

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO, ANEMIA MICROANGIOPATICA Y HEMOPTISIS

M.I. HC 90755, Edad 47 años. Ingresó: 2/7/96. Falleció: 10/8/96.

Paciente de 47 años de sexo femenino, que se internó por primera vez en el Instituto el 5 de junio de 1996 con anemia, leucopenia, proteinuria y edemas generalizados.

Se hizo diagnóstico de lupus eritematoso sistémico seis meses antes por presentar los siguientes criterios: eritema malar, fotosensibilidad, poliartritis, poliserositis, compromiso renal con una biopsia renal que mostró glomerulonefritis lúpica de tipo IV y FAN positivo. Fue tratada en otra institución con metilprednisona 1 mg/Kg/día y desde abril de 1996 con bolos de ciclofosfamida; ante la no mejoría del cuadro fue derivada al Instituto.

Era fumadora desde los 21 años (18 paquetes/año) como único antecedente relevante.

Comenzó dos años antes de internarse con poliartritis en hombros, caderas, rodillas, codos, muñecas e interfalángicas proximales; luego agregó eritema malar y fotosensibilidad.

Un estudio inmunológico mostró anticuerpos anti-RNP positivo débil, Smith negativo, RO y LA positivos y fracciones C3 y C4 del complemento disminuidas.

Su peso al ingreso fue de 63,5 Kg., presión arterial 140/90 mmHg, frecuencia cardíaca 96 por minuto, frecuencia respiratoria 20 por minuto, temperatura axilar 36 grados centígrados, facies cushingoide, púrpura palpable y edemas 4/6 en miembros inferiores. Soplo sistólico 3/6 en los cuatro focos, tonos normales, ingurgitación yugular 2/3. El abdomen era blando depresible con hepatomegalia palpable a 8 cm del reborde costal derecho. Puñopercusión lumbar bilateral negativa. El fondo de ojo mostraba cruces arteriovenosas de grado uno sin hemorragias ni exudados.

Tenía hematocrito de 21%; 1300 glóbulos blancos; glucemia 98 mg%; úrea 87 mg%; creatinina 1,28 mg%; clearance de creatinina 50 ml/minuto/m²; sodio 137 mEq/l; potasio 5,5mEq/l; respirando aire ambiente tenía pO₂: 103 mmHg; pCO₂: 25 mmHg; pH 7,47; bicarbonato 18,3 mEq/l; albúmina 2,2 gr%; tiempo de protrombina 94%; KPTT 40 seg; colesterol 212 mg%; calcio 8,5 mg%; fósforo 2,5 mg%; bilirrubina total 0,8 mg%; ferremia 39

gammas%; TIBC 181 gammas%; saturación de transferrina 21%; reticulocitos 14,5%; Coombs directa e indirecta negativas; vestigios de haptoglobina; GOT 13 UI/l; GPT 7 UI/l; GGT 17 UI/l; fosfatasa alcalina 61 UI/l; LDH 573 UI/l. Eritrosedimentación 40 mm.

El frotis periférico mostró marcada anisopoiquilocitosis, importante microcitosis, severa leucopenia con neutropenia y plaquetas disminuidas a aisladas.

El electrocardiograma era normal y el ecocardiograma mostró cavidades de diámetros normales, derrame pericárdico leve, rigidez diastólica del ventrículo izquierdo; engrosamiento y aumento de la ecogenicidad de la válvula aórtica.

En una ecografía abdominal se vio la vesícula biliar de paredes finas con litiasis única y móvil de 14 mm, el colédoco medía 8 mm de diámetro y el resto era normal.

Durante su internación se toma febril, refiere cefaleas frontales y se palpan puntos dolorosos en los senos paranasales, luego de cultivos se trata con ceftriaxona y feroxacina con buena respuesta.

De los estudios inmunológicos se recibe FAN positivo; anti-DNA y test del látex negativos con complemento bajo; anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo negativos. Las frononaso y mentonaso-placas muestran nivel en seno frontal derecho.

Evoluciona afebril, normotensa, recuperando la cifra de glóbulos blancos; se trata con 1 mg/Kg de metilprednisona, ciclofosfamida 500 mg/m² superficie corporal, espirolactona 50 mg/día y restricción hidrosalina.

Luego de 14 días de tratamiento antibiótico se otorga el alta pesando 58,9 Kg y con un hematocrito de 35% luego de transfundirla.

Se reinterna a principios de julio del mismo año para recibir el tercer bolo de ciclofosfamida; ingresa afebril con presión arterial de 150/100 mmHg, edematizada pesando 61,5 Kg. No había variantes en su función renal. El frotis periférico mostraba plaquetopenia, neutrofilia y abundantes esquistocitos; se inicia plasmáfesis removiendo 2,3 litros.

A los 8 días de internación presenta fiebre, tos productiva con expectoración purulenta y dolor en hipocondrio derecho; se auscultan rales crepitantes en base pulmonar derecha y aparecen infiltrados radiológicos nuevos en dicha área; se trata nuevamente con ceftriaxona, 1 gramo/día con buena respuesta.

En la segunda semana de internación persiste plaquetopénica con recuento de 16000 plaquetas por mm³,

se recibe un esputo positivo para hongos: *Aspergillus fumigatus*; inicia anfotericina B y continúa en plasmaféresis. Una semana más tarde deteriora su función renal con creatinina plasmática de 2,4 mg%, urea plasmática de 2 g/l y clearance de creatinina de 12 ml/minuto/m². Índices urinarios compatibles con fallo prerrenal. Se suspende balance negativo de agua, se administra albúmina y anfotericina en lípidos.

A los 30 días de internación reaparece fiebre, petequias en piel y edemas generalizados, la placa de tórax muestra cavernas en campo medio derecho y vértice izquierdo. Tiene un catéter subclavio con rubor, calor y supuración en el sitio de inserción que se retira. Los cultivos son positivos para estafilococo dorado por lo que inicia vancomicina.

Evoluciona plaquetopénica y sin cambios en la función renal, pero refiere dolor lumbar bilateral. El 8 de agosto presenta hemoptisis franca, hemorragia por los sitios de venopuntura, hipotensión ortostática y marcada dificultad respiratoria por lo que se intuba, aspirándose 1 litro de sangre de la vía aérea.

Hipoxémica, con a/A 0,2, se realiza fibrobroncoscopia de urgencia visualizándose en lóbulo medio e inferior derecho coágulos que ocluyen casi toda la luz bronquial. Un cultivo de esputo es positivo para *Pseudomonas aeruginosa*.

Se transfunde con varias unidades de plaquetas sin mejoría, con insaturación arterial progresiva y presiones elevadas en la vía aérea, se aumenta la fracción inspirada de oxígeno al 100% y se hipoventila controladamente con reposición de bicarbonato de sodio por acidosis respiratoria; la placa de tórax muestra infiltrados parenquimatosos en los cuatro campos pulmonares. Con rotaciones de decúbito mejora transitoriamente la saturación arterial. Un ECG mostró taquicardia sinusal e infradesnivel de 1 mm en el segmento ST en cara interior. El 10 de agosto se deteriora aún más y fallece.

Discusión radiológica

Dra. Marcela Abruzzi: En su primera internación en junio de 1996 la placa de tórax muestra dos imágenes pseudonodulares a nivel del campo medio pulmonar derecho y aumento de la relación cardiorádica. Cuatro días más tarde en una mentonasopla se visualiza un nivel hidroaéreo en el seno frontal izquierdo y engrosamiento mucoso en los senos maxilares.

Dr. Ricardo Re: El hallazgo más importante de la tomografía fue una imagen redondeada vascular periférica que parece una cavidad, además presenta otra lesión similar a la anterior que parece una dilatación bronquial, ya que tiene paredes finas.

En su segunda internación se repite la tomografía de tórax donde aparece una nueva lesión cavitaria cuya pared se encuentra totalmente engrosada con evidencia de compromiso inflamatorio en su interior con una imagen redondeada. Este es el hallazgo más relevante y que puede correlacionarse con la presencia de *Aspergillus* en el esputo.

Una aspergilosis diseminada puede presentarse de esta forma e incluso puede generar una bola fúngica en forma aguda, la bola fúngica contribuye al desarrollo de la cavidad porque genera un halo de aire alrededor. *Aspergillus* es básicamente angiotropo, es decir, desarrolla una cavidad por su depósito dentro de los vasos. Se pueden ver otras lesiones en diferente estadio de evolución aún no cavitadas.

Se plantea ante estas imágenes el diagnóstico diferencial de embolias sépticas, de las cuales, el estafilococo es el germen más frecuente, pero habitualmente en estos casos se ven lesiones pulmonares múltiples bilaterales.

Discusión clínica

Dr. Gustavo De Feo: Esta enferma ingresó al Instituto con diagnóstico preestablecido de LES, que estaba sustentado en el terreno clínico por la presencia de fotosensibilidad, rash malar, serositis y poliartritis que comprometía las pequeñas articulaciones de la mano, muñecas, codos y ocasionalmente los tobillos. Tenía además alteraciones en el sedimento urinario de seis meses de evolución que llevaron a la realización de una biopsia renal que demostró la presencia de una glomerulonefritis proliferativa difusa. El comportamiento serológico fue un tanto particular, durante el primer año de evolución tuvo persistentemente FAN negativo y DNA negativo. Esto vale la pena mencionarse por dos motivos: 1) la rareza que el FAN sea persistentemente negativo en un paciente con LES, porque es conocido que entre el 2-3% de los enfermos cursa con persistencia el FAN negativo pero en el 97% de los casos, como en definitiva sucedió en esta paciente, el FAN termina positivizándose y siendo otro de los elementos utilizados como criterio diagnóstico para sostener el LES. El dato del DNA negativo en ella, vale la pena mencionarlo por la frecuencia con que en estos Ateneos comentamos

que en nuestra población de enfermos con glomerulonefritis de alto grado de severidad, como la tipo IV que ella padecía, solemos ver enfermos que tienen hipocomplementemia severa asociada a títulos elevados de anti-DNA. El hecho de tener un DNA negativo es una rareza que está consignada en la literatura. Muchos pacientes no guardan esta relación de patogenicidad de título alto de anti-DNA con respecto a la progresión de las lesiones renales y creo que este es un ejemplo en donde existe este tipo de discordancia. El diagnóstico se termina de establecer en el terreno serológico en el Instituto, cuando una determinación de Western blot, presentó un Smith positivo y éste es un elemento de gran valor para sostener el lupus, por su relativa baja sensibilidad que se compensa con la alta especificidad. Es interesante mencionar también, que tenía por lo menos dos determinaciones fuera del Instituto de anticuerpos antirribonucleoproteínas (Ac anti-RNP) positivos que en el LES es un dato relativamente infrecuente cuando se presenta aislado pero con relativa frecuencia se lo observa asociado al Smith positivo. Así que no debería llamar la atención el hecho de que tenga un Ac anti-RNP porque tiene en definitiva un origen nucleolar bastante común.

Esto es importante al plantear los diagnósticos alternativos porque la presencia de un anti-RNP positivo impone considerar a la enfermedad mixta del tejido conectivo como una posibilidad. En esta enferma no tenemos demasiados datos de valor clínico. Verdaderamente no tenía signos de esclerodermia ni esclerodactilia, no había alteraciones en el tránsito esofágico ostensibles aunque alrededor del 70% de los pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) pueden tener trastornos en la motilidad esofágica sin ningún correlato clínico, y en definitiva, el diagnóstico pasar inadvertido. La característica del intersticio pulmonar en la tomografía de alta resolución es importante, ya que pueden presentarse alteraciones con relativa frecuencia. Pero vale la pena mencionar que algunos de los hallazgos de la EMTC tienen íntima vinculación con patología vascular y probablemente esto haya sido uno de los elementos más importantes para justificar los estados post-mórbidos que terminaron con la vida de la paciente. Con respecto a este punto, el infiltrado de Ig y complemento en la íntima vascular de los pacientes con EMTC

puede generar reacciones inflamatorias importantes con compromiso de la media y hasta de la adventicia, con el desarrollo de las lesiones obliterantes que pueden comprometer cualquier órgano de la economía y en definitiva, pueden justificar gran parte de las manifestaciones microangiopáticas del frotis periférico, específicamente la presencia de anemia hemolítica de tipo microangiopático (AHM). Es importante mencionar como una posible asociación, sin demasiado sustento clínico serológico, la EMTC en donde el LES era, sin duda, la enfermedad dominante. Había poco sustento de laboratorio, porque en el Instituto no encontramos anti-RNP y es conocido el hecho de que la EMTC suele cursar con títulos elevados en forma persistente y esto es un elemento en contra de este diagnóstico. La paciente tenía una anemia hemolítica microangiopática con test de Coombs directo e indirecto negativos, LDH elevada durante la primera internación, vestigios de haptoglobina en el dosaje plasmático y la presencia de esquistocitos que fueron progresivamente aumentando a lo largo de la primera y segunda internación, lo que nos llevó a proponer el diagnóstico de anemia hemolítica de tipo microangiopático y plantea una serie de alternativas diagnósticas para justificar un mecanismo muy similar a la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT); el primer elemento que se debería descartar es si una genuina PTT no se estaba desarrollando en una enferma con LES, una asociación que está mencionada ocasionalmente en la literatura, pero que algunos autores la refieren como más allá de la asociación casual.

Hemos tratado de encontrar el diagnóstico de PTT por la importancia que tiene la precocidad del diagnóstico para el inicio de las medidas terapéuticas que terminan siendo vitales. Muchos de los elementos que constituirían criterios diagnósticos en la década del 60, no pueden ser tenidos en cuenta en esta enferma porque, por ejemplo, la fiebre estuvo casi siempre vinculada con algún tipo de infección y tenía otros elementos que podrían ser concomitantes como la descripción de una vasculitis cutánea y de una del territorio renal en la biopsia fuera del Instituto, que podrían justificar muchos aspectos clínicos, como por ejemplo la púrpura, que era uno de los elementos utilizados en la década del 60-70, como criterio diagnóstico. Así que ante la presencia de

AHM y una marcada trombocitopenia, nosotros decidimos obrar como si se tratara de una PTT genuina o de un mecanismo PTT-símil asociado al LES y decidimos tratarlo con plasmaféresis continuas. Yo creo que el diagnóstico de PTT es difícil de sostener. Buscamos en una biopsia de encía el compromiso vascular trombofibrinoplaquetario y no lo pudimos encontrar, lo que tiene una sensibilidad del 40% y un valor predictivo negativo de 1,66. Es decir, este hallazgo negativo hace el diagnóstico de PTT 1,6 veces más improbable. El otro elemento importante a mencionar como posible causa de un mecanismo similar al de la PTT para justificar la severa trombocitopenia de la enferma y la AHM era el diagnóstico establecido de una vasculitis renal. Es interesante analizar las características de esta repercusión vascular. En la transcripción que el residente hizo en la historia clínica se describía la presencia de un vaso obliterado, no decía qué tipo de elemento obliteraba la luz, cosa que hubiera sido de gran importancia para el diagnóstico de PTT o de un síndrome antifosfolipídico primario. Se refería la presencia de necrosis fibrinoide de la pared y un infiltrado mononuclear en la periferia del vaso y se aclaraba, específicamente, que no constituía una vasculitis inflamatoria. Y este elemento es de gran valor para tratar de entender el tipo de vasculitis, si se trataba de una vasculitis necrotizante del tipo de la poliarteritis nodosa o del tipo del síndrome de superposición poliangeítico o si era un daño vascular no vinculado a un proceso inflamatorio primario del vaso. Y en este plano uno debería justificar en una misma enferma, dos tipos de vasculitis distintas: una en la piel de tipo leucocitoclástico altamente sugestiva del LES y además, otra vasculitis necrotizante con compromiso renal que, al parecer, por la distribución del infiltrado, era periférico al vaso y no desde la íntima hacia la periferia. Así que ese vaso podría ser con su necrosis fibrinoide, expresión de lesión isquémica de otra etiología y no necesitaríamos el diagnóstico de vasculitis sistémica con compromiso renal. Hay un dato que lo avala que es la negatividad del ANCA. Un ANCA c y p negativos son importantes como un dato aislado pero también en el contexto de una vasculitis sistémica. ¿Por qué? Porque analizamos a una enferma que tiene nódulos pulmonares, que tuvo sinusitis, que tuvo una glomerulonefritis, y entonces el diagnós-

tico de granulomatosis de Wegener resulta atractivo pero el hecho de tener un ANCA p y c negativos abona fuertemente en contra del diagnóstico. Porque además, la sinusitis y el compromiso pulmonar podrían ser justificados por la aspergilosis invasora, que creo que fue la infección que la condujo a la muerte.

Esta enferma se tornó persistentemente hipertensa en la segunda etapa de su internación y es interesante mencionar que muchas de esas lesiones obliterativas vasculares con necrosis fibrinoide que comprometen desde la luz hacia la adventicia pueden verse, como ya lo mencioné, en la EMTC, en las crisis esclerodérmicas renales y también en la hipertensión maligna. Y todas estas en distinta forma pueden ser causa de AHM y generar en la clínica y en el laboratorio un mecanismo que sugiera el diagnóstico clínico de PTT. Así que cualquiera de estos mecanismos solos, sin necesitar una vasculitis primaria, justificaría el mecanismo PTT-símil.

Mencioné que tenía una aspergilosis y que parecía invasora, por el grado de agresividad. Como se mostró en la evolución radiológica, las lesiones progresaron en forma constante, a pesar del tratamiento con anfotericina B, un tratamiento avanzado pero insuficiente en cuanto al control de una enfermedad que naturalmente es ominosa. Esta enferma con una aspergilosis invasora tenía un 80% de chances de morir, independientemente de las medidas terapéuticas que hubiéramos utilizado para tratarla. Se debería considerar también como un elemento importante, el hecho de que estuvo severamente neutropénica en la primera internación y esto condiciona la progresión de las lesiones de *Aspergillus* en el paciente neutropénico. Quiero traerles a la memoria un caso de 1987, cuando una paciente con LES falleció en el Instituto con un cuadro PTT-símil; tenía una vasculitis sistémica con púrpura palpable y deterioro progresivo de la función renal. En la Anatomía Patológica encontramos una aspergilosis sistémica diseminada y el componente vascular oclusivo de esos vasos eran justamente microagregados trombóticos con *Aspergillus*, en el miocardio, en el cerebro, en el hígado, etc. Así que a la lista de mecanismos PTT-símiles que mencionamos anteriormente en esta enferma, deberíamos agregar a la aspergilosis invasora sistémica como causa posible de muerte.

Así que en definitiva, creo que esta enferma era portadora de un LES y será interesante la Anatomía Patológica a ver si lo podemos vincular con una EMTC o no; creo que no necesitamos a la vasculitis sistémica necrotizante para justificar el mecanismo similar a la PTT; la aspergilosis fue indudablemente la causa que la llevó a la muerte al generar un síndrome de hemorragia pulmonar e insuficiencia respiratoria.

Dr. Jorge Manni: ¿Qué es lo infrecuente en el caso de esta paciente con diagnóstico de LES, además de los factores que ya se comentaron? Un elemento es la edad de comienzo tardío del LES, y de estas circunstancias se han efectuado observaciones contrapuestas, por ejemplo se habla de enfermedad más benigna y por otro lado tener menor sobrevida. Su mala evolución podría estar relacionada entonces con su comienzo tardío pero esto sería discutible. La trombocitopenia en algún momento de la enfermedad es otra variable independiente que ha sido asociada a corta sobrevida. La paciente reunía numerosos criterios clínicos para LES; y aplicando un índice de severidad acumuló nueve puntos para un máximo de trece. Tuvo una vasculopatía y compromiso renal; el daño endotelial en el LES podría responder a varios mecanismos. La presencia de inmunocomplejos circulantes, induce un fenómeno de Arthus que produce vasculitis, nefritis, hemorragia pulmonar, panarteritis-símil, y accidentes cerebrovasculares. Otra modalidad correspondería a leucotrombosis cuyo mecanismo sería un fenómeno de Shwartzman generalizado en los endotelios que involucra la aparición en ellos de receptores, moléculas de adhesión y agregación y esto puede motivar desde hipoxia hasta falla multiórgano. Otras formas pueden estar vinculadas al síndrome anti-fosfolipídico que es causa de trombocitopenia, trombosis arterio-venosas, hipertensión pulmonar, accidentes cerebrovasculares u obstétricos y otros eventos. Debe considerarse también en esta paciente el síndrome urémico-hemolítico atípico del adulto, poco diferenciable de elementos de tipo PTT; esta paciente no tenía trastornos neurológicos. Se demostró una vasculopatía necrotizante no inflamatoria, la búsqueda de ANCA fue negativa y la presencia de un Wegener es clínicamente poco probable. Hubo asociación de compromiso renal y hemorragia pulmonar; no se buscaron anticuer-

pos contra membrana basal. En el LES se ha comunicado una baja frecuencia de hemorragia pulmonar que se ha estimado en 1,4%, en una publicación se comentan 3 casos de LES con hemorragia pulmonar estando los tres afectados de aspergilosis pulmonar; los pacientes inmunosuprimidos especialmente con corticoides están predispuestos a infectarse con este oportunista que tiene entre sus características la de ser angioinvasor pudiendo producir hemorragias. La presencia de cuerpos de Howel-Jolly podría corresponder a una anesplenia o a compromiso difuso del bazo.

Dr. Andrés Nicastro: El cuadro hematológico corresponde claramente a una anemia hemolítica microangiopática: haptoglobina ausente, reticulocitosis que llega en algún momento hasta 14%, trombocitopenia y LDH aumentada. Debo aclarar que no ha tenido los niveles de LDH que vemos habitualmente en síndrome PTT, de 1000-2000 unidades, pero sí los tuvo persistentemente por encima de 500 U en presencia de transaminasas normales. Lo que sugiere que esa LDH era seguramente el conjunto de isoenzimas I y II provenientes de hematíes destruidos.

Frente a un LES con anemia hemolítica microangiopática varios mecanismos fisiopatogénicos pueden darse, estos son el síndrome fosfolipídico catastrófico, la coagulación intravascular diseminada habitualmente vinculada a vasculitis y la PTT-síndrome urémico hemolítico. Evidentemente, estos son los 3 cuadros más importantes a tener en cuenta en esta paciente a los que se agrega la vasculopatía probable por aspergilosis invasiva.

El síndrome antifosfolipídico catastrófico tiene toda la constelación de fallos de órgano que presenta un síndrome PTT, o sea que, clínicamente, el diagnóstico diferencial es imposible. Algunos piensan que en el síndrome antifosfolipídico catastrófico el cuadro de anemia microangiopática se ve poco frecuentemente, en cambio, el síndrome PTT lo tiene.

Tampoco puede diferenciarse por otros rasgos; se pueden ver anticuerpos anti-células endoteliales en los dos, alteraciones a nivel de la prostaciclina endotelial y trombosmodulina circulante que puede estar aumentada en los dos, alteraciones de actividad fibrinolítica lo mismo que las alteraciones a nivel de factor von Willebrand que muchas veces, sin haber lesión vasculítica, un

síndrome antifosfolípido con compromiso de pequeños vasos y un síndrome PTT, son a veces indistinguibles, incluso desde el punto de vista fisiopatológico.

Como pueden ver, hay toda una constelación de cuadros que dan este síndrome de anemia microangiopática. Con el agravante, en este caso, de que tenemos una lesión vascular donde se demuestra una vasculitis leucocitoclástica en piel y hay otra lesión vascular a nivel renal con vasculopatía oclusiva y necrosis.

La paciente desarrolla una aspergilosis invasiva pues tenía todos los condicionantes para tener una aspergilosis invasiva es decir, tratamiento con ciclofosfamida, corticoides antibióticos y, prácticamente, aplasia medular por ciclofosfamida; y estuvo durante 2 semanas con menos de 500 neutrófilos. Las presentaciones pulmonares, en un 25% hacen formas sistémicas, con el cuadro de microangiopatía que tuvo esta paciente. Por lo tanto, es probable que haya una constelación de fenómenos vasculares que no correspondan a un síndrome antifosfolípido puro ni PTT puro, ni a una coagulopatía secundaria a vasculitis.

Probablemente encontremos en la autopsia, lesiones de pequeños vasos de poca monta de tipo vasculítico, lesiones de tipo necrotizante con poca actividad inflamatoria, fenómenos trombóticos y quizás podamos encontrar lesiones en vasos mayores, fundamentalmente a nivel pulmonar por *Aspergillus*. No descarto la posibilidad de una endocarditis marásmica vinculable a PTT o antifosfolípido o bien, una endocarditis por *Aspergillus*.

Dr. Eduardo Berizzo: Creo que todos coincidimos que en el pulmón tiene un síndrome de hemorragia pulmonar y, en LES, la frecuencia de hemorragia pulmonar asociada a anticuerpos anti-membrana basal es baja. La infecciosa es la causa más probable de hemorragia pulmonar en esta paciente, porque la endoscopia demostró sangrado focal y se describe aspiración de aproximadamente un litro de sangre en el lóbulo medio e inferior derecho, que son los sitios donde aparece la primera lesión cavitaria. Así que muy probablemente el *Aspergillus* que seguramente asentó a ese nivel, horadó algún vaso y produjo el síndrome de hemorragia pulmonar, que creo fue cataclísmico y la llevó a la insuficiencia respiratoria aguda.

Dr. Guillermo Benchetrit: En este contexto encontrar *Aspergillus* en secreciones respiratorias con las lesiones radiológicas que presenta la paciente permiten hacer el diagnóstico. Muy diferente a otras situaciones como podría ser encontrar cándida u otro tipo de germen. Quizás el diagnóstico se podría haber hecho antes frente a la presencia de la sinusitis que seguramente fue por *Aspergillus* y que en un huésped inmunocomprometido obliga a la punción de senos paranasales. La aspergilosis estaba visiblemente en el pulmón pero coincido en que seguramente era diseminada por todo lo que se mencionó; se la trató con anfotericina B que sigue siendo la droga de elección para este germen pero que no es la mejor ni mucho menos, todos los antifúngicos que tenemos son fungistáticos, no son fungicidas, y el índice de curación es bastante bajo. Con la aparición del SIDA, se han intentado otros esquemas agregando itraconazol, y no han demostrado ser más efectivos. La otra posibilidad es usar mayor dosis de anfotericina en liposomas lo cual es extremadamente costoso, es menos tóxico pero en realidad tampoco está demostrado que tenga mayor efectividad clínica. Por lo cual, el tratamiento que se le dio fue anfotericina en dosis altas. La mujer mejoró clínicamente, dejó de tener fiebre, tos y expectoración. Como parte del tratamiento de la aspergilosis, a veces se puede plantear la cirugía pero la paciente no estaba en condiciones. Los pacientes que tienen LES y se mueren por infecciones oportunistas, suelen tener más de una infección. Yo no tengo evidencia de que ella tenga además CMV u otra afección oportunista pero sí tuvo una sepsis por catéter por un estafilococo meticilino-resistente y si desarrolló una endocarditis derecha, quizás haya sido por este germen. Creo que la hemorragia pulmonar se debió al avance del *Aspergillus* a los vasos y que la vasculitis que presentó en la última internación también estuvo relacionada a ese germen.

Dr. Aquiles J. Roncoroni: ¿El ecocardiograma mostraba vegetaciones?

Dr. Gustavo De Feo: Tenía un ecocardiograma transtorácico con hipertrofia del ventrículo izquierdo, engrosamiento de la sigmoidea aórtica pero sin vegetaciones.

Dr. Aquiles J. Roncoroni: ¿Tenía hipertensión pulmonar?

Dr. Gustavo De Feo: No se pudo medir, no tenía insuficiencia tricuspídea.

Dr. Aquiles J. Roncoroni: ¿Hay algún elemento para decir que la plasmaféresis fue efectiva? ¿cómo se mide?

Dr. Andrés Nicastro: En la PTT la LDH es un excelente marcador, tal es así que nosotros decidimos la frecuencia de plasmaféresis por los niveles de LDH. Es llamativo que esta enferma no tuvo cambios, no normalizó el LDH en ningún momento, como si realmente la plasmaféresis hubiera sido totalmente inútil.

Dra. Delma Verón: Esta paciente era portadora de una nefropatía lúpica y desde el ingreso presentó alteraciones tanto en el sedimento urinario como en la función renal, pero no creo que esto haya marcado el curso clínico. El síndrome antifosfolipídico no podemos descartarlo, de todos modos no tuvo la evolución de un síndrome antifosfolipídico con el mecanismo de lesión de microangiopatía. En julio de 1996, 3 meses después de haberse efectuado la biopsia, la paciente comienza con hipertensión arterial con lo cual pudo haberse agregado ahí un componente vasculítico distinto al que encontramos en la primera biopsia. Antes de morir presentó dolor lumbar, bilateral que podría haber estado asociado a isquemia renal, y no podemos descartar un infarto renal. Por otro lado también presentó durante la internación, compromiso renal que fue secundario probablemente a drogas nefrotóxicas como la anfotericina o a compromiso prerrenal, dado por los índices que figuran en la historia clínica. Entonces, desde el punto de vista renal, tiene una glomerulonefritis lúpica de tipo IV que puede haber evolucionado hacia la esclerosis.

Dr. Horacio Adrogué: Yo pienso en el manejo de líquidos y bicarbonato. De acuerdo a la historia esta paciente tuvo en distintos momentos edema periférico de 2 ó 3 cruces sobre 6 y en determinado momento, se dejó de controlar un balance negativo de líquidos porque la creatinina y la urea plasmática aumentaron. Es mi impresión que puede haber ocurrido lo que nos ocurre permanentemente en los pacientes de esta complejidad, que comienzan a desarrollar insuficiencia respiratoria que además del fenómeno infeccioso demostrado, sufren una expansión de volumen que genera edema de pulmón; esto ocurre en casi todos los medios porque no se pesa a los pacientes. Quiero hacer notar que la última Rx de tórax es de edema de pulmón. Como la paciente estaba con asistencia respiratoria mecánica, es

mucho más difícil encontrar los rasgos claros de edema de pulmón. También avala esta postura el hecho de que tenga insuficiencia renal y que en algún momento de su evolución fue sometida a hipoventilación controlada con la consecuente hipercapnia, esto requirió el uso de bicarbonato de sodio, en definitiva mayor expansión.

Dr. Aquiles J. Roncoroni: ¿En qué fecha se realizó esta placa?

Dr. Gustavo De Feo: Es del día de la muerte.

Dr. Aquiles J. Roncoroni: La posición tradicional en insuficiencia respiratoria aguda de este tipo es hacer balance negativo de líquidos si es que el estado hemodinámico lo permite, ¿aquí qué ocurrió?

Dr. Gustavo De Feo: A su ingreso estaba en anasarca. En esa etapa tenía albúmina baja con volemia efectiva también baja y requirió diuréticos y expansión con coloides. Con este manejo logró iniciar balance negativo que fue progresivo y cuando se fue de alta, en la primera internación, se fue con un balance de agua adecuado. Cuando volvió, no estaba muy hidratada y comenzó la etapa de las plasmaféresis con reposición de albúmina en forma trisemanal. En definitiva, no parecía tan sobrecargada de volumen y habíamos notado un cuadro claramente prerrenal, por eso se suspendieron los diuréticos durante una semana y no volvió a la condición inicial en donde tenía verdaderamente una gran sobrecarga hídrica.

Dr. Héctor Calbosa: Yo creo que lo que le pasó en el pulmón que fue una hemorragia; el edema periférico estaba en el contexto de la superada situación crónica. Y lo que tuvo es hipovolemia franca final, producto de la hemorragia pulmonar. No sé si desarrolló *distress* respiratorio; no es, eso creo, edema pulmonar cardiogénico.

Dr. Silvia Predari: Yo quería contestar una pregunta que quedó en el aire a propósito de por qué los corticoides predisponían a este tipo de pacientes a infecciones específicas como por *Aspergillus*. El neutrófilo es el principal mecanismo de defensa que tiene el hombre contra la infección aspergilar y hoy es sabido que el corticoide actúa específicamente inhibiendo la adherencia del neutrófilo sobre sus hifas. Y aún más, inhibe la producción de ciertos metabolitos oxidativos como son el anión superóxido que, una vez destruida o tomada la hifa, se inyectaría en el hongo. Específicamente lo que hacen los corticoides,

entre otras cosas, es inhibir estos dos mecanismos, con lo cual el hongo puede proliferar y diseminarse. También sabemos que hoy en día han sido bastante bien estudiados los mecanismos de virulencia de *Aspergillus fumigatus*. Sabemos que la pared tiene homopolímeros de D-glucosa que son betaglucanos que estimulan específicamente a los macrófagos, la liberación de TNF alfa y de ciertas interleukinas y por otra parte, han sido también muy bien estudiadas ciertas proteínas con actividad enzimática, específicamente 3 proteinasas, que pueden destruir la membrana basal del parénquima pulmonar, el colágeno, las lamininas y la elastina. Destruyendo todo esto se permite la diseminación del hongo más fácilmente.

Dr. Aquiles J. Roncoroni: La enferma tenía un LES. Yo pienso que tenía aspergilosis y una infección estafilocócica probablemente por el catéter, nefropatía lúpica y un trastorno respiratorio agudo del adulto agregado a la hemorragia pulmonar. Creo que la última Rx que vemos es indicio de hemorragia pulmonar y tenía un cuadro de PTT-símil, y además, que es posible que presente también una bronconeumonía bacteriana. De manera que es una enferma compleja con numerosos parénquimas afectados y numerosos trastornos funcionales que ya han sido descriptos.

Discusión anatomopatológica

Dra. Claudia Alvarez: La autopsia confirmó el diagnóstico de LES, se hallaron lesiones de poliserositis con despulimiento de las serosas y adherencias laxas en el hígado, bazo y ambas pleuras.

El bazo pesaba 200 g e histológicamente mostró la clásica disposición en catáfilas del colágeno periadventicial, alrededor de las arterias peniciladas, conocida como "fibrosis periarterial de bazo".

Los riñones pesaban 200 g cada uno, tenían la superficie granular y mostraban una glomerulonefritis focal y segmentaria, Clase IIIc de la clasificación modificada de la WHO, con lesiones en menos del 50% de los glomerulos y predominantemente esclerosantes.

Los pulmones estaban consolidados, rezumaban abundante sangre, tenía una hemorragia pulmonar masiva con inundación bronquial que

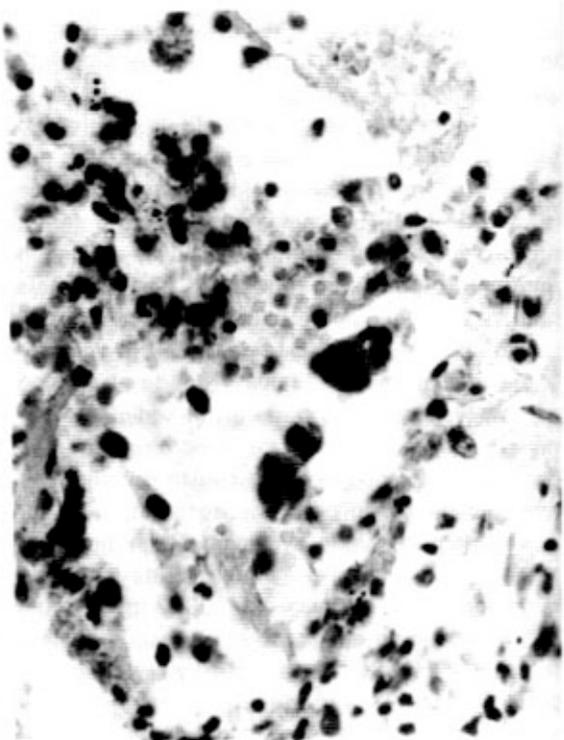


Fig. 1.- Neumonitis intersticial por citomegalovirus. H.E.

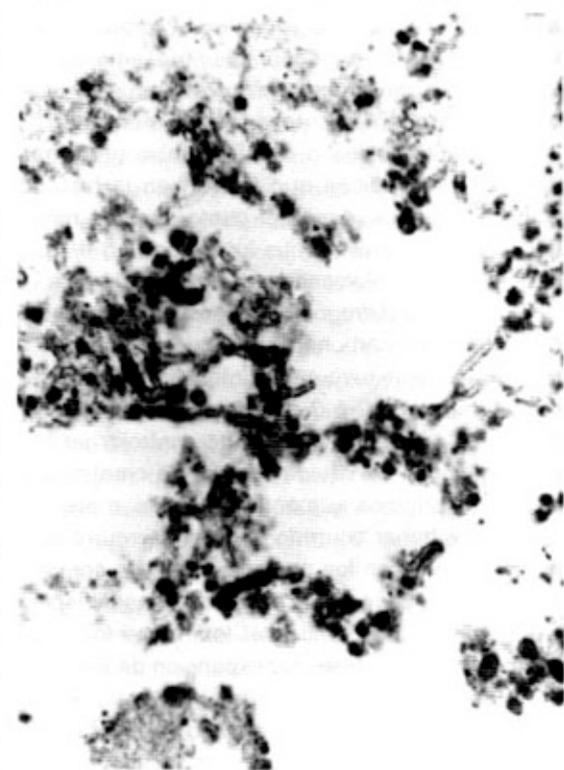


Fig. 2.- Cavidad pulmonar con *Aspergillus* H.E.

fue la causa última de muerte. Además los pulmones presentaban tres cavidades, una de 2 cm en el lóbulo superior izquierdo y las otras dos en el lóbulo medio e inferior derecho de 2,5 y 4 cm respectivamente. Las cavidades tenían paredes blanquecinas, anfractuosas y estaban colonizadas por *Aspergillus* (Fig. 1). A pesar de la condición del huésped no hizo una aspergilosis invasiva. La aspergilosis invasiva es una causa poco común de infección en los pacientes con LES. En un artículo publicado en 1995 en *Seminars in Arthritis and Rheumatism* se describieron dos casos de aspergilosis en una población de 200 pacientes con LES y se comunicaron 21 casos en la literatura inglesa entre 1957 y 1994¹.

En este caso se encontró otra infección oportunista, se halló una neumonitis intersticial por citomegalovirus, enmascarada en muchas áreas por la hemorragia pulmonar (Fig. 2). Se halló además en el tubo digestivo infección por citomegalovirus, especialmente en las glándulas

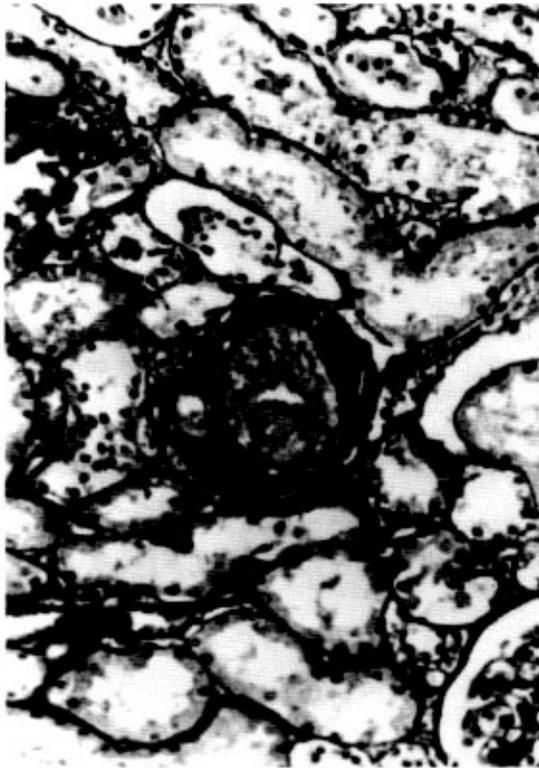


Fig. 3.- Riñón, arterial interlobulillar. Metenamina.

1. González-Crespo M, Gómez-Reino J. Invasive aspergillosis in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1995; 24: 304-14.

mucosas del estómago. El corazón tenía en la orejuela derecha, en el sitio del catéter, una endocarditis mural con trombosis y gérmenes Gram +. A punto de partida de esta endocarditis se hallaron embolizaciones sépticas en el pulmón y en los pulmones. No se encontró endocarditis de Libman Sacks.

Lo llamativo de esta autopsia, difícil de caracterizar, fue el hallazgo de una vasculopatía no inflamatoria, que comprometía arterias musculares pequeñas y arteriolas; que estaban diseminadas en todo el organismo. Se hallaron en la submucosa del tubo digestivo, entre los fascículos de músculo esquelético, en la grasa perirrenal, en arterias interlobulillares y arteriolas renales, en ganglios linfáticos, etc. (Fig. 3 y 4).

La lesión comprometía principalmente a la túnica íntima, con una hiperplasia intimal mucoide celular, con trombosis o insudación plasmática en algunos vasos.

Estas lesiones son similares a las descritas en la esclerodermia, síndrome urémico hemo-

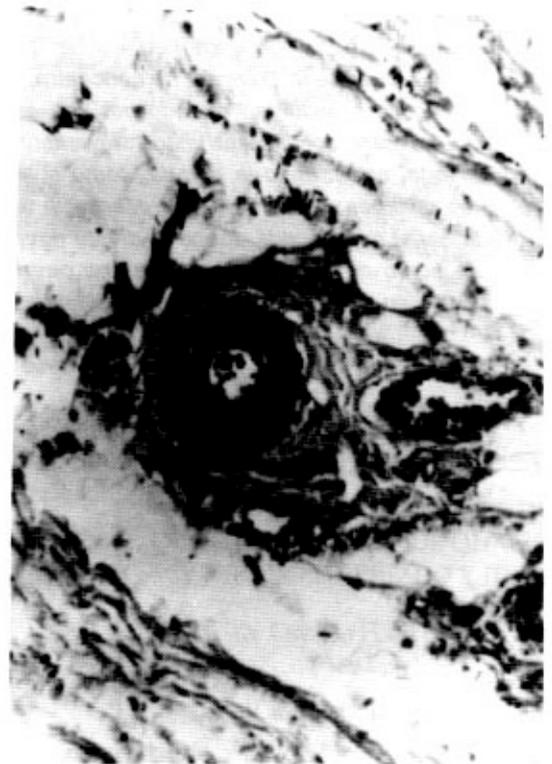


Fig. 4.- Arteriola de la submucosa clónica. Elásticas.

lítico, PTT, rechazo vascular, anticuerpos antifosfolípidos y algunos otros cuadros.

En este caso no pudo establecerse con certeza, si se trataba de una esclerodermia; aunque las lesiones renales y el cuadro clínico no correspondían a la crisis renal de la esclerodermia, avalando de ser así, el diagnóstico de enfermedad mixta del tejido conectivo, o lo que más probablemente creo es que se trataba de un LES complicado con una microangiopatía trombótica².

2. Jain R, Chartash E, Suin M, Furie R. Sistemic lupus erythematosus complicated by thrombotic microangiopathy. *Semin Arthritis Rheumatism* 1994; 24: 173-182.

Diagnóstico Anatómico (A 3097)

Antecedente de LES de 6 meses de evolución

1. *Glomerulonefritis lúpica focal y segmentaria con lesiones esclerosantes (Clasificación de la WHO modificada, Clase IIIc). Fibrosis periarterial de bazo. Poliserositis. Microangiopatía trombótica diseminada.*

Hemorragia pulmonar masiva con inundación bronquial. Aspergillosis pulmonar cavitada. Neumonitis intersticial por citomegalovirus. Daño alveolar difuso pulmonar.

Endocarditis mural derecha con embolismo séptico y abscesos renales y pulmonares. Pancreatitis focal terminal.

Mirar, ver y fijarse son maneras distintas de usar el órgano de la vista, cada cual con su intensidad propia, hasta en las degeneraciones, por ejemplo mirar sin ver, cuando una persona se encuentra ensimismada, situación común en las antiguas novelas, o ver y no enterarse, si los ojos por cansancio o por hastío se defienden de sobrecargas incómodas. Sólo el fijarse puede llegar a ser visión plena, cuando en un punto determinado o sucesivamente la atención se concentra, lo que tanto sucederá por efecto de una deliberación de la voluntad cuando por una especie de estado sinestésico involuntario en el que lo visto solicita ser visto nuevamente, pasando así de una sensación a otra, reteniendo, arrastrando la mirada, como si la imagen tuviera que reproducirse en dos lugares distintos del cerebro con diferencia temporal de una centésima de segundo, primero la señal simplificada, luego el dibujo riguroso, la definición nítida, imperiosa, de un grueso pomo de latón brillante, en una puerta oscura, barnizada, que súbitamente se convierte en presencia absoluta.

José Saramago

Historia del cerco de Lisboa, traducción castellana de Basilio Losada de *História do Cerco de Lisboa* (1989), Barcelona: Seix-Barral, 1990, pp 148-9