveles adecuadamente. Otra recomendación es utilizar la anfotericina no liposomal, a no ser que los pacientes desarrollen efectos adversos, en cuyo caso se utiliza la liposomal, aunque no se ha demostrado que sea mejor y es muy costosa.

Discusión anatomoclínica

Dr. Juan Antonio Barcat: La autopsia fue necesariamente incompleta porque teníamos a los familiares esperando llevarse el cadáver y sólo autorizaron un mínimo examen anatómico. Llamó la atención en el examen externo la presencia de equimosis múltiples. Se hizo una incisión abdominal y por esa incisión se obtuvo el lóbulo inferior del pulmón derecho, hígado y el riñón izquierdo. Empezamos por el hígado; el aspecto del hígado era muy llamativo por la presencia de nódulos, unos claros otros más oscuros, de tamaño irregular, sin netas bandas de fibrosis. La posibilidad de que estos nódulos podían tratarse de torulomas o criptocomas, hizo que nosotros, antes de hacer otra cosa, llamáramos a nuestros colegas de microbiología y les pidiéramos que punzaran el hígado y tomaran material de esos nódulos. Los cultivos fueron negativos tanto para hongos como para gérmenes comunes. El hígado tiene la arquitectura alterada, con espacios porta separados irregularmente y apiñamiento de venas centrolobulares y venas porta y nódulos de regeneración con zonas de trabéculas dobles y hepatocitos grandes y zonas periféricas con trabéculas atroficas con hepatocitos chicos, un hígado que tiene la arquitectura alterada, nodular pero carente de fibrosis, es lo que se llama una hiperplasia nodular regenerativa, una lesión que no se ve con frecuencia (Fig. 1). Esta hiperplasia nodular regenerativa del hígado

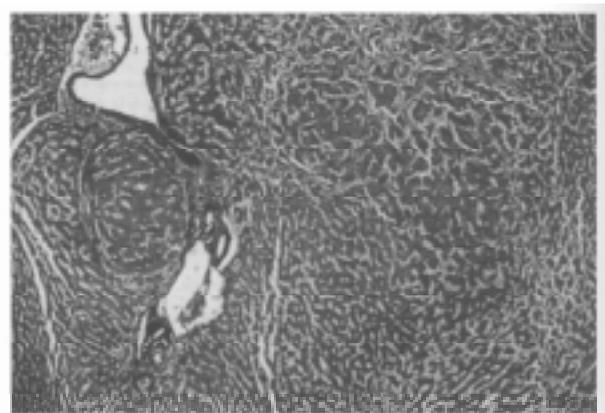


Fig. 1.— Hígado. Masson. Hiperplasia nodular regenerativa.

do tiene muchos sinónimos: nodulación no cirrótica, adenomatosis hepatocelular, hiperplasia adenomatosa, etc.¹ Está relacionada con la administración de corticosteroides, esteroides anabólicos, anticonceptivos orales, drogas antineoplásicas, anticonvulsivantes e inmunosupresores y con enfermedades reumáticas, del colágeno en general, mieloproliferativas y congestión venosa crónica². Creo que tenemos 3 casos, los dos anteriores estaban relacionados con ingestión de inmunosupresores. Los nódulos que se veían en la ecografía del hígado ¿eran verdaderamente hiperecoicos? ¿Qué significa que sean hiperecoicos?

Dr. Juan B. Palmitano: Los nódulos eran hiperecoicos, en la criptococosis se describen nódulos hipoecoicos. Estos eran hiperecoicos; los nódulos regenerativos, que son sólidos, son hiperecoicos, también cuando existe fibrosis como ocurre en la cirrosis hepática.

Dr. Juan Antonio Barcat: Entonces hay coherencia entre lo que encontraron ustedes y lo que vimos nosotros. El hígado tenía también microabscesos con polinucleares, agudos, del tipo de los producidos por gérmenes comunes, buscamos aquí criptococos y no los hay, tampoco cocos, lo más probable es que hayan sido producidos por un germen común, como el estafilococo. En el lóbulo inferior derecho del pulmón se encontró hemorragia y unos quistes que no son del tamaño de los que se ven en la imagen tomográfica; los quistes eran bronquios dilatados con mucus, mucho más chicos que las imágenes tomográficas, las imágenes deben corresponder a algo que nosotros no vimos. Otra cosa llamativa fueron arterias pulmonares muy gruesas, una de ellas tiene una dilatación casi aneurismática. Microscópicamente se encontraron lesiones de hipertensión pulmonar grave: tortuosidad y engrosamiento de la capa muscular, engrosamiento de la íntima, multiplicación de las láminas elásticas de la media, y en las arterias más pequeñas, lesiones plexiformes –o glomeruloides– que se consideran características de la hipertensión pulmonar primaria, también llamada arteriopatía pulmonar plexogénica (Fig. 2). Un caso de esta arteriopatía, asociado a lupus eritematoso sistémico y vasculitis fue pu-

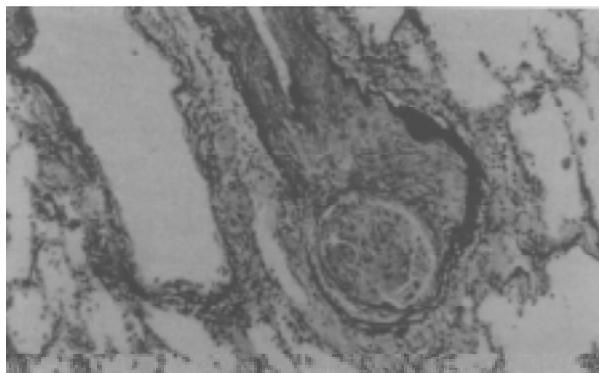


Fig. 2.– Pulmón. Elástica. Lesión plexogénica.

blicado por nuestros colegas aquí presentes³. En ramas pequeñas había también trombos en distinto estadio evolutivo, pero las lesiones plexiformes no debíamos considerarlas un cambio post-trombótico, y, me atrevería a agregar, la reparación de una arteritis sino un proceso proliferativo endotelial⁴. El parénquima pulmonar en sí casi no tiene nada, excepto la hemorragia intraalveolar. El riñón no tenía lesiones de lupus, tenía lesiones de pielonefritis crónica. En síntesis, la autopsia, aunque incompleta, descartó que tuviera una criptococosis en el hígado, mostró que en hígado tiene esta hiperplasia nodular regenerativa y que tenía una hipertensión pulmonar grave, por algo tenía una arteria pulmonar que era más grande que la aorta y por algo tenía un hígado nodular y los nódulos eran hiperecoicos. La edad de los nódulos no puedo saberla.

Diagnóstico anatómico (A 3199)

Historia de lupus eritematoso sistémico de 23 años de evolución.

1) *Hiperplasia nodular regenerativa de hígado. Hemorragias cutáneas y viscerales. Hipertensión pulmonar plexogénica, tromboembolismo pulmonar (arterias pequeñas). Signos de sepsis: microabscesos hepáticos. Pielonefritis crónica.*

¹ Stromeyer FW, Ishak KG. Nodular transformation (nodular "regenerative hyperplasia" of the liver. A Clinicopathologic study of 30 cases. *Human Pathol* 1981; 12: 60-71.

² Scheuer PJ, Lefkowitz JL. *Liver Biopsy Interpretation*. 6th edition, London: Saunders, 2000, pp194-5.

³ Roncoroni AJ, Alvarez C, Molinas F. Plexogenic arteriopathy associated with pulmonary vasculitis in Systemic Lupus Erythematosus. *Respiration* 1992; 59:52-6.

⁴ Cool CD, Stewart JS, Werahera P, et al. Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell specific markers: evidence for a dynamic and heterogeneous process of pulmonary endothelial cell growth. *Am J Pathol* 1999; 155: 411-9.