

## INFECCION RESPIRATORIA EN UN HOMBRE CON LES

Historia clínica N° 55680. Edad: 57 años, sexo: masculino, fecha de ingreso: 20/04/95, fecha de defunción: 20/05/95.

Paciente con diagnóstico de lupus eritematoso sistémico hecho en Julio de 1979 por presentar eritema facial, artritis, FAN positivo, antiDNA positivo y cuerpos LE positivos; presentaba además latex positivo, odinofagia y disfagia para sólidos (tránsito esofágico: signo de la valécula), pérdida de peso, una biopsia de piel que demostró tromboflebitis de los vasos dérmicos, abotagamiento facial y disnea CF II-III. Recibió tratamiento con aspirina, indometacina y prednisona con buena respuesta pero persistiendo la disnea.

El 14/04/80 se internó por disnea progresiva que llegó a CF III. Al examen físico presentó vibraciones vocales disminuidas en la base derecha con matidez, disminución de la entrada de aire bibasal y columna mate. La radiografía de tórax evidenció derrame pleural bilateral a predominio derecho con elevación de ambas cúpulas diafragmáticas. El electrocardiograma mostró ritmo sinusal, eje en 30° con alteraciones de la repolarización en la cara anterior. Entre 1980 y 1986 evolucionó asintomático, resolvió el derrame pleural, se agregó hipertensión arterial en 1981 por lo cual recibió diuréticos; la función renal era normal. En 1985 el funcional respiratorio mostró CVF 2,51 (53%), VEF1: 1,91 (53%), CV/VEF1 (80%).

El 15/04/86 se efectuó una radioscopia que evidenció derrame pleural mínimo. El 19/04/86 se realizó un examen funcional respiratorio que mostró una capacidad vital (CV) de 1,9 l (40%), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) de 1,35 l (35%); CV/VEF1: 71%, sin modificación con broncodilatadores, presión inspiratoria máxima-100 mm de Hg (VN: -112 ± 20). Laboratorio: Hto: 50%, GB 730 xmm<sup>3</sup>, Hb 15,7 g, creatinina 0,75 mg, Na 137 mEq/l, K 3,7 mEq/l, urea 0,30 g, calcemia 10,2 mg, fosfatemia 4,7 mg, FAL 35 U, GOT 4U, GPT 2U, Quick 77%, crioglobulinas negativo y sedimento urinario normal. Recibió tratamiento con corticoides (20 mg de prednisona) y se otorgó el alta el 25/04/86.

El 21/11/86 se internó por segunda vez por astenia, poliuria, polidipsia y pérdida de peso. Al examen físico PA 130/90, FC 86, lúcido, orientado en tiempo y espacio. Glucemia 7g, GB 7100, Hto 49%, VSG 23 mm, urea 0,60,

creatinina 0,84 mg, clearance 160 ml/min, cetonemia negativo, PO<sub>2</sub> 78 mm de Hg, PCO<sub>2</sub> 40 mm de Hg, pH 7,37, bicarbonato 23 mEq/l, EB+ 2, AG 14 mEq/l, Cloro 106 mEq/l, Na 143, K 4 mEq/l, sedimento urinario normal. Recibió tratamiento con hidratación, insulina, potasio y corticoides con buena evolución.

El 02/03/88 consultó por lesiones ampollares en brazos y dorso de las manos de dos meses de evolución e hipertrichosis malar. Tenía GOT 169, GPT 180, Gama GT 136 y FAL normal. Se hizo diagnóstico de porfiria cutánea tarda, dado que tenía porfirinas totales en orina de 8056 µg/24 h (VN: 20 a 250 µg); la ala-dehidrasa en sangre 0,529 U/ml (VN: 0,688 ± 0,232 U/ml). Recibió tratamiento con sangrías y nivaquine, con buena evolución de las lesiones cutáneas.

Se realizó una prueba de ejercicio: basal: PO<sub>2</sub> 110, saturación de O<sub>2</sub> 97,2%, pH 7,40, PCO<sub>2</sub> 36 y bicarbonato 22; en ejercicio PO<sub>2</sub> 74, saturación 93%, pH: 7,37, PCO<sub>2</sub> 36, bicarbonato 21. El 04/04/90 consultó por tumefacción dolorosa con signos de flogosis en el brazo derecho y fiebre por lo cual recibió tratamiento con antibióticos. El cultivo fue negativo y la biopsia demostró fascia muscular con cambios regenerativos vasculares. Glucemia 0,85, Hto 49%, GB 14.100, VSG 90, urea 0,65 y sedimento urinario normal. En 1994 se constató proteinuria de 24 horas de 3 g/l; la capacidad vital era de 51% con caída de 13% en el decúbito dorsal; la radioscopia presentó una disminución moderada de la movilidad del hemidiafragma derecho, la latencia frénica fue normal. La tomografía computada (TC) mostró trayectos fibrosos en el lóbulo inferior derecho. El eco-doppler cardíaco mostró hipertensión pulmonar leve de 38 mm de Hg de presión sistólica e insuficiencia aórtica leve. El 20/04/95 se internó por tercera vez por disnea CF III-IV, fiebre, tos con expectoración purulenta de una semana de evolución, pérdida de peso de 7 kilos, astenia, adinamia y anorexia. Recibía tratamiento con corticoides, enalapril y teofilina. Pesaba 74 kg, medía 1,70 m, frecuencia cardíaca 88, frecuencia respiratoria 36, temperatura 38°, presión arterial 130/60, lúcido, telangiectasias malares, úlceras en miembros inferiores y una placa eritematosa en el tórax, se auscultaban rales crepitantes en la base derecha. En la radiografía de tórax había una relación cardiorácica aumentada y tenía infiltrados retículo-nodulares bibasales. El electrocardiograma presentó un hemibloqueo anterior izquierdo y QR en DII, DIII, AVBL con T negativas en DIII. Hematocrito 45%, GB 8900, glucosa 5g, Na 129, K 4,6, PO<sub>2</sub> 46,2, PCO<sub>2</sub> 28,4, pH 7,44, bicarbonato 19, saturación 81,5%, FIO<sub>2</sub> 0,21, a/A 0,39, urea 0,9

Reunión anatomoclínica efectuada en el Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari el 29-III-1996.

Editores: Dres. H. Lago y H. Grinberg



g, Na urinario 36 mEq/l, K urinario 27 mEq/l, U/P de urea 13. Se internó en terapia intensiva y se administró insulina, oxígeno y corticoides. El 21/04/95 se intentó presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) pero desarrolló insuficiencia respiratoria motivo por el cual ingresó en asistencia respiratoria mecánica. El electrocardiograma presentó un supradesnivel del ST de 2 mV en DI, AVR y de V2 a V4. Proteinuria 0,6 g/l, VSG 96 mm, enzimas hepáticas normales CK 28, creatinina 1,87 mg, urea 0,9 g, con FIO<sub>2</sub> de 1, PO<sub>2</sub> 71, saturación 90,7%, pH 7,29, PCO<sub>2</sub> 38,8, bicarbonato 18, exceso de base - 7,5, a/A 0,11, Pa/FIO<sub>2</sub> 71. El 22/04/95 se auscultaba un ritmo en tres tiempos y rales crepitantes bibasales. Se decidió colocar un catéter de Swan-Ganz; se evidenció trastorno respiratorio agudo del adulto. El electrocardiograma presentó rectificación del ST de V1 a V6, CK 139 y el ecocardiograma mostró un ventrículo izquierdo dilatado con buena función sistólica. La radiografía de tórax mostró infiltrados pulmonares en los cuatro cuadrantes. Se decidió realizar un balance negativo, pulsos de metilprednisolona (3 g en tres días), trimetoprima - sulfametoxazol, ceftriaxone, roxitromicina y dobutamina en dosis inotrópicas. El 26/04/95 se realizó un aspirado endotraqueal del cual se aisló *Pneumocystis carinii*; HIV negativo; cultivo de la punta del catéter *Enterococcus* s/p. El 04/05/95 continuaba en asistencia respiratoria mecánica, febril 38°, con mejoría de a/A de 0,30, creatinina de 2,14 mg, clearance de creatinina de 21 ml/minuto, LDH 533, albúmina 2,2 mg y un nuevo ecocardiograma evidenció ventrículo izquierdo con adecuada función global y severa hipoquinesia apical. El 07/05/95 se aspiraron abundantes secreciones y el a/A cae a 0,18, la tomografía computada de tórax mostró bronconeumonía. El 09/05/95 se realizó traqueostomía. La radiografía de tórax mostraba la persistencia de los infiltrados en los cuatro cuadrantes y se decidió tratarlo con ceftazidime. El 10/05/95 se presentó en ateneo clínico y se decidió continuar con igual plan terapéutico y se rotó el antibiótico a imipenem debido al aislamiento de *Acinetobacter* en secreciones pulmonares. El 11/05/95 recibió fluconazol por el hallazgo de *Candida* en la orina y el 14/05/95 se aisló la misma en una punción suprapúbica y en secreciones respiratorias por lo que se inició anfotericina B. El 16/05/95 tenía HTO 37 GB 13700, urea 0,6 g, creatinina 1,4, a/A de 0,12 con presión positiva en la vía aérea (PEEP) de 8. Se decidió comenzar con hemofiltración continua para el tratamiento del trastorno respiratorio agudo del adulto, sin mejoría significativa. El 18/05/95 desarrolló hipotensión a pesar de recibir dopamina en alta dosis y el 20/05/95 presentó bradicardia y un paro cardíaco sin respuesta a maniobras de reanimación.

### Discusión radiológica

*Dra. G. Di Paola:* La radiografía de tórax de abril de 1985 mostró imágenes con trazos lineales bibasales, un bloqueo del seno costofrénico izquier-

do, elevación del diafragma derecho y una relación cardiorácica aumentada. La placa de abril de 1994 es similar y se observó hipomotilidad diafragmática por radioscopia y una aorta elongada.

*Dr. R. Re:* la TAC de tórax del 21/06/94 tiene imágenes lineales bibasales, algunas de ellas de tractos gruesos y otros más finos y ningún otro hallazgo significativo.

*Dra. G. Di Paola:* En la radiografía de tórax de abril de 1995 se observó un infiltrado retículo nodulillar bilateral a predominio de ambas bases y persistía la elevación del hemidiafragma derecho. La última placa de tórax 12 días antes de la muerte, no mostró cambios.

*Dr. R. Re:* En la TAC de la última internación (10/05/95) el hallazgo principal fue una lesión consolidativa con broncograma aéreo predominantemente en los lóbulos inferiores, muy escaso derrame pleural, imágenes reticulonodulillares bilaterales y una disminución anular de tamaño del bronquio fuente del lado izquierdo que no parece significativa. Se observan imágenes que parecen adenopatías inflamatorias agudas de menos de 1 cm de diámetro, tanto en la ventana aórtico-pulmonar como en el espacio retrocava-pretraqueal.

*Dr. A. J. Roncoroni:* Cree usted que tenía neumopatía intersticial?

*Dr. R. Re:* No, creo que son imágenes secuenciales, probablemente haya tenido hipoventilación y atelectasias.

### Discusión clínica

*Dr. R. Freue:* Este paciente tenía antecedentes lúpicos en la familia; la hija murió a los 18 años por complicaciones relacionadas con esta enfermedad y él a los 40 años (en 1979) reunía criterios suficientes para diagnosticar lupus eritematoso sistémico (LES); tenía artritis, eritema malar, pleuritis y células LE(+), manifestaciones que mejoraban con corticoides. Desde esa época llamaban la atención los volúmenes pulmonares disminuidos semiológicamente, en las radiografías de tórax y en las espirometrías, que evidenciaban un patrón restrictivo. La latencia frénica descartó compromiso mielínico con lo cual se pensó en miopatía diafragmática y/o patología intersticial pulmonar (relacionadas al LES), pues si bien no se encontraron evidencias de la misma en la TAC de tórax, tenía hipoxemia en el ejercicio.



Tenía antecedentes de hipertensión de larga data, diabetes y ya en esa época tenía proteinuria, pero no se vieron las alteraciones de una glomerulonefritis lúpica activa en el sedimento urinario. Se indicó enapril (hasta 40 mg/día) para el tratamiento de la hipertensión y de la proteinuria.

Posteriormente aparecieron lesiones cutáneas que no parecían relacionadas al LES; eran ampollas en las palmas de las manos e hipertrichosis muy marcada, por lo que se sospechó una porfiria cutánea tarda que se confirmó con los estudios bioquímicos y se trató y controló con flebotomías e hidroxiclороquina.

En la última internación en abril de 1995 ingresó por un cuadro infeccioso que consistió en progresión de la disnea habitual, fiebre y expectoración mucopurulenta. La placa de tórax evidenció infiltrados pulmonares bilaterales y, debido al inmunocompromiso por su enfermedad de base y los corticoides, se trató con ceftriaxona, azitromicina y trimetropima-sulfametoxazol (TMS) por la posibilidad de una neumocistosis pulmonar. De tratarse de esta última, tenía criterios de mal pronóstico como la hipoxemia (menor de 70 mm Hg), debida a una importante respuesta inflamatoria con injuria pulmonar severa y trastorno respiratorio agudo del adulto (TRAA). Como no mejoró con la colocación de presión positiva en la vía aérea (CPAP), debió ser intubado y ventilado y dado que llevaba 72 hs de tratamiento antibiótico sin mejoría clínica ni gasométrica y aparecieron secreciones respiratorias hemáticas, se pensó que podía tener una hemorragia alveolar asociada al LES, por lo que se administraron tres pulsos de metilprednisolona. Posteriormente fue informada la presencia de *Pneumocystis carinii* en la coloración de las secreciones bronquiales, por lo cual quedó medicado con TMS.

El paciente tenía factores de riesgo coronarios: hipertensión, diabetes y stress; al ingreso tuvo evidencias de un infarto no transmural con cambios electrocardiográficos extensos en toda la cara anterior, una curva enzimática atípica y en el ecocardiograma se evidenció hipoquinesia apical. Este infarto le produjo insuficiencia cardíaca con un shunt del 60%; en las mediciones del catéter de Swan-Ganz tenía presión capilar pulmonar (PCP) elevada que mejoraba con balance negativo. Evolucionó favorablemente, comenzó ventilación asistida y a los 17 días de internación se broncoaspiró debido a que se quitó el tubo

otraqueal; esto fue lo que trajo las complicaciones posteriores y la muerte del paciente. Posteriormente a este episodio, a los tres días, desarrolló nuevos infiltrados bronconeumónicos bilaterales de los que se aislaron tres gérmenes: *Klebsiella*, *Acinetobacter* y *Candida*. Esta última podría ser un contaminante pero llamó la atención que fue encontrada en orina (por punción suprapúbica) y en varios aspirados de Lukens. Comenzó tratamiento con imipenem y anfotericina a pesar de lo cual persistió con alteraciones severas del intercambio gaseoso (*distress* respiratorio agudo del adulto).

Nos preguntamos en esta última etapa, en el ateneo, qué tenía en el pulmón y cuál era la causa de la hipoxemia; si se debía a neumocistosis pulmonar o estábamos en presencia de la fase proliferativa o fibrosa del *distress* respiratorio. Decidimos, sin la biopsia pulmonar, hacerle nuevamente pulsos de metilprednisolona, sin lograr respuesta terapéutica, falleciendo posteriormente.

En definitiva, creo que este paciente tenía LES de más de 15 años de evolución y no desarrolló las complicaciones mayores de esta enfermedad (renales ni neurológicas). En el pulmón no tenía fibrosis pulmonar, por lo menos en forma importante, seguramente encontraremos evidencias de infección por *Pneumocystis carinii* y una bronconeumonía final.

*Dr. J. Manni:* Se trata de un paciente de sexo masculino con 10 años de evolución desde que fue efectuado el diagnóstico de LES; la proporción de varones en esta enfermedad varía según las series de 1/4-8, siendo entre los pacientes tratados en el IDIM aún menor. Algunas observaciones indican que en las familias en las que hay algún varón con LES, habría una mayor frecuencia de mujeres afectadas, como en ésta; en la que lo están una hija y una sobrina.

Experimentalmente y en el LES espontáneo murino esta susceptibilidad debida al sexo pudo ser revertida manipulando genéticamente para obtener una cepa BxSB y NZW x(BxSB)<sub>F1</sub> en la que los machos tienen enfermedad coronaria e hipertensión<sup>1</sup>. En los humanos las diferencias de presentación clínica según los sexos no son muy notables.

<sup>1</sup>Yoshida H, Fujiwara H, Fujiwara T, et al. Hybrid mice with systemic lupus erythematosus and small coronary artery disease. *Am J Pathol* 1987; 129: 477-85.



La coincidencia de porfiria con LES se había comunicado con anterioridad<sup>1</sup>; ésta rara asociación, demostrada posteriormente más relacionada a la variedad cutánea tarda, no tiene predilección por sexos, pero sí con un comienzo tardío de la enfermedad lúpica (40 años en el presente caso). El tratamiento de la porfiria con antipalúdicos puede ser beneficioso aunque también se han comunicado casos de exacerbación o aparición de la enfermedad relacionada a su administración. La hemosi-derosis hepática ha sido observada con cierta frecuencia en estos casos. La presencia de diabetes (¿metacorticoidea?) no es frecuente en nuestros pacientes tratados por LES y en este caso pudo agregar un factor más de riesgo. Además hubo recuento de linfocitos CD4 de 400; esta deficiencia pudo contribuir a la presencia de gérmenes oportunistas (*Pneumocitis carinii*).

El paciente tenía anticuerpos antinucleares demostrables por inmunofluorescencia, pero cuando se buscaron otros anticuerpos con la técnica de Western-Blot, el resultado fue negativo; esto ocurre en el 26% de los pacientes lúpicos seguidos en el IDIM y se asocia a bajos índices de actividad y severidad. Sin embargo, este paciente tenía compromiso renal caracterizado fundamentalmente por una constante proteinuria acompañada de niveles bajos de complemento sérico y títulos altos de anti-DNA nativo, agregándose hematuria en la etapa final y es posible que al daño inicial se hubiera sumado otro mecanismo de injuria endotelial probablemente inducido por sepsis. Las manifestaciones pulmonares pudieron estar relacionadas a la presencia de pulmón «encogido» y/o a infección.

*Dr. G. Montiel:* Este paciente tenía restricción pulmonar en la curva volumen/tiempo y disminución de los volúmenes pulmonares en la radiografía de tórax. Las causas que podrían explicar estas alteraciones son las neuromusculares como la polineuritis o la miositis que producen debilidad de los músculos inspiratorios, y las parenquimatosas, en las cuales la fuerza muscular está conservada. La determinación de la presión inspiratoria máxima (PiMax) está en relación directa con la fuerza de todos los músculos inspiratorios (no sólo del diafragma) y sirve para dividir a estos pacientes en

2 grupos: aquellos que pueden generar una PiMax mayor o igual a - 60 cm H<sub>2</sub>O y aquellos que no pueden generar ese nivel de presión; estos últimos tienen debilidad muscular inspiratoria. Otros estudios que se realizan en estos pacientes son: radioscopia de tórax, utilizando respiración normal y la maniobra *sniff* para evaluar motilidad diafragmática, capacidad vital forzada (CVF) acostado y sentado para evaluar si disminuyen los volúmenes con los cambios de posición, siendo significativo cuando se produce una disminución de la capacidad vital de  $\geq 25\%$  cuando el paciente cambia al decúbito dorsal. La latencia frénica (que en este paciente fue normal) la hacemos para evaluar compromiso mielínico del nervio frénico; la técnica que utilizamos es la estimulación eléctrica percutánea en la región cervical y el tiempo de latencia va del inicio de la estimulación al comienzo de la onda M, que se registra con electrodo de superficie colocado en la parte inferior de la caja torácica sobre el diafragma. El tiempo normal es de 6 a 10 milisegundos y los pacientes con neuropatía frénica tienen tiempos más prolongados, asimétricos o ausentes. El otro dato para analizar es la amplitud de la onda M, que está en relación con la condición muscular. Los electrodos no deben colocarse por punción porque es difícil separar los ruidos que producen los intercostales y se hace difícil comparar los datos obtenidos con los publicados en distintos libros y artículos que utilizan electrodos de superficie. La PiMax del paciente era de - 100 cm H<sub>2</sub>O y si se quiere evaluar solamente la fuerza muscular diafragmática, se debe determinar la presión transdiafragmática (PDi), utilizando balones esofágicos y gástricos, que miden presión gástrica durante la inspiración (Pga) que está en relación con la actividad diafragmática. En el laboratorio pulmonar observamos el patrón de PiMax > a - 80 cm H<sub>2</sub>O y una Pga de 0 en pacientes obesos y en sujetos normales; en estos casos el diafragma actúa como fijador y la fuerza la realizan los músculos inspiratorios accesorios. Hay un dato dudoso: los gases pre-ejercicio tienen una PaO<sub>2</sub> de 110 mmHg y PaCO<sub>2</sub> de 36 mmHg con una FIO<sub>2</sub> de 0,21. Si consideramos un cociente respiratorio de 0,8 la PaO<sub>2</sub> es de 104 mmHg, por lo tanto, la PaO<sub>2</sub> de 110 desafía los enunciados primarios de los gases alveolares. El otro dato es que no disminuyó la PaCO<sub>2</sub> durante el ejercicio lo que significa que no alcanzó el umbral anaeróbico, es decir que no

<sup>1</sup> Passaron HN, Lloveras JH, Vázquez E. Exacerbación de lupus eritematoso y porfiria aguda. *Arch Argent Dermatol* 1962; 12: 209-303.



existe el estímulo de la acidosis que hace que el aumento de la ventilación alveolar sea mayor que el aumento de la producción de  $\text{CO}_2$ . Por lo tanto, datos que sospechamos incorrectos, pueden llevarnos a conclusiones erróneas.

No descarto compromiso intersticial pulmonar como la fibrosis o la neumonitis, ni tampoco la presencia de microatelectasias; por supuesto que la determinación de la difusión de monóxido de carbono (DLCO), ésta en relación al volumen alveolar (DLCO/VA), la capacidad pulmonar total (CPT) y el volumen residual (VR) hubieran sido muy útiles para inclinar la balanza hacia uno u otro lado. El paciente no tenía evidencias de alteración muscular significativa; es raro que se afecte un solo grupo muscular, como el diafragma y que el resto de los grupos inspiratorios estén conservados. Lo que sí podría afirmar es que hay más patología intersticial de la que se ve en la TAC.

En la última internación ingresó con una infección pulmonar e insuficiencia respiratoria que terminó en asistencia respiratoria mecánica. Tuvo múltiples infecciones, desde *P. carinii* hasta posiblemente una candidiasis. Quizás la hemofiltración para el tratamiento del TRAA fue tardía dado que tenía un *score* de injuria pulmonar elevado, tomando en cuenta la placa de tórax, la  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  y la *compliance*. En este *score* se agregó hace poco tiempo el cuarto punto que es el nivel de presión positiva espiratoria (PEEP) que requiere (PEEP óptima). Actualmente se está tratando el TRAA con surfactante pulmonar, con buenos resultados.

*Dr. A. J. Roncoroni:* El primero que empezó a usar el surfactante fue Staub de la Universidad de California en la década del 50 en el *distress* respiratorio neonatal, en Singapur, porque allí había gran número de casos, pero el componente que utilizaron no era bueno. Simultáneamente Gregory, anestesista, fue el primero en usar presión positiva espiratoria, con buenos resultados.

*Dr. G. Montiel:* El agregado de surfactante además de mejorar el TRAA desde el punto de vista mecánico y hemodinámico, ejercería una mejoría en la inmunidad local.

*Dr. G. Benchetrit:* Alrededor de un 40% de los pacientes con infección por HIV tienen como enfermedad de presentación la neumonía por *P. carinii*; en el IDIM en el último año y medio, asistimos 5 pacientes transplantados renales con esta infección. Este paciente tenía una neumonía intersticial bilateral grave, por lo que se decidió un

tratamiento empírico rápido y adecuado. Se discute si *P. carinii* es un protozoario o un hongo, se lo ve en el examen directo pero no cultiva con lo cual es difícil tener estudios de sensibilidad; se sabe que la asociación de trimetoprima-sulfametoxazol es la más efectiva. Chagas fue el primero en describirlo en 1909 pero lo asoció a una parte del ciclo de *Trypanosoma cruzi*; Carini era un brasilero que lo describió al año siguiente y alrededor del año 1912 se lo llamó *P. carinii*. Las primeras infecciones se documentaron en niños desnutridos que salían de campos de concentración a fines de los años 40-50. Este microorganismo está distribuido en forma universal y no sabemos si hay transmisión interpersonal; se han comunicado epidemias. La infección por HIV hizo que su frecuencia aumentara en forma significativa pero se ha visto lo mismo en los últimos años en pacientes inmunosuprimidos no-HIV; pareciera que el factor predisponente es el empleo de corticoides. Los pacientes con colagenopatías constituyen entre el 2 y el 5% de los HIV negativos que desarrollan *Pneumocystis* y habitualmente tienen otra infección asociada. En este caso la neumonía se pudo solucionar microbiológicamente, pero el daño que la respuesta inflamatoria produjo, no llegó a repararse. Además la necesidad de catéteres y la asistencia respiratoria mecánica complicó el cuadro con sobreinfecciones, bacterianas (por gérmenes gram negativos), y una probable candidiasis sistémica, ya que este microorganismo se encontró en orina y en otras localizaciones, recibía antibióticos y tenía colocado catéteres, que son los factores predisponentes más importantes. No puedo descartar una asociación con citomegalovirus mencionada con frecuencia y que no buscamos por la ausencia de datos clínicos. En cuanto a strongiloidiasis, tampoco tenemos evidencias clínicas y no sería una sorpresa encontrar una endocarditis derecha.

*Dr. A. Zucchini:* Indudablemente este paciente tenía compromiso renal por el LES, si bien nunca tuvo una excesiva trascendencia clínica, la proteinuria no nefrótica (entre 400 mg y 2 gr en 24 hs), la complementemia baja y el anti-DNA y FAN positivos, fueron indicadores constantes de esta afectación.

Tenía además una diabetes corticoidea de 9 años de evolución e hipertensión arterial severa asociada, que probablemente haya determinado el desarrollo de esclerosis renal que me impresiona,



por su larga evolución, que va a ser la lesión preponderante en la histología.

En la última etapa tuvo una infección pulmonar bacteriana y quizás por la larga evolución y por tratarse de un inmunodeprimido se haya agregado un germen oportunista o un hongo que determinó una insuficiencia respiratoria aguda y *distress* respiratorio, en etapa de cronicidad al momento del deceso. Como tratamiento del mismo y de los importantes edemas que presentaba, ante una respuesta diurética insuficiente, fue hemofiltrado en varias ocasiones. Desde 1985 utilizamos la hemofiltración en pacientes con *distress* respiratorio, con resultados variables; los que más respondieron en nuestra experiencia fueron los que tenían sepsis originada en la cavidad abdominal y que fueron hemofiltrados precozmente; en este grupo de pacientes logramos una sobrevida de 40% (nuestra mortalidad previa era de alrededor del 80%). Cuando tenían antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, complicada con infección y *distress*, la respuesta no fue satisfactoria y la mortalidad continuó siendo elevada. Cuando se hemofiltró con filtros de fibras de alta permeabilidad y biocompatibilidad como la polisulfona o el poliacrilonitrilo, se extraen cofactores del proceso inflamatorio; los trabajos de hemofiltración en *distress* fueron criticados porque el factor de necrosis tumoral (TNF) y otros de los mediadores de la sepsis como las interleukinas, C5a, etc., no se modificaban con la hemofiltración. Sin embargo, en publicaciones recientes se midieron estos componentes, sobre todo C3 y C5a, anafilotoxinas y algunos derivados de la cadena de las prostaglandinas (que también son mediadores y precursores del proceso inflamatorio) en el líquido del hemofiltrado, demostrando su extracción con el procedimiento. Cuando se colocaron en medio de cultivo con monocitos periféricos, se observó una estimulación parecida a la sepsis; o sea, estos monocitos segregaron TNF $\alpha$  como respuesta inflamatoria. Es importante recalcar que la extracción es distinta según el tipo de membrana; en nuestro servicio empleamos en general membranas celulósicas, que no son las ideales, ya que al ser poco biocompatibles activarían mediadores inflamatorios y empeorarían el cuadro. Sin embargo, en nuestra experiencia, los pacientes tuvieron mejorías notables, similares a las publicadas por el Dr. Gotloib en *Intensive Care* de 1984, pero hoy en día, con argumentos científicos más contundentes,

el uso de membranas celulósicas en la hemofiltración de los pacientes sépticos, debería reemplazarse por las sintéticas biocompatibles. En este caso se hemofiltró en forma continua con una membrana de polisulfona con extracciones diarias de hasta 7 litros y el resultado fue negativo, ya que el paciente tenía una enfermedad inflamatoria significativa con sobreinfección y muy probablemente fibrosis pulmonar. No existe un consenso entre los distintos centros de cuando se debería empezar a hemofiltrar al paciente séptico o con *distress*, generalmente se realiza recién cuando se deteriora la función renal (en el contexto de disfunción multiorgánica). Nosotros creemos que se debe hacer en forma más precoz, aunque el riñón esté funcionando, porque al depurar estos mediadores, se obtienen mejorías más significativas.

Con respecto al paciente, creo que tenía un compromiso renal por su lupus, quizás inactivo o con muy poca actividad, con lesiones glomerulares focales, pero van a predominar fenómenos de esclerosis cicatrizal y quizás, una necrosis tubular aguda asociada al compromiso hemodinámico final.

*Dr. G. De Feo:* Este paciente se discutió en ateneo el mismo mes en que falleció, para decidir una biopsia de pulmón a cielo abierto tratando de demostrar la presencia de enfermedad fibroproliferativa pulmonar secundaria al *distress* respiratorio agudo del adulto. En ambas oportunidades decidimos darle tiempo a la evolución clínica sustentados en que sólo habían pasado 12 días del inicio del *distress* respiratorio y de la asistencia respiratoria mecánica y nos pareció una medida demasiado precoz para entonces, por lo que decidimos tomar un período de observación de unos días, en los cuales el paciente mejoró; el a/A subió de 0,18 a 0,38 y se suspendió la sedación y la relajación. Luego sucedió la extubación espontánea y el episodio de broncoaspiración que terminó en una bronconeumonía. Posteriormente debido a la persistencia del *distress* respiratorio agudo del adulto, en la etapa final, cuando llevaba más de 3 semanas de asistencia respiratoria, decidimos tratarlo empíricamente con altas dosis de corticoesteroides. Probablemente deberíamos haberlo biopsiado en forma precoz porque la enfermedad fibroproliferativa pulmonar asociada al *distress* característicamente se instala en la segunda semana de la asistencia respiratoria y los mejores resultados (hasta con un 70% de mejoría), demos-



trado por biopsia de pulmón, se pueden ver alrededor del séptimo día de tratamiento del *distress* respiratorio agudo del adulto.

*Dr. A. J. Roncoroni:* El problema es que el riesgo de la biopsia de pulmón en un paciente con *distress* es elevado.

*Dr. G. De Feo:* En el primer ateneo el principal propulsor de la biopsia de pulmón era el Dr. Calbosa; en nuestra experiencia, el paciente que fallece en insuficiencia respiratoria secundaria al *distress*, como este caso, va quemando etapas progresivamente, llegando a la hemofiltración y no teníamos otro tratamiento para ofrecerle. Probablemente deberíamos ser más agresivos y al final de la primera semana biopsiar el pulmón. Lo que dice el Dr. Roncoroni es verdad; la biopsia pulmonar con un a/A de 0,11 es una decisión difícil.

*Dr. H. Calbosa:* El paciente estuvo dos semanas con 0,37 de a/A que no corregía y teníamos la sensación que podía infectarse con algún germen hospitalario y como las lesiones eran muy extensas creímos que había que ser más invasivos, por lo cual se debería haber hecho la biopsia pulmonar.

*Dr. A. J. Roncoroni:* ¿Ud. cree que previo a la muerte el paciente tenía actividad lúpica significativa?

*Dr. J. Manni:* Es difícil en los pacientes infectados hacer el *score* de actividad con confiabilidad, pero mi impresión es que no tenía una importante actividad lúpica previa a la muerte.

*Dr. A. J. Roncoroni:* ¿Se descartó una endocarditis bacteriana?

*Dr. R. Freue:* Se hicieron ecocardiogramas, se veía hipoquinesia apical, pero no había vegetaciones; pensamos que podía tener también endocarditis pues no tenía los cambios electrocardio-gráficos de un infarto. Lo que yo quería aclarar es que los 3 bolos de solumedrol que el paciente recibió al ingreso, fueron inyectados luego de evaluar el caso, dado que en ese momento el paciente tenía 72 hs de tratamiento para neumocistosis, gérmenes comunes y neumonía típica y tenía infiltrados alveolares bilaterales extensos con una A/A de 0,10; no queríamos que el paciente muriera por una hemorragia alveolar por causa inmunológica. Se le dieron los bolos y en los 2 días vino el resultado de secreciones bronquiales inicial con el *P. carinii* y no hubo otra orientación. Inicialmente se decidió darle 3 días de tratamiento y como el paciente no mejoró, le tratamos las causas inmunológicas. Después, esa conducta demostró ser errónea.

No estoy hablando de darle corticoides 3 semanas después. Me refiero al ingreso del paciente.

*Dr. G. B. Semeniuk:* Independientemente ¿valía la pena que el paciente estuviera tanto tiempo con corticoides altos cuando no parece surgir claramente de la historia que en los últimos años hubiera una actividad lúpica importante?. Si se lee el resumen aparece proteinuria y una serie de complicaciones como hiperglucemia, hipertensión arterial, inmunodepresión corticoidea. ¿Esto se evaluó?

*Dr. R. Freue:* Sí, el gran problema con este paciente, por lo que pude leer, era el muy difícil control de las artralgias, su más frecuente motivo de consulta. Yo desconozco por qué, tan avanzada su enfermedad y con tantas manifestaciones, recibía 10-20 mg de prednisona pero inequívocamente a este paciente no le sirvió y, por el contrario, fue absolutamente deletéreo.

*Dr. G. Montiel:* ¿Por qué tuvo la sospecha de hemorragia alveolar?

*Dr. R. Freue:* Por los infiltrados extensos, la no mejoría del a/A y del PEEP y el tratamiento por lo menos, 2 ó 3 días del aspirado de sangre por la intubación orotraqueal; el criterio que faltaba, el descenso del hematocrito, era obviamente el más importante.

*Dr. G. Montiel:* ¿Se le efectuó un lavado broncoalveolar?

*Dr. R. Freue:* Se planteó hacer un lavado broncoalveolar al ingreso. No recuerdo por qué no lo hicimos, no está consignado en la historia clínica.

*Dra. S. Predari:* En el aspirado endotraqueal que estudiamos se encontraron *clusters* agrupamientos de *Pneumocystis carinii* escasos, constituidos por una gran cantidad de elementos unicelulares, eucariotes, que hoy en día se aceptan como hongos, dado que comparten muchas propiedades de los mismos, por ejemplo, la ultraestructura de la pared y de las mitocondrias; su estructura interna que está constituida por 2 a 8 elementos de cuerpos intraquísticos que, con la coloración efectuada, apenas se vislumbran. En la coloración de Azul de Ortotoluidina modificada por nosotros, logramos eliminar todo el resto del material del aspirado. Con este tipo de coloración, lo único que queda son los *clusters* de *P. carinii*. Los elementos intracelulares se cree que son las formas infectantes. No está muy claro cómo se transmiten porque no existen marcadores específicos de este germen dado que no se cultiva. Necesita de sistemas de co-cultivo que no suelen emplearse en clínica. Existen dos hi-



pótesis y ninguna de las dos ha podido ser confirmada ni descartada. Una dice que el individuo desde la niñez se infecta y permanece con esa infección latente toda la vida. Luego, en el momento de la inmunosupresión, la infección es una reactivación. Otra hipótesis sostiene que la infección es breve, que existen períodos en los que no la hay y que habría a través de la vida diferentes reinfecciones con distintas cepas. Esto se va a poder comprobar cuando se logren marcadores de las distintas cepas por ingeniería genética. La foto que les mostré antes era un *cluster* de un paciente con SIDA. En el paciente que estamos considerando los *clusters* tenían pocos elementos y en realidad, nos costó bastante encontrarlos. Es característica la membrana o espesamiento único en *P. carinii* que no se observa en otro tipo de hongo. Las propiedades que *P. carinii* comparte con los hongos, además de la ultraestructura de la pared y de las mitocondrias, son la síntesis de varias proteínas. Una diferencia notable es que *P. carinii* no tiene el ergosterol característico de los hongos, por eso que los antifúngicos, como la anfotericina B que se une al ergosterol o los imidazólicos que inhiben la síntesis, no son activos. En definitiva, el paciente ingresó con *P. carinii* que a través del tratamiento supongo deben haber desaparecido y luego se re infectó con los gérmenes que también encontramos, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* y *Candida albicans*.

*Dr. A. J. Roncoroni:* Este paciente parece haber tenido un LES que no tenía muchos signos de agresividad y fallece como consecuencia de una infección que en el pasado no se veía, pero a partir de 1980-1 empezó a aparecer cuando se observaron las neumonías o neumonitis que afectaban a la comunidad gay en San Francisco, con gran mortalidad. Después siguió toda la historia que lo asoció a la transmisión sexual y al virus HIV. Creo que es posible que tenga una neumopatía intersticial asociada al LES. Creo que esto es muy poco frecuente pero en ocasiones aparece. Pienso eso porque este individuo tenía una restricción volumétrica importante, una capacidad vital de 40%, con una presión inspiratoria normal. No tengo muy claro si realmente tenía debilidad diafragmática importante que explicara la capacidad vital baja y estoy pensando que posiblemente tenía asociada, si él tenía debilidad diafragmática, una neumopatía intersticial. También se observa un descenso de la  $PO_2$  con el ejercicio precedida por una  $PO_2$  inicial increíblemente alta, llega final-

mente a una  $PO_2$  de 74. Yo no sé cómo llegó a eso pero parece que bajó. Yo creo que en la etapa final, la infección fue favorecida por los corticoides en altas dosis, indicación algo discutible. Y finalmente, que fallece de bronconeumonía por gérmenes diversos, incluso un *Acynectobacter* que puede hallarse en el pulmón, quizás también micosis y el cuadro habitual en el trastorno respiratorio agudo. La hemofiltración debe ser más precoz, lo que no tiene nada que ver con que el riñón sea funcional o no.

### Discusión anatomopatológica

*Dr. Juan Antonio Barcat:* En la autopsia los hallazgos sobresalientes fueron, en primer lugar, una grave traqueobronquitis aguda con erosiones, ulceraciones y signos de regeneración del epitelio; al enfermo se le había hecho una traqueotomía, interpretamos, sin embargo, que esta lesión debe ser consecuencia de la aspiración de contenido gástrico, aun cuando no encontramos las lesiones características de la aspiración de contenido gástrico ácido; los episodios de aspiración deben haber sido repetidos por cuanto hay cambios regenerativos en la mucosa. Las cavidades pleurales estaban ocluidas por adherencias laxas y los pulmones eran particularmente rígidos, gomosos; microscópicamente se observaron las siguientes lesiones, en orden de antigüedad: bronconeumonía aguda, inespecífica, con la coloración de Gram no encontramos gérmenes; lesiones de daño alveolar difuso en fase proliferativa y de organización de exudados intra-alveolares; en síntesis secuelas fibrosas recientes, de daño intersticial e intra-alveolar (Fig. 1-2-3); no encontramos *P. carinii* con las técnicas específicas para identificarlo. Encontramos también, en sólo una muestra de pulmón, un trombo en organización en una arteria de 2 mm de diámetro. El corazón pesaba 460 g, tenía dilatación global, ligera hipertrofia ventricular izquierda y una sinequia pericárdica en cara posterior. En el páncreas existían múltiples focos de necrosis grasa, pequeñas. Al lupus eritematoso sistémico debemos atribuir las secuelas de daño a las serosas: pleuritis, pericarditis, peritonitis, peri-esplenitis y perihepatitis, todas inactivas; en el bazo había fibrosis periarterial, hallazgo casi constante en el lupus. Los riñones, de tamaño normal, tenían lesiones focales y segmentarias, inactivas,



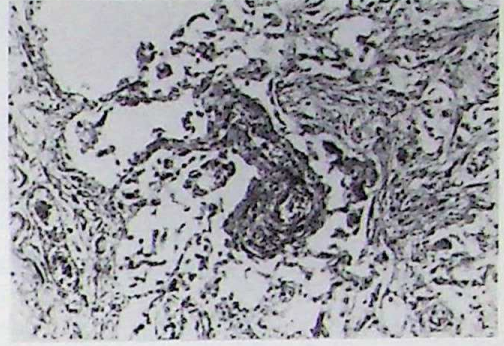
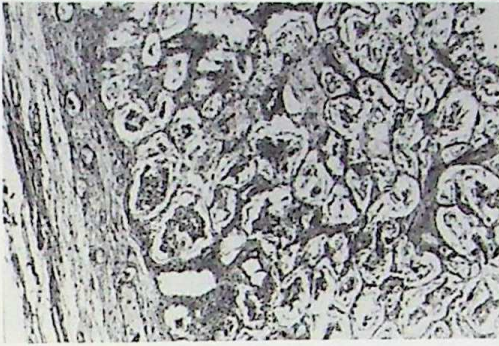


Fig. 1.- Pulmón, H. y E.; abajo pleura

Fig. 2.- Pulmón, H. y E.

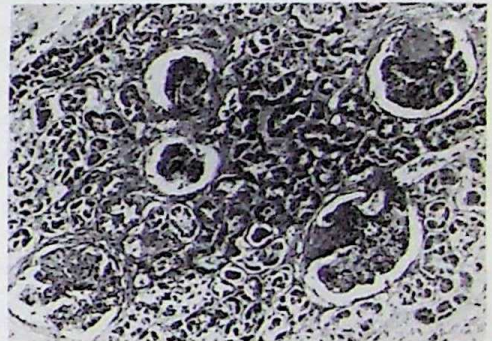
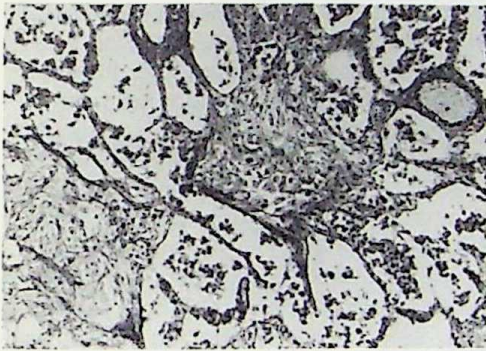


Fig. 3.- Pulmón, H. y E.

Fig. 4.- Riñón, Masson

de nefritis lúpica a las que se sumaban glomerulos obliterados por fibrosis resultado final de ésta o de la nefroesclerosis benigna que acompaña a la hipertensión arterial (Fig. 4). El nervio frénico no fue estudiado, alguien lo mencionó en la discusión; el diafragma tenía áreas de atrofia de fibras de distribución irregular en los fascículos. Las demás lesiones encontradas tienen relación con el tratamiento.

*Un médico:* Entonces ¿el tratamiento para la neumocistosis y la infección bacteriana fue efectivo?

*Dr. Juan Antonio Barcat:* Si, lo fue. Pero las lesiones causadas por las infecciones no curaron con reparación integral sino con defecto<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Katzenstein A-LA, Fiorelli RF. Nonspecific Interstitial Pneumonia/Fibrosis. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 136-147.

### Diagnóstico anatómico (A 3050)

1) *Traqueobronquitis aguda con erosiones, ulceraciones y signos de regeneración. Aspiración de contenido gástrico. Bronconeumonía aguda, inespecífica. Daño alveolar difuso en fase proliferativa y fibrosa. Bronconeumonía en organización. Trombosis de rama de pulmonar, 2 mm, reciente y en organización. Pancreatitis aguda focal terminal.*

2) *Lupus eritematoso sistémico, 16 años de evolución. Glomerulonefritis focal y segmentaria, inactiva. Serositis (pleuritis, pericarditis, peritonitis) inactivas. Fibrosis periarterial de bazo. Atrofia, diafragma. Tratamiento con corticoides: atrofia de corteza adrenal, obesidad. Signos de hipertensión arterial: cardiomegalia (460 g), arterioesclerosis hialina; nefroesclerosis arteriolar.*