

POLINEURITIS, HEPATOESPLENOMEGALIA, HIPOTIROIDISMO Y RAYNAUD

HC: 71313. Ingresó: 21/9/95 y falleció: 19/10/95. Paciente de 60 años de sexo masculino, artesano, que ingresó el 21 de setiembre de 1995 al IIM con tos productiva, edemas generalizados y disnea en clase funcional IV; tenía diagnóstico de síndrome de POEMS desde el año 1986 por presentar polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía (hipotiroidismo, hipogonadismo) y dermatopatía (fenómeno de Raynaud y esclerodactilia).

Su enfermedad comenzó 15 años antes de su internación actual con fenómeno de Raynaud en ambas manos, hipertensión arterial, parestesias plantares e impotencia sexual. Fue internado en otro hospital donde le hicieron una biopsia hepática y ganglionar informadas como normales; el electromiograma era compatible con polineuropatía, las enzimas musculares eran normales y la biopsia de nervio periférico mostró fibrosis perineural con pérdida axonal y desmielinización. Otros estudios de laboratorio eran normales; fue tratado con corticoides en dosis bajas sin respuesta.

En 1986 ingresó por primera vez al IIM, lúcido, adelgazado con fusión de masas musculares, nariz afilada y cianótica, marcada disminución del tejido celular subcutáneo en la cara y en los brazos con esclerodactilia y acrocianosis. Pigmentación difusa de cara, tronco y miembros superiores con léntigos y nevos melanóticos múltiples en dorso, disminución del vello axilar. Edema en miembros inferiores y adenopatías pequeñas y móviles en axilas, ingles y cadenas laterocervicales. Presión arterial 90/60 mmHg. Abdomen globuloso, ombligo desplegado y onda ascítica presente. Reflejos miotáticos sin alteraciones, disminución de la sensibilidad superficial y profunda en miembros inferiores con marcha *steppage*; en el fondo de ojo edema de papila bilateral.

Una punción de médula ósea mostró aumento de células reticulares y linforreticulares con elementos linfoides y monocitoides sin demostrar la presencia de un mieloma múltiple, no se encontró evidencia de plasmocitoma extramedular. Tenía trazas de cadenas livianas kappa y lambda en orina. Una biopsia ganglionar mostró hiperplasia ganglionar gigante (enfermedad de Castleman). En las placas de huesos se evidenciaron lesiones osteoescleróticas múltiples en calota, pelvis, sacro y fémur. Fue

tratado con corticoides en dosis altas con mejoría subjetiva y recuperación de la deambulacion; el edema de papila y la secuela de la polineuropatía no se modificaron.

Sus dos últimas internaciones en el IIM se caracterizaron por disnea en clase funcional IV, ortopnea con episodios de disnea paroxística nocturna y anasarca; tenía además progresión de la polineuropatía con ausencia de reflejos miotáticos y atrofia muscular que le impedía la deambulacion.

Los pulsos periféricos estaban ausentes en los miembros inferiores, el segundo ruido era intenso y tenía un soplo sistólico de intensidad 5/6 que se auscultaba en los cuatro focos; el ecocardiograma mostraba hipertrofia biventricular concéntrica con adecuada función sistólica, insuficiencia mitral leve y esclerocalcificación valvular aórtica con gradiente pico de 60 mmHg. La espirometría era compatible con restricción pulmonar severa. La ecografía abdominal informó ascitis, esplenomegalia leve y riñones simétricos de 150 mm. La placa de tórax mostró derrame pleural bilateral con aumento de la relación cardiotorácica y aorta calcificada.

Datos de laboratorio en su última internación: 4500 glóbulos blancos; glucemia 77 mg/dl; uremia 60 mg/dl; eritrosedimentación 30 mm; natremia 133 mEq/l; kalemia 3,9 mEq/l; sodio urinario 4 mEq/l; creatininemia 0,9 mg/dl; gases en sangre respirando aire ambiente: pO₂ 65 mmHg, pCO₂ 35 mmHg, pH 7,51, bicarbonato 28,3 mEq/l, a/A 0.59; proteinuria negativa; albuminemia 3,1 ng/dl; hematocrito 28%, T4 libre 0,3 ng/dl, T3 9,5 µg/dl, T4 1,8 µg/dl; TSH 0,6 U.

Durante diez días evoluciona estable, por momentos con bajo ritmo diurético; se lo expande apareciendo disnea y rales crepitantes bibasales que se resuelven con diuréticos.

A dos semanas de su ingreso presenta deterioro del sensorio y posiblemente broncoaspiración por lo que ingresa a TI; requiere intubación orotraqueal y se pancultiva. Tiene piel y mucosas secas, hipotenso y oligúrico. Se coloca catéter de Swan Ganz: TAM 76 mmHg, VM 5,87 litros por minuto, índice cardíaco 3,4 L/min. m², PAP 50/14/26 mm de Hg. PCP 10 mm de Hg PVC 8 cm de agua, RVS 925 dinas, RVP 218 dinas, Diferencia arteriovenosa de oxígeno 4,4, Transporte de oxígeno 640 mm por minuto, Consumo de oxígeno 252 mm por minuto, Extracción tisular de oxígeno 39%.

Reunión anatomoclínica efectuada en el Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari el 21-VI-1996.

Editores: Dres. Hernán Lago y Alejandro Grinberg

Recibe 2 unidades de GR y se lo expande con coloides; persiste hipotenso y con lívideces generalizadas, comienza con soporte inotrópico, Ceftriaxona y Ornidazol.

La placa de tórax muestra infiltrados bibasales y el aspirado de secreciones bronquiales es positivo para *Acinetobacter baumannii*, se rota el antibiótico a imipenem y ornidazol.

Luego de retirado el Swan-Ganz presenta varios episodios de asistolia que motivan la colocación de un marcapasos transitorio.

Se complica con varios episodios de atelectasia en ambos hemitórax relacionados a secreciones espesas y mala colocación del tubo orotraqueal. Presenta hematuria y melena abundante con tiempo de protrombina de 38% y KPTT de 63 segundos. Continúa en mal estado general, hipotenso y anúrico sin respuesta al tratamiento y fallece a los 28 días de su ingreso al IIM.

Discusión radiológica

Dra. Marcela Abruzzi: En placas tomadas 10 años antes de su fallecimiento se evidencian los focos osteocondensantes. Vemos una placa de tórax normal sin lesión pleuroparenquimatosa, con la aorta elongada, calcificada y una imagen osteocondensante a nivel del 8º. arco costal izquierdo. Tenía además engrosamiento de la cortical en fémur derecho, foco osteocondensante en hueso ilíaco y aumento de la densidad difusa en calota. En las placas de tórax del año 1995, en su internación del 27 de julio, tenía aumento de la densidad bibasal, compatible con derrame pleural, hilios prominentes de aspecto vascular, aumento de vascularización hacia los ápices pulmonares e imágenes intersticiales bilaterales.

En la internación del 29 de septiembre se nota en la placa de tórax, además de las características antedichas, un incremento de la relación cardiorácica; se le solicitó un tránsito esofágico que mostró hipotonía generalizada del esófago con estenosis persistente a nivel del cardias y reflujo gastroesofágico espontáneo. A partir de esto, se solicitó una fibroendoscopia digestiva alta para correlacionar los hallazgos.

El 14 de octubre presenta una placa con opacidad total en hemitórax izquierdo compatible con una atelectasia masiva y tiene, en lado derecho, derrame pleural e infiltrado que impresiona intersticio-alveolar. En la última placa, que es del día anterior a su fallecimiento, vemos la resolución de la atelectasia izquierda y tenemos una nueva atelectasia del lado derecho.

Discusión clínica

Dr. Gustavo Carro: Este paciente comienza con su enfermedad en el año 1982, cuando tenía 45 años. El paciente presentaba polineuropatía simétrica, sensitivomotora, a predominio de miembros inferiores; tenía reflejos osteotendinosos normales en el año 1986, pero que se fueron aboliendo hasta tenerlos ausentes en su última internación en el Instituto en el año 1995. El líquido cefalorraquídeo presentaba hiperproteínorragia con valores de 270 mg%, recuento celular normal y disociación albuminocitológica. También presentó papiledema, hallazgo que se mantuvo a lo largo de distintas internaciones y a lo largo de los años. En ningún momento se le midió la presión endocraneana. Otro rasgo clínico que tenía era organomegalia. Tenía hepatomegalia, en algunos momentos se la describió como dolorosa pero nunca pudimos hacer la correlación entre la hepatomegalia y la insuficiencia cardíaca derecha, sólo en una oportunidad le medimos una presión venosa central de 1 cm de agua y el paciente seguía con la hepatomegalia. En una biopsia hepática hecha en el Hospital de Clínicas se informó hígado normal.

Tenía linfadenopatías múltiples en el momento del ingreso en el año 1986; uno de esos ganglios laterocervicales fue biopsiado y el diagnóstico histológico fue enfermedad de Castleman. También tenía esplenomegalia, en una de las últimas ecografías que tenemos el bazo medía 168 mm.

Presentaba también endocrinopatía, no tuvo diabetes pero sí tenía impotencia y distintas alteraciones de laboratorio que mostraban que estaba hipotiroideo; tenía también un dosaje de prolactina muy elevado y un dosaje de hormona luteinizante bajo. Con respecto al componente M, no lo pudimos hallar, lo único que encontramos son trazas de cadenas livianas kappa y lambda en la orina. Sí, vimos que tenía múltiples lesiones osteocondensantes como describió recién la Dra. Abruzzi en calota, fémur y pelvis.

Tenía anasarca, el paciente presentaba edemas periféricos y derrame pleural y además, otro tipo de manifestaciones como *clubbing*.

Como vemos, existía una afección multisistémica que era muy difícil de encuadrar en una sola enfermedad. Como diagnósticos diferenciales se pueden plantear, por ejemplo, la esclerodermia ya que el paciente tenía hiperpigmen-

tación cutánea, con polineuropatía y trastornos en la motilidad esofágica, como se comentó. Pero por supuesto, que ese diagnóstico no explicaba el resto de las manifestaciones clínicas.

También se puede plantear la presencia de amiloidosis, por la suma de polineuropatía y organomegalia, con hepatomegalia y riñones aumentados de tamaño, pero no es tan frecuente el comienzo de amiloidosis con polineuropatía; otro elemento en contra es que no tenía proteinuria ni tampoco insuficiencia renal.

El Dr. Castro Ríos y el Dr. Kniznik fueron quienes atendieron a este paciente en el año 1986 y ellos hicieron el diagnóstico de síndrome de POEMS y lo comunicaron en *Medicina* (Buenos Aires)¹.

Fue descripto por primera vez por Crow en el año 1956², recibió numerosos nombres a lo largo de los años para simplificarlo después con el acrónimo de POEMS, que no es otra cosa que la letra inicial de las principales características clínicas: polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, componente M y cambios en la piel. La fisiopatología de este síndrome no se conoce muy bien pero se cree que hay un factor soluble que provoca daño a nivel de los vasos sanguíneos y este daño provoca aumento de la permeabilidad.

La polineuropatía se relaciona con edema del endoneuro y es importante señalarlo ya que en otras enfermedades que tienen componente M, como las gammopatías, la polineuropatía se asocia a depósito de anticuerpos sobre los nervios, cosa no descripta en este caso.

Con respecto al papiledema también se cree que es por edema del nervio óptico y no por hipertensión endocraneana, que fue una de las hipótesis diagnósticas; si comparamos la frecuencia de papiledema que es del 50 al 84% en algunas series de POEMS, con la frecuencia del papiledema en el Guillain Barré que es del 5 al 7%, vemos que la hiperproteínoorraquia por sí sola no puede explicar el papiledema.

Con respecto a la endocrinopatía, se cree que puede existir algún anticuerpo contra los órganos endocrinos y eso explicar las anomalías endocrinas.

El tratamiento de este enfermo fue realmente difícil y los médicos que lo atendieron lo hicieron bien, ya que superó las expectativas de sobrevivencia de los pacientes con POEMS, que generalmente mueren por complicaciones de la polineuropatía. Se efectuó tratamiento sustitutivo de las hormonas faltantes y además se lo trató con corticoides intentando disminuir la permeabilidad vascular; cursaba con anasarca más hipovolemia efectiva y eso hacía que el paciente se tornara oligúrico y que necesitara mayor aporte de líquidos para prevenir la insuficiencia renal de origen prerrenal. En este contexto se descubre la presencia de estenosis aórtica, y se plantea la necesidad o no de operarlo. Es muy difícil saber si la disnea de este paciente era debida a la estenosis aórtica o a la restricción pulmonar que le ocasionaba ascitis, hepatomegalia; la debilidad muscular por desnutrición y el edema pulmonar que no necesariamente tenían origen cardiogénico. Por ello lo presentamos en Ateneo y decidimos que no tenía una estenosis aórtica crítica, que la disnea no tenía nada que ver con insuficiencia cardíaca motivada por la estenosis aórtica, y sí con la restricción que comenté anteriormente. Tenía un ecocardiograma con adecuada función sistólica y recordemos que la disnea en la evolución de la estenosis aórtica es un síntoma tardío; los síntomas precoces son síncope y angor, que este paciente nunca presentó. Entonces concluimos que el paciente no tenía estenosis aórtica crítica sino moderada a severa ya que el gradiente era entre 50 y 60 mmHg.

Además Salud Mental fue consultada porque estaba muy irritable y se le indicó clonazepam en dosis muy pequeñas que fueron suficientes para ponerlo estuporoso; por esta razón hubo que intubarlo. Luego se indicó la colocación de un catéter Swan-Ganz para monitoreo hemodinámico teniendo en cuenta también que nos iba a aclarar las dudas respecto a la estenosis aórtica; la primera medición fue normal, mostró que la estenosis aórtica no era crítica desde el punto de vista hemodinámico ya que el volumen minuto fue normal; lo único que encontramos fue hipertensión pulmonar que no supimos interpretar al principio.

En la UTI con ARM y múltiples catéteres se infecta y aparecen en los cultivos un *Acinetobacter* y un *Staphylococcus*; también se torna bradicárdico con episodios de asistolia que motivaron

¹ Castro Ríos MA, Kniznik DO: Síndrome de POEMS. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Medicina* (Buenos Aires) 1990; 50: 149-52.

² Crow RS: Peripheral neuritis in myelomatosis. *Br Med J* 1956; 2: 802-4.

la colocación de un marcapasos transitorio. Los valores hemodinámicos mostraron hiperdinamia a lo largo de la etapa tardía de la evolución, pero el paciente no tuvo hipotensión sostenida, ni acidosis metabólica, ni hemodinámicamente se comportó como séptico. De todas maneras, ya sobre la etapa final, desarrolla una coagulopatía por consumo, con disminución de todos los factores de coagulación, con aumento de los PDF y comienza a tener manifestaciones hemorrágicas: melena, gingivorragia y hemoptisis; toda esta cascada de situaciones lo llevó al deceso.

Resumiendo, me parece que el paciente tiene un síndrome de POEMS, que puede estar asociado a la enfermedad de Castleman, aunque no sé si lo encontraremos en la autopsia debido a que a lo largo de su evolución recibió altas dosis de esteroides. El síndrome de POEMS también se asocia muy frecuentemente a mieloma múltiple, que no se pudo demostrar en este caso; otra posibilidad es la asociación con mieloma osteoesclerótico. El paciente recibió, ante esta posibilidad, radioterapia en el año 1989 porque está descrito que el tratamiento de las lesiones osteocondensantes mejoran la sobrevida. Recordemos, en un paciente con valvulopatía y múltiples catéteres, que además podía estar séptico, la posibilidad de endocarditis, pero de ninguna manera se dio un cuadro clínico compatible.

Dr. Andrés Nicastro: El paciente reúne los criterios para el síndrome de POEMS; resulta claro que esto no es un mieloma múltiple de forma osteoesclerótica, simplemente por su prolongada evolución.

No tuvo otras manifestaciones de mieloma como anemia, leucopenia o trombocitopenia. Los mielomas osteoescleróticos, habitualmente Ig-lambda, tienen una sobrevida similar al resto de los mielomas; más o menos 28 meses desde la iniciación de los síntomas y más o menos 20 meses después de establecido el diagnóstico. Este evidentemente no es el comportamiento del paciente, quién con solamente tratamiento corticoideo, tuvo una sobrevida de más de diez años. No es fácil hacer el diagnóstico de mieloma osteoesclerótico como parte del síndrome POEMS, dado que este tipo de mieloma tiene algunas características muy particulares: la paraproteína es habitualmente escasa, la eritrosedimentación no es alta y la distribución de células

plasmáticas no es difusa, compacta, sino en parches, como islotes dentro del hueso osteoesclerótico.

En algunas series no se usa el término mieloma osteoesclerótico en relación al síndrome de POEMS, sino que hablan de neoplasia de células plasmáticas con polineuropatía o neoplasia de células plasmáticas de forma osteoesclerótica con polineuropatía. Los niveles de paraproteína del POEMS son tan bajos que muchas veces el pico monoclonal no se ve, y en un 25% el proteinograma es absolutamente normal. Este enfermo tenía, aparentemente, eliminación por orina de cadenas livianas lambda y kappa. Se esperaría que estos pacientes tuvieran una sola cadena liviana para hablar de monoclonalidad y enfermedad monoclonal neoplásica del sistema B. Además, no tenía pico monoclonal sérico. Pero, como dije, los mielomas osteoescleróticos o el resto de los pacientes con POEMS sin mieloma, pueden cursar con niveles de paraproteína que a veces no son dosables. Es interesante la asociación con la enfermedad de Castleman que se ve con frecuencia. ¿Qué vinculación tiene una enfermedad con la otra? Es difícil de precisar, pero hay un elemento común: en el mieloma, el POEMS y el Castleman se observan niveles altos de interleukina-6, que tal vez juegue un papel fisiopatogénico esencial en las manifestaciones clínicas y en la lesión ósea. Los niveles de interleukina-6 en el Castleman están elevados, siendo la enfermedad con mayor nivel de interleukina-6 que jugaría un rol en las manifestaciones multifocales. El centro germinal del folículo sería el lugar de producción de interleukina-6. En el POEMS también se han encontrado niveles elevados de esta interleukina, aunque se ha referido aumento de actividad con niveles normales de la citoquina. Estos hallazgos resultarían un nexo fisiopatológico entre una enfermedad y la otra. Muchos autores piensan que la interleukina formada en el centro del folículo del Castleman provocaría la infiltración plasmocitaria interfolicular y la proliferación de células plasmáticas del POEMS y que las dos entidades podrían estar interrelacionadas.

Sin duda, el otro punto a discutir es la relación entre interleukina-6 y lesiones óseas. La interleukina-6 juntamente con la interleukina 1 y el TNF parecerían ser los causantes de las lesio-

nes óseas en las neoplasias de células plasmáticas. El factor estimulante de osteoclastos, vinculado clásicamente a la lesión osteolítica, no sería un solo factor sino que representaría el efecto de la acción sinérgica de por lo menos estas tres citoquinas. Ahora, ¿por qué algunos pacientes presentan lesiones líticas y otros hacen esta forma osteoesclerótica? Dos hechos pueden mencionarse: 1) la mayoría de estas formas osteoescleróticas son de cadena liviana lambda y no de otro tipo de cadena liviana. Y aparentemente habría un isotipo especial de cadena liviana con una secuencia muy particular en la región constante de la cadena lambda, llamada *OZ-Mcg-lambda isotype* vinculado a este tipo de lesiones. 2) La otra diferencia es el nivel sérico de osteocalcina, proteína dependiente de vitamina K, como los factores de coagulación; la gammacarboxilación sería esencial para su actividad. Se ha visto que los pacientes que tienen formas osteo-escleróticas son aquellos con niveles altos de esta proteína existiendo diferencia estadísticamente significativa en los niveles de formas osteolíticas y osteoescleróticas. Así, el tipo de lesión no sería dependiente de interleukina-6 sino del tipo de cadena liviana de la paraproteína y del nivel sérico de proteína gammacarboxilada que presentan estos pacientes.

Otro punto es si este paciente tendría amiloide o no; tuvimos oportunidad de ver con la Dra. Molina la asociación de Castleman y amiloidosis, un caso demostrado anatomopatológicamente. Un enfermo a esta edad y con 10 años de evolución de su enfermedad puede tener una amiloidosis. En realidad, este enfermo puede tener los dos tipos de amiloidosis, secundaria al aumento de proteína AA, como reactante de fase aguda en respuesta a interleukina-6, o bien, a la paraproteína. No parece una forma secundaria típica, que, como ya dijo el Dr. Carro afecta el riñón y tiene proteinuria. No se descarta la posibilidad de encontrar amiloidosis cardíaca, incluso que la amiloidosis pudiera justificar la hepatoesplenomegalia, pero me parece raro una forma secundaria por no tener proteinuria. El cuadro final del paciente parece un cuadro de sepsis asociado a coagulopatía por consumo. Tiene descenso de todos los factores, descenso del factor V y VIII, trombocitopenia y productos de degradación del fibrinógeno positivos, o sea, que probablemente

tenga un consumo. Que vayamos a encontrar trombosis de la microcirculación es posible pero no en todos los pacientes con coagulopatía por consumo podemos demostrar trombosis en pequeños vasos. Y tiene otro hallazgo interesante que es la degeneración gelatinosa de la médula ósea, que es el depósito de mucopolisacáridos en reemplazo de la grasa medular. Esto se ve en pacientes severamente desnutridos.

Dr. Jorge Manni: Esta paciente tiene un estudio histológico de ganglio compatible con enfermedad de Castleman y un cuadro con algunas de las características clínicas del POEMS. El estudio inmunológico de la orina reveló la presencia de moléculas totales de IgG e IgA como así también cadenas livianas kappa y lambda. No se encontró componente monoclonal, lo observado es compatible con daño glomerular y proteinuria no selectiva. El conjunto de alteraciones sugiere un exceso de producción de interleukina-6.

Este mediador soluble está producido por diferentes células y tiene también variados blancos con receptor o receptores a través de los cuales ejerce múltiples acciones¹. Está involucrado en la producción de proteínas reactivas de fase aguda por los hepatocitos, estimula la diferenciación de linfocitos B y la proliferación de células plasmáticas y mielomatosas, potencia la producción de otras interleukinas (IL-2), induce la producción de plaquetas y de células mesangiales. En patología se ha asociado a la IL-6 al mixoma cardíaco, a la presencia de una hiperplasia ganglionar benigna (enfermedad de Castleman), depósitos de sustancia amiloide y glomerulonefritis mesangial. Se han comunicado remisiones clínicas luego de efectuarse la resección de ganglios linfáticos hiperplásicos en algunos casos.

Dr. Aquiles J. Roncoroni: ¿Está descrito algún antagonista de la interleukina-6?

Dr. Jorge Manni: Estoy pensando en un anti-receptor como tiene la interleukina-1 pero no me acuerdo si hay un anti-receptor en interleukina-6.

Dr. Andrés Nicastro: Hay anticuerpos monoclonales contra IL-6, se usan en el mieloma y con

¹Hirano T, Akira S, Tetsuya T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunology Today* 1990; 11: 443-9.

respuesta importante; este tratamiento tiene la limitante de la profunda trombocitopenia que produce, ya que la IL-6 es un estimulante de los megacariocitos.

Dr. Julian Bastaroli: Este paciente tiene por lo menos una asociación que es la unión de síndrome de POEMS con la hiperplasia linfática ganglionar gigante. De esto, extracardíaco, nos importa, como cardiólogos, el hipotiroidismo que forma parte del síndrome de POEMS por las cosas que el hipotiroidismo puede dar desde el punto de vista cardiológico. Algunas de las manifestaciones cardíacas aparecen dependiendo de la intensidad del hipotiroidismo. Un ejemplo es la hipotensión arterial que es frecuente en el hipotiroidismo severo mientras que en el hipotiroidismo leve no sólo no hay hipotensión sino mayor incidencia de hipertensión arterial que en un grupo de controles. Este paciente parecía tener un hipotiroidismo leve. Pueden presentar, por el hipotiroidismo, derrame pericárdico.

Después está lo cardiológico propiamente dicho que es la estenosis aórtica. Yo creo recordar que los primeros días se pensó que tenía una estenosis aórtica severa y hasta se habló de la posibilidad quirúrgica de una valvuloplastia. Cuando yo lo ví, tenía disnea clase funcional 4, y una insuficiencia cardíaca global, izquierda y derecha. Ahora, si estas manifestaciones fueron simuladas o prestadas por el síndrome de POEMS es posible, pero a mí personalmente me pareció que el paciente tuvo insuficiencia cardíaca izquierda y derecha. El examen físico mostró además un 2º ruido aórtico aumentado y un tercer ruido intermitente. Este último en el contexto de una estenosis aórtica es de significado ominoso, y en cuanto al R2 aumentado, no es propio de la estenosis aórtica a no ser que la estenosis aórtica sea supra-avalvular, que no es el caso, o sub-avalvular, cosa que todavía no sabemos bien. A mí me llamó la atención porque la estenosis aórtica que lleva a ese grado tan marcado de insuficiencia izquierda y derecha no es habitual; el paciente mucho antes suele sufrir síncope o manifestaciones más graves, incluso muerte súbita. El ecocardiograma es contradictorio también, aparte de mostrar una esclerocalcificación de la válvula aórtica y del anillo mitral con insuficiencia mitral leve, evidencia hipertrofia biventricular concéntrica con un gradiente valvular aórtico de 60 mmHg. Un gradiente mayor de 50 mmHg con un área de

menos de $0.4/m^2$, es una estenosis aórtica crítica. Acá el dato del área falta y uno desea tener el área porque el dato del gradiente puede ser equivoco, pues si el volumen minuto está bajo, habrá gradientes bajos que no son genuinos y si es alto, habrá gradientes altos que tampoco son genuinos. En cuanto al volumen minuto cabe destacar que hubo uno de 9,87 litros, de manera que eso aunque pudiera ser explicado por un síndrome hiperdinámico por causa séptica, no se podía dar en el contexto de una estenosis aórtica que fuera severa y necesitara una intervención quirúrgica. Y otro dato a tener en cuenta es que la insuficiencia mitral aparece más ostensible si hay estenosis aórtica por el hecho del aumento de la presión en el ventrículo izquierdo.

Dr. Aquiles J. Roncoroni: ¿A qué atribuye la disnea de reposo y la ortopnea?

Dr. Julian Bastaroli: Yo pienso que este paciente tuvo insuficiencia cardíaca izquierda y derecha.

Dr. Aquiles J. Roncoroni: Con presión capilar pulmonar baja, no es claro.

Dr. Julian Bastaroli: Nos sucede frecuentemente, encontrar presión capilar normal y entonces generalmente decimos que los pacientes estaban muy deplecionados de líquido y de sales. Yo pienso que tuvo algo de insuficiencia cardíaca bilateral y algo prestado por el síndrome de POEMS.

Este paciente tiene una estenosis aórtica que es menos importante de lo que pareció ser en un principio, cuya etiología puede ser degenerativa. Esta se calcifica mucho más que la que es de origen reumático e incluso que la que es de origen congénito.

Dr. Eduardo Berizzo: En la última internación tiene depresión del sensorio secundaria a fármacos. Durante la intubación, se presume o se sospecha que puede llegar a aspirarse y luego tiene todas las complicaciones de la asistencia respiratoria mecánica con una bronconeumonía terminal. Hay dos gérmenes hallados: *Acinetobacter baumannii* y un *Staphylococcus MR*. Las otras cosas para comentar son las atelectasias; primero, de un lado y luego del otro que seguramente se deben a que el tubo progresó primariamente en el bronquio fuente del lado derecho generando la atelectasia izquierda. Cuando se retiró, quizás por alguna maniobra, progresó hacia el otro lado y produjo la atelectasia del pulmón derecho. La atelectasia puede justificar la gasometría que tenía, por lo cual, con presión

capilar normal, hablar de insuficiencia cardíaca es difícil.

Dr. Daniel Rimoldi: Descarto la posibilidad de que el paciente tenga complicaciones cardiovasculares debidas al hipotiroidismo porque estaba cubierto adecuadamente con hormona tiroidea. Lo más interesante, y una de las cosas que se remarcó, era la impotencia. Este fenómeno tiene múltiples explicaciones, quizás desde la polineuropatía pero también desde el punto de vista hormonal. En estadísticas de POEMS, la causa más frecuente de compromiso endocrino es el hipogonadismo y el hipogonadismo de características primarias más que el secundario, que es por defecto hipofisario. Hay un reporte interesante sobre el síndrome de POEMS en un paciente de 27 años de edad, en el cual se logró corroborar la existencia de anticuerpos anti-testiculares originados por un desacople del sistema inmunológico o inmunoglobulinas anómalas dirigidas contra las células de Leydig, que son las células esteroideogénicas del testículo, a la vez productoras de testosterona. No sé si podremos obtener material anatomopatológico del testículo pero es posible que el paciente tuviera compromiso testicular primario. También debe haber compromiso en tiroides y puede ser con depósito amiloideo o por infiltración linfocitaria crónica.

Dra. Liliana Contreras: Se trata de un enfermo con deficiencia endocrina múltiple de las que se describen como de causa no autoinmune. Revisando la historia clínica, los datos del examen físico son bastante pobres; se describe disminución del vello axilar, pero no hay referencia al tamaño testicular ni a su consistencia; no encontré tampoco la descripción de las mamas ni de la glándula tiroides. Los datos de laboratorio sí confirman que el paciente tenía insuficiencia tiroidea primaria con valores de gonadotrofinas bajos con testosterona disminuida y también hiperprolactinemia, que se describe asociada a un estado de hiperestrogenismo. La insuficiencia adrenal en los pacientes con POEMS es rara.

Recibió terapia con hormona tiroidea en forma adecuada, pero me llamó la atención que nunca fuera tratado su hipogonadismo con andrógenos; esto de alguna manera hubiera mejorado su calidad de vida. En la literatura se describe la asociación de insuficiencias endocrinas primarias y secundarias como en este paciente donde se asocian hipotiroidismo pri-

mario más hipogonadismo hipogonadotrófico.¹

En otra publicación se describen dos series de pacientes con POEMS y mieloma múltiple en los que ven que los niveles de linfocinas proinflamatorias como son la IL-1, IL-6 y el interferón están significativamente elevadas en tanto que las citoquinas antiinflamatorias están reducidas, lo que avala que la etiopatogenia del síndrome estaría mediado por las citoquinas nombradas.

Dr. Gustavo Carro: Insuficiencia cardíaca derecha no presentó en ningún momento; la hepatomegalia y los edemas no se pueden atribuir a insuficiencia cardíaca derecha debido a la evolución de 10 años y a que en varias oportunidades la presión venosa central fue baja. Con respecto a la insuficiencia cardíaca izquierda, mi impresión es que no la tuvo y las mediciones hemodinámicas lo avalan.

Nosotros nos animamos a vincular la bradicardia del paciente con el hipotiroidismo y fue por eso que le pedimos el dosaje hormonal, porque estaba muy hipotérmico; a esto sumamos que inicialmente tenía un a/A persistentemente elevado, cercano a uno y una explicación que no la encontramos descrita en ningún lugar y que no sabemos si es cierta, es que el metabolismo pudiera estar bastante bajo y esto generar una disminución del cociente respiratorio que motivara que el a/A nos diera por demás elevado.

Dr. Aquiles J. Roncoroni: Hemos comentado algunas veces que no hay posibilidad de que el a/A sea 1 en la fisiología ni en la fisiopatología; sí, existe la posibilidad de que uno lo calcule mal o que el cociente respiratorio habitual de 0.8 no sea real sino más bajo.

Creo que el a/A es un valor estable regido por el metabolismo. No tengo datos que afirmen que el cociente respiratorio está bajo en el hipotiroidismo pero varía de acuerdo a la actividad metabólica.

Dr. Gustavo Defeo: El diagnóstico de insuficiencia cardíaca lo hice yo al inicio de su internación y estuvo sustentado en algunos elementos: 1) tenía disnea paroxística nocturna que en un enfermo postrado permanentemente en cama no sabría qué otro valor darle; 2) tenía derrame

¹Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BSM. French Study Group on POEMS syndrome. POEMS syndrome: A study of 25 cases and review of the literature. *Am J Med* 1994; 97: 543-52.

pleural bilateral que fue evaluado como trasudado con líneas de Kerley en la Rx de tórax y estos elementos tienen valor para el diagnóstico de sobrecarga de agua pulmonar. Pueden ser relativos en una enfermedad como el mixedema que se caracteriza por la acumulación de líquido en terceros espacios, pero inevitablemente el tercer ruido estaba. En ese momento tenía un a/A de 0.65 y con el correr de la internación y el uso de diuréticos, el paciente perdió alrededor de 17 kg y el a/A se elevó a valores próximos a 0.90.

Verdaderamente, evaluar si tenía insuficiencia cardíaca con un estado clínico tan deteriorado y asociarlo con la estenosis aórtica es muy difícil pero creo que la presencia de tercer ruido tiene un gran valor predictivo. Así que fui uno de los propulsores de estudiar el grado de compromiso hemodinámico que la estenosis aórtica le generaba, pues me parecía lo único potencialmente reversible. En cuanto a la T4 baja, estamos habituados a ver en el contexto de la terapia intensiva un síndrome de T4 baja asociado a la condición clínica grave del enfermo.

Dr. Aquiles J. Roncoroni: Creo que la estenosis aórtica no provocó insuficiencia cardíaca; se observará la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo relacionada a la estenosis pero ningún signo de insuficiencia cardíaca. Pienso que los edemas tienen que ser atribuidos a algún trastorno de permeabilidad que explique la ascitis y quizás también aumento del líquido extravascular del pulmón. Creo que el enfermo murió por una bronconeumonía adquirida durante su estada en la UTI y que probablemente se encuentren, además, signos de sepsis.

Discusión anatomopatológica

Dra. Clarisa L. Alvarez: Mostraremos los hallazgos de este complejo caso. El paciente tenía el diagnóstico de enfermedad de Castleman hecho diez años antes de la muerte en un ganglio cervical, el mismo fue revisado y corroboramos el diagnóstico. Tuvo también una biopsia ósea donde se comprobó el engrosamiento de las trabéculas óseas con médula activa, es decir que se confirmaron las lesiones osteocondensantes que tenía el paciente. Tenía también una biopsia de piel con esclerosis hialina de la dermis. Hasta

aquí los hallazgos en vida. En el momento de la autopsia la morfología de los ganglios cambió. Se encontraron múltiples adenomegalias entre 1 y 2 cm de lado, distribuidas en todo el organismo pero histológicamente mostraban sólo hiperplasia difusa inespecífica, probablemente la enfermedad de Castleman respondió al tratamiento con corticoides. La piel, en la autopsia, también mostraba cambios de tipo esclerodermiformes. Con respecto al diagnóstico de la endocrinopatía se halló atrofia tiroidea, la misma pesaba 9 g, estaba muy disminuida de tamaño y con fibrosis. Se halló también atrofia testicular con hialinización completa de los túbulos seminíferos. Con respecto a la organomegalia: el hígado pesaba 2 kg y no presentaba lesiones y el bazo pesaba 540 g con hiperplasia de los centros germinativos. El corazón pesaba 340 g y presentaba calcificación del anillo y del borde libre de la válvula mitral, la válvula aórtica también tenía calcificación. Está descrito en el POEMS la rápida calcificación vascular y de hecho este paciente presentaba calcificación precoz en varias arterias, en los diferentes tacsos. El corazón mostraba una hipertrofia del ventrículo izquierdo, que medía 14 mm, con escasa dilatación y la válvula aórtica, si bien tenía calcificación, no presentaba estenosis, medía 7,5 cm de circunferencia.

Como hallazgo se encontró una fibrosis retroperitoneal (Fig. 1); todos los órganos retroperitoneales estaban englobados en una masa fibrosa que impedía la disección, los uréteres estaban rechazados hacia la parte media que es un signo radiológico de fibrosis retroperitoneal. Histológicamente esta fibrosis presentaba el depósito fibrilar de colágeno con escasa actividad inflamatoria.

En el tejido adiposo perirrenal y en las adrenales se encontró extensas áreas de hemorragias, además de la fibrosis, que dificultó el hallazgo de las adrenales que estaban inmersas en esa hemorragia, no era un angioma como están descritos en el POEMS pero sí una hemorragia masiva.

Los riñones tenían una glomerulonefritis membranoproliferativa donde no se encontraron depósitos inmunes (Figs. 2 y 3); está descrita en el POEMS la asociación con compromiso renal y con esta forma de glomerulonefritis que muchos autores la denominan glomerulonefritis «mesan-

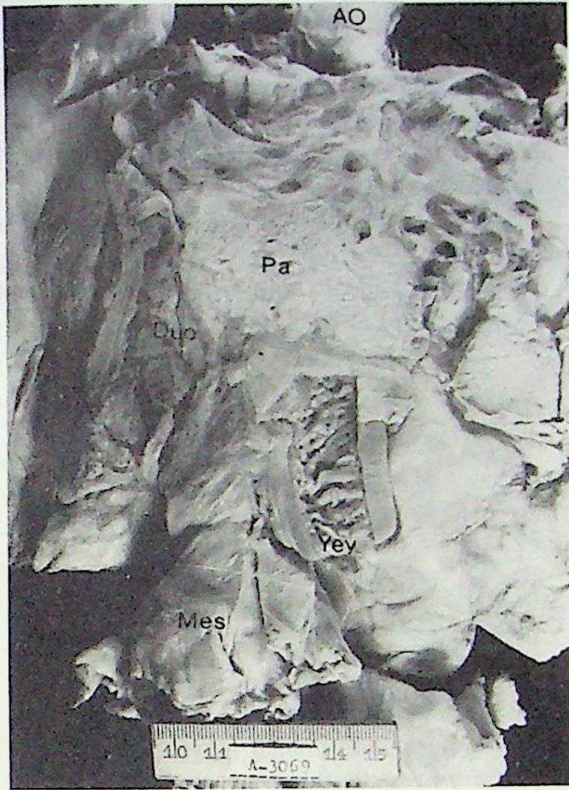


Fig. 1.— Tejedos retroperitoneales. Ao: Aorta; Pa: Páncreas; Duo: Duodeno; Yey: Yeyuno; Mes: Mesenterio.



Fig. 2.— Glomerulonefritis membranoproliferativa. Metenammina-Plata.

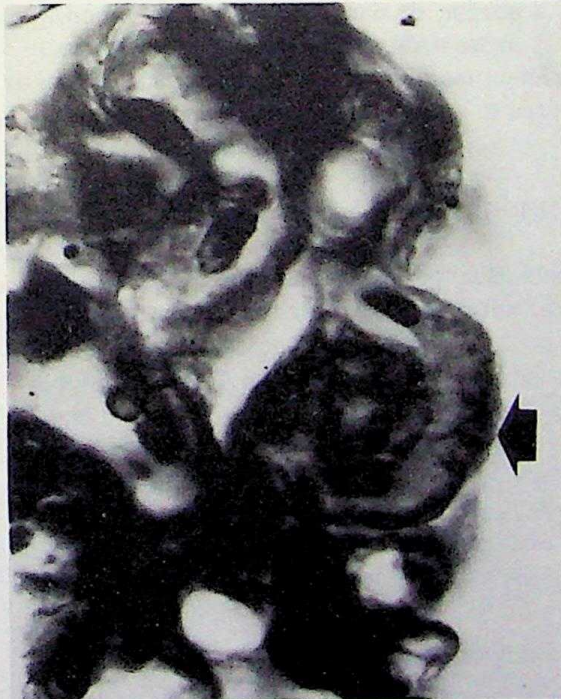


Fig. 3.— Detalle de capilar glomerular periférico. La flecha indica disrupción de membrana basal. Metenammina-Plata.

giolítica»¹. Con respecto al cuadro final se encontró una traqueítis necrotizante aguda, ulcerada, y lesiones de bronconeumonía en ambos lóbulos superiores y adherencias basales en ambas cavidades pleurales. En el estudio de la médula ósea se descarta la presencia de un mieloma que es una asociación frecuente; en este caso no se encontró el componente M de las letras que forman el nombre del síndrome.

Con respecto a la polineuropatía, era llamativo el agrandamiento de los nervios vegetativos viscerales, muy evidente en el esófago. No se obtuvieron muestras de nervios periféricos.

¹ Modesto-Segonds A, Rey JP, Orfila C, Huchard G, Suc JM. Renal involvement in POEMS syndrome. *Clin Nephrol* 1995; 43: 342-5.

Diagnóstico anatómico (A 3069)

Antecedente de Síndrome de POEMS diagnosticado 10 años antes de la muerte.

1. *Hepatomegalia (2000 g). Esplenomegalia (450 g). Atrofia tiroidea (9 g). Atrofia testicular. Adenomegalias con hiperplasia reaccional inespecífica (ganglios linfáticos). Glomerulonefritis membranoproliferativa —"mesangiolítica"— con riñones grandes (240 g).*

Hemorragias masivas en ambas adrenales.

Calcificación de anillos mitral y aórtico. Calcificaciones vasculares.

Hipertrofia ventricular izquierda (14 mm). Miocardiopatía leve.

Fibrosis retroperitoneal con escasa actividad inflamatoria.

Traqueítis necrotizante aguda. Bronconeumonía aguda en lóbulos superiores.

- - - -

No parece que sospechésemos el abismo que, en la procelosa derrota de la humanidad, media entre remolcadores y remolcados, entre pueblos productores y pueblos consumidores de civilización. No ser más que civilizado es un estado pasivo y precario que debe ser transitorio: lo único que vale e importa es vivir, en parte al menos, de la propia substancia e irradiar luz original, siquiera débil y trémula. Al paso que se va conquistando el planeta, se dilatan más y más los territorios de colonización y adaptación europea, que se tornan mercados útiles o *débouchés* de la vieja productora exhuberante. Son países civilizados —por ella— que fácilmente llegan a poseer, en cambio de su suelo virgen, todos los instrumentos de la civilización, desde el buque traficante hasta el libro iniciador, en un todo iguales a los de allí: la única diferencia, más profunda aún para el libro que para el buque, está en que los civilizados compran lo que los civilizadores elaboran...

Paul Groussac (1848-1929)

Del Plata al Niágara (1894). Segunda edición. Buenos Aires: Menéndez, 1925.
 Prefacio, XXII-XXIII.