

ESCLERODERMA LINEAL, ABORTO ESPONTANEO Y HEMIPLEJIA; HEMORRAGIA PULMONAR, ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDICOS Y LINFOMA ANGIOCENTRICO

H. C. 88490. G. M.: Paciente de 41 años. Sexo femenino. Fecha de Ingreso 17/4/96. Fecha de Defunción: 15/5/96.

El 29 de junio de 1995 la paciente consultó por primera vez en forma ambulatoria por disnea episódica, a predominio nocturno, en clase funcional IV, tos seca y sibilancias. No tenía dolor torácico ni hemoptisis. Entre los antecedentes presentaba fenómeno de Raynaud, una placa esclerodérmica en la región maxilar izquierda que se trató con cirugía reparadora, un aborto espontáneo, úlcera gástrica, hipotiroidismo, hipertensión arterial (controlada con dieta) y un accidente cerebrovascular isquémico en mayo de 1995. En este último episodio, la resonancia nuclear magnética evidenció un foco isquémico que afectaba la sustancia blanca occipito-parietal derecha y el estudio doppler de vasos de cuello fue normal. En el examen físico se encontraba lúcida, vigil, orientada, bien perfundida, sin edemas y presentaba fenómeno de Raynaud. PA 130/80, FC 80, FR 18, temperatura 36.8° C. Los ruidos cardíacos se auscultaban en los cuatro focos, no había soplos y tenía buena entrada de aire bilateral con sibilancias audibles bilaterales. El abdomen era blando, indoloro, depresible, se auscultaban ruidos hidroaéreos y no se palpaban visceromegalias. Las pupilas eran isocóricas y reactivas, el nervio facial izquierdo era difícil de evaluar por la placa esclerodérmica; se observaba el velo del paladar desviado a la derecha y en hemicuerpo izquierdo tenía una paresia braquiocrural, hiperreflexia y signos de Babinski y Hoffman presentes. En el fondo de ojo había cruces arteriovenosos grado II y las papilas eran de bordes netos. La radiografía de tórax evidenció infiltrados alveolares perihiliares. El ecocardiograma bidimensional fue normal. La ecografía abdominal reveló un hígado homogéneo, esplenomegalia de 14.5 cm, páncreas, vesícula, vía biliar y riñones normales. La ecografía pleural demostró derrame pleural izquierdo. En la tomografía computada (TAC) de tórax había múltiples infiltrados en ambos pulmones de localización preferencial perihiliar, nódulos mediastinales y leve derrame pleural izquierdo.

La primera internación en el IDIM fue del 3 de julio de 1995 al 12 de julio de 1995. Ingresó por tos seca persistente, disnea episódica y para evaluación de los infiltrados pulmonares. Tenía HIV negativo; hematocrito de 35%; GB 7 500 por mm³; eritrosedimentación (VSG) 120 mm; urea 0.30 g/l; Na 145 mEq/l; K 4 mEq/l; glucemia 1.01g/l; tiempo de Quick de 76%; KPTT 50.6 seg, FAN positivo; anti-DNA positivo 1/8; látex negativo y complemento 120 UCH 50% (VN 190-210); el estudio Western blot para anticuerpos núcleo-citoplasmáticos no detectó ninguna banda. La radiografía de senos paranasales demostró engrosamiento mucoso bilateral en senos maxilares. La seriada esofagogastroduodenal era normal y no se observó reflujos gastroesofágico. El examen funcional respiratorio demostró una capacidad vital forzada (CVF) de 2.71 l (83%); un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) de 2.03 l

(73%); una relación VEF1/CVF de 74.9%. Post broncodilatores había mejoría en el VEF1 de 20%. La fibrobroncoscopia (FBC) reveló parénquima pulmonar con hemorragia reciente. En el lavado broncoalveolar no se vieron células neoplásicas y el examen bacteriológico fue negativo.

La segunda internación fue del 24 al 27 de julio de 1995 para realización de una toracoscopia con biopsia de pulmón. Tenía un KPTT de 80.8 seg; con plasma tenía 73 seg; factor II 80%; VII 130%; VIII 54%; V 130%; X 100%. Se constató anticuerpo anticardiolipina IgC positivo fuerte, IgM negativo. En la biopsia de pulmón tomada del lóbulo de la língula, el parénquima pulmonar tenía signos de hemorragias antiguas y recientes. Había además pleuritis fibrinosa en organización e infiltrados linfocitarios con necrosis celular. El estudio bacteriológico fue negativo. En el estudio de anticuerpos antineutrófilos (ANCA) del 23 de agosto de 1995 hecho por inmunofluorescencia (IF) se observaron imágenes compatibles con tinción citoplasmática y numerosas imágenes antinucleares en sustrato de polimorfonucleares. La detección antiperoxidasa IOEU fue débilmente positiva y antiproteinasa III fue negativa. Se realizó una prueba de ejercicio y no se objetivó caída de la saturación de oxígeno. Se decidió iniciar tratamiento con ciclofosfamida 100 mg/día y prednisona 60 mg/día y se otorgó el alta médica.

Entre julio de 1995 y abril de 1996 fue tratada en forma ambulatoria con corticoides y ciclofosfamida. En enero de 1996 tenía fiebre nocturna, debilidad muscular, candidiasis oral, VSG de 100 mm y ANCA negativo. Entre enero y abril de ese año aumentó 20 Kg de peso. Entre el 17 de abril y el 15 de mayo de 1996 se internó por tercera vez. El motivo de ingreso fue hipertermia de tres meses de evolución, astenia, adinamia, tos con expectoración blanquecina y disnea CF II - III. La fiebre era de hasta 39° C a predominio matinal, acompañada de sudoración y escalofríos. Al examen físico presentaba PA 120/80; FC 80; FR 20; T° Ax 37.8; peso 78.100 Kg, edemas en miembros inferiores 6/6 y pulsos periféricos conservados; ruidos cardíacos normales y buena entrada de aire en ambos pulmones. Tenía hepatomegalia a 4 cm por debajo del reborde costal, sin esplenomegalia. La radiografía de tórax demostró el seno costofrénico derecho velado e infiltrados pulmonares bilaterales. Glucemia 0.99 g/l, urea 0.40 g/l; Na 132 mEq/l; K 3.5 mEq/l; HTO 31%; GB 5200 por mm³; albúmina 2.2 g; Western blot negativo, complemento 180 UCH 50%; hematocrito 33%; VCM 102 f1; HbcM 32; CHbCM 31; GB 3400 por mm³; VSG 123 mm; virus CMV, HCV, HIV, HbS Ag y Chagas negativos; sedimento de orina: leucocitos 8-10/cpo; piocitos 1.2/cpo; células 8-9/cpo, hematíes aislados, cilindros hialinos; ferremia 34 mg/dl; TIBC 216, saturación de transferrina: 16%, reticulocitos 4.3%; FAL 291 U; GOT 291 U; GPT 28 U; LDH 1456 U; CK 7 U, gamma GT 120; bilirrubina 0.70 mg; creatinina 1.21 mg; ANCA negativo. El electrocardiograma mostraba ritmo sinusal y un eje a 30 grados. Se tomaron hemocultivos, urocultivo, esputo seriado y PPD. Debido a la fiebre de 38°C se suspendió la ciclofosfamida. Inició balance negativo con coloides y diuréticos. La ecografía abdominal reveló el hígado aumentado de tamaño y en el lóbulo derecho había una estructura hipoecoica. La punción pleural reveló: hematíes 36 000 por mm³; otras células: 200 por mm³; 18% polimorfonucleares, 29%

linfocitos, 3% células mesoteliales. El ecocardiograma bidimensional presentó: aurícula izquierda (AI): 36 mm; ventrículo derecho (VD): 16 mm; ventrículo izquierdo en fin de diástole (VIFD) 44 mm; fracción de acortamiento (FA): 40%; septum interventricular: 12 mm; pared posterior de ventrículo izquierdo (PPVI): 11 mm; hipertrofia ventricular izquierda leve con buena contractilidad y rigidez diastólica; no había vegetaciones. El 22/4/96 la TAC de abdomen reveló una imagen compatible con absceso hepático y esplénico. Se realizó punción hepática (bajo TAC) y se obtuvo material serosanguinolento. Inició tratamiento con ampicilina, gentamicina y ornidazol. Los hemocultivos, urocultivo, esputo seriados y PPD fueron negativos, por lo que fue recultivada. El 24/4/96 persistía con fiebre, pesaba 77 Kg tenía urea de 1g/l; Na 140 mEq/l; K 4.01 mEq/l; HTO 35%; GB 3 900 por mm³, VSG 123 mm; adolasa 29 U/l; proteinuria de 0.3 g/24 hs; GOT 49 U; GPT 15 U; FAL 443 U; gamma GT 259 U. El 2/5/96 tenía edemas generalizados, urea 0.45 g/l; HTO 35%; GB 9 000; Na 118 mEq/l; K 4.7 mEq/l; pO₂ 58.3 mm; pCO₂ 36.5 mm; pH 7.53; COH₃- 30.5 mEq/l; a/A 0.54; Na_v 10 mEq/l; K_v 3.4 mEq/l; Cl_v 24 mEq/l. Se colocó una vía central cuya PVC era 5 mm Hg por lo que se indicó coloides y clorurado hipertónico. El Na control fue 123 mEq/l y el peso de 77.600 Kg. Una nueva ecografía abdominal demostró hepatomegalia heterogénea. En el lóbulo derecho había una estructura heterogénea de 130 x 87 mm con áreas hipoecoicas compatible con líquido (Fig. 1); la vesícula y el colédoco eran normales y la vena cava no colapsaba; riñones, páncreas, bazo, retroperitoneo normales. No había líquido libre en cavidad abdominal. PO₂ 68 mm; PCO₂ 34.6 mm; pH 7.51; CO₃H 28 mEq/l; a/A 0.61. Se indicó albúmina y furosemida. El 4/5/96 se encontraba estable, Na 127 mEq/l; peso 75.800 Kg y persistía febril. El 7/5/96 se realizó una angiografía digital abdominal que demostró lobulación del parénquima renal. En tiempos venosos se vió el sistema porta descendido y desplazado por una masa hepática avascular. El tronco celiaco no tenía alteraciones. Areas vasculares periféricas en riñones compatible con zonas de isquemia. La punción de hígado del 22/4/96 reveló material hemático. El 8/5/96 permanecía febril, hematocrito 26%; GB 8 100 por mm³; FAL 336 U; GOT 23 U; GPT 13 U; LDH 1297 U; CK 16 U; gamma GT 220 U. La radiografía de tórax mostró derrame

pleural cuya punción reveló hematíes: 3 500 por mm³; células: 280 por mm³; 59% polimorfonucleares, 2% piocitos, 25% linfocitos; 6% monocitos y algunas células mesoteliales; glucosa del líquido: 0.72 g/l; plasmática: 0.83 g/l; proteínas del líquido: 3.4 g%; plasmática: 6 g%; (relación: 0.57); LDH líquido 1122 U; plasmática: 1560 U (relación: 0.72). El 11/5/96 se realizó una punción biopsia pleural; el pH del líquido fue 7.39. Estaba afebril y continuaba con tratamiento antiobiotico. El 14/5/96 la paciente se encontraba somnolienta con respuesta a estímulos verbales. Amoniemia: 50; PO₂ 58.4 mm; PCO₂ 27.4 mm; pH 7.44; CO₃H- 18 mEq/l; saturación de oxígeno: 86.9%; Na 133 mEq/l; K 5.5 mEq/l; urea 1.85 g/l; creatinina 10 mg; anion gap: 10 mEq/l. Debido a que presentaba oliguria y presión venosa central baja se expandió con coloides con buena respuesta diurética y mejoría del sensorio; hematocrito: 39%; GB 11100 por mm³. No tenía mioglobina en suero. El sedimento de orina tenía 30-40 hematíes por campo, la mayoría de aspecto normal. Se realizó punción biopsia hepática. El 15/5/96 había mejoría del estado de conciencia. Hto 29%; GB 3 700 por mm³; VSG 130 mm; urea 1.65 g/l; Na 140 mEq/l; K 4.3 mEq/l; glucemia 0.90 g/l; creatinina 3.67 mg; ácido úrico 17.4 mg; bilirrubina total: 4.50, directa: 2.46, calcio 8.1 mg; fósforo 5.4 mg; FAL 228 U; GOT 23 U; GPT 7 U; LDH 1 373 U; CK 8 U; gamma GT 145 U; albúmina: 2.4 g; sedimento orina: proteínas 0.74 g/l; leucocitos 7-8 por campo, hematíes 10-12 por campo, cilindros hialinos y eritrocitarios aislados. El electromiograma reveló potenciales de unidad motora de corta duración polifásicos y actividad espontánea. No se registraron signos electromiográficos compatibles con miopatía. La anatomía patológica del hígado reveló material con necrosis e infiltrados polimorfonucleares. Inició tratamiento tuberculostático. Posteriormente presentó un episodio de disnea súbita con desaturación persistente por lo que ingresó a asistencia respiratoria mecánica (ARM). Se aspiró abundante cantidad de sangre de la vía aérea. Desarrolló hipotensión arterial y se decidió colocar un catéter de Swan-Ganz. FC 143 por minuto; PA 100/70; PAP 42/25 mm; PCP 20 mm; PVC 18 mm; VM 5.32 l/m; IC 2.98 l/m; RVS 931 dyn; RVP 195 dyn. Gases FIO₂ 50%; pO₂ 93.8 mm; pCO₂ 42.4 mm, pH 7.14; HCO₃ 13.8 mEq/l; a/A 0.30; diferencia A-V 4.2; TO₂ 606; VO₂ 218; ETO₂ 36%. La paciente falleció y posteriormente se recibieron cultivos de médula ósea, líquido de la



Fig. 1.- Ecografía abdominal. Lóbulo derecho del hígado.

punción pulmonar, pleural, hemocultivos, cultivo de la biopsia hepática, LCR, orina seriada: negativos para gérmenes comunes, bacilos ácido alcohol resistentes y hongos.

Discusión clínica

Dr. Leonardo Paz: En la primera biopsia de pulmón que le hicieron a la paciente, una biopsia transbronquial, el parénquima pulmonar presentaba áreas de hemorragias antiguas y recientes (B.No.32936). La segunda biopsia, a cielo abierto corresponde a la llingura y tiene una pleuritis fibrinosa en organización con vasos neoformados, prominentes, áreas de hemorragia y depósitos de fibrina en superficie; el parénquima pulmonar presentaba los bronquios de características conservadas, eritrocitos y acúmulos de macrófagos, algunos con hemosiderina, en los alveolos (B.No 33 047 y 33 042). En síntesis, signos de hemorragias intra-alveolares recientes y antiguas en ambas biopsias y la pleuritis fibrinosa en organización en la última.

En la punción biopsia de pleura, que se hizo dos días antes del fallecimiento de la paciente, se ven extensas áreas de necrosis infiltrados de tipo linfomatoso: el infiltrado estaba compuesto de células pequeñas y grandes también, (B. N. 33 801). En la punción biopsia de hígado se veía, necrosis y mínimas zonas con infiltrado de aspecto linfomatoso. Por eso, en esta biopsia no hicimos ninguna otra apreciación, por la gran necrosis (B.No. 33.806).

Discusión radiológica

Dra. Marcela C. Abruzzi: La placa de tórax de la primera internación del 3 de julio de 1995 demuestra un aumento de la densidad bilateral con focos consolidativos e imágenes nodulares a predominio de ambos campos medios y una relación cardiorácica conservada. La placa de la última internación, del 24 de junio de 1995, demuestra el mismo tipo de imágenes que se modifican en su intensidad y localización.

Dr. Aquiles J. Roncoroni: Diría usted que en la primera radiografía los infiltrados son de tipo intersticial.

Dra. Marcela C. Abruzzi: No, son alveolares.

Dr. Ricardo Re: En mayo de 1995 tuvo un accidente vascular cerebral. Tenía una TAC (tomografía axial computarizada) de cerebro sin hallazgos característicos que fue informada como normal y una resonancia nuclear magnética (RNM) del 7 de julio de 1995, es decir aproximadamente un mes después, donde se localiza una lesión hiperintensa en T2 en la región parietoccipital próxima a los núcleos de la base que corresponde a una lesión isquémica. Las imágenes de T1 corresponden a un tipo de lesión isquémica sin efecto de masa y sin edema periférico.

Dra. Marcela C. Abruzzi: En la segunda internación el 17 de abril de 1996 la Rx de tórax impresiona haber disminuido los infiltrados antes descriptos, hay bloqueo del seno costofrénico derecho, disminución del volumen pulmonar y un foco consolidativo a nivel del campo medio pulmonar izquierdo. Este patrón se mantuvo a lo largo de su internación hasta la fecha en que falleció, el 15 de mayo del mismo año, cuando se ve una opacidad basal derecha compatible con derrame pleural y el foco pulmonar del campo medio izquierdo parece haberse hecho más consolidativo.

Dr. Ricardo Re: En la TAC de tórax del 20 de abril de 1996 se demuestra que no tiene adenopatías en el mediastino. Son todas imágenes vasculares. Existe una sospecha de adenopatía pero su tamaño es menor de 1 cm de modo que no es significativo. Hay patología pleural con predominio de derrame en el lado derecho y hay una imagen de engrosamiento basal pleural izquierdo. En las imágenes que corresponden al pulmón se observan lesiones que fueron interpretadas como secuelas, aunque se desconoce si tenía antecedentes de TBC. Se observan en ambos vértices, son de aspecto fibrótico y tiene pérdida de volumen con desplazamiento de la cisura hacia la región anterior. En las imágenes inferiores se ven algunos infiltrados, algunos de ellos con broncograma aéreo y con engrosamiento peribroncovascular. Se ve derrame pleural derecho y algunas imágenes nodulares, una en el lóbulo inferior derecho de aproximadamente 2,5 cm y otra imagen también de aspecto nodular que tiene relación con la anterior. En la base izquierda hay algunas zonas con broncograma aéreo y engrosamiento pleural sin derrame; no observo imágenes nodulares de ese lado. (Fig. 2) En la tomografía de alta resolución se ven imágenes secuelas y fibróticas y no veo compromiso del intersticio pulmonar. Se ve derrame pleural derecho y la lesión que recién fue descrita en la base izquierda con imágenes que muestran el engrosamiento pleural y algunos tractos pleurodiafragmáticos por lesión pleural antigua. El hallazgo más importante de la tomografía fue la imagen nodular del hígado que se visualiza sin contraste, dos días después de la punción que se hizo en la región medial de esta lesión. Esta fue la lesión que encontramos, bastante circunscrita con el borde ligeramente hipodenso con respecto al parénquima del hígado y mayor hipodensidad central. Con el contraste se observa un aumento de la densidad, hay un mayor contraste en la región periférica de la lesión y la imagen central persiste como imagen hipodensa aparentemente desorganizada, no homogénea. Tiene además una imagen en el bazo, de base ancha, de centro puntiforme y de aspecto triangular que hace pensar en un infarto. La imagen hepática fue informada como una lesión primaria o un infarto de hígado. No encuentro razones para determinar cuáles son los

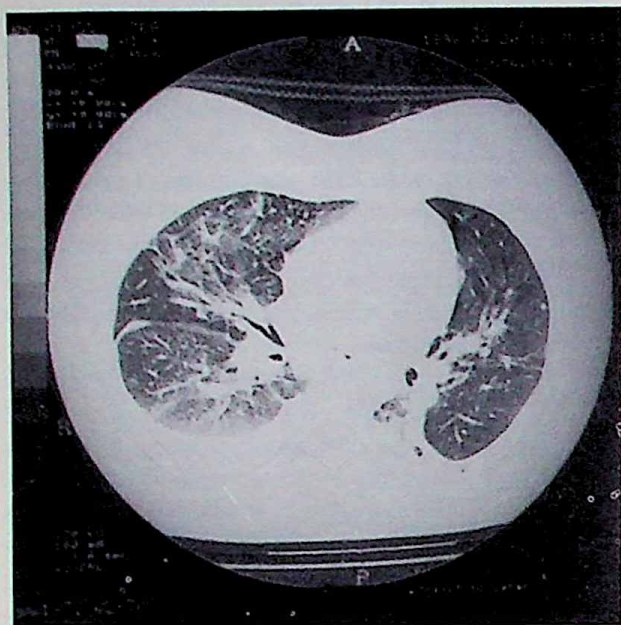


Fig. 2.- TAC de tórax.

orígenes del infarto del hígado. Estos están descritos en pacientes tratados con quimioterapia por lesiones hepáticas localizadas y hay algunos artículos que postulan que el infarto hepático puede estar asociado a lesiones vasculares, ya sean de la arteria hepática o de la vena porta. El hallazgo de derrame pleural derecho es una asociación frecuente en los infartos de hígado. En mayo de 1996, cinco días antes de su muerte, se ven otras imágenes nodulares; la inferior aumentó algo de tamaño, persiste con derrame pleural y con otra imagen que aparece nodular en la base izquierda que tiene broncograma aéreo y otras imágenes nodulares del mismo lado por probable progresión de la enfermedad. Hay una arteriografía que había sido pedida para descartar vasculitis y el hallazgo más importante fue la imagen hepática avascular que se puede visualizar en el infarto del hígado.

Dr. Guillermo Liberé: Ante todo quiero mencionar que el desarrollo del Ateneo va a ser un tanto atípico porque ya sabemos el diagnóstico. Entonces tal vez el atractivo de la discusión es seguir la línea de pensamiento que tuvimos durante la prolongada internación de esta paciente. En los antecedentes se menciona una esclerodermia localizada desde los 5 años de edad (como suele ser la forma de presentación de esta patología en los chicos), había tenido 5 cirugías plásticas, era una paciente hipertensa controlada con dieta y tuvo un accidente cerebrovascular isquémico con secuela faciobraquiocrural izquierda. Debido a que era una paciente joven con una enfermedad autoinmune y tuvo un aborto espontáneo, se pensó en la posibilidad de la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos que posteriormente se confirmaron. Posteriormente se supo que la paciente

tenía útero didelfo que por sí sólo podría haber justificado el aborto. Además tuvo otra enfermedad autoinmune: la tiroiditis de Hashimoto, por la cual desarrolló hipotiroidismo. Tenía una úlcera gástrica que no presentó ninguna complicación durante la internación. La primera internación fue debida a la presencia de infiltrados pulmonares, tos seca y disnea, episódica en clase funcional IV. Previamente había tenido una neumonía tratada con roxitromicina con buena evolución inicial, pero ante la persistencia de los infiltrados, la tos y la disnea fue internada. Debido a los infiltrados pulmonares múltiples en la TAC de tórax, la eritrosedimentación persistentemente elevada, la anemia, el test funcional respiratorio con un cuadro a predominio obstructivo (que mejoraba 20% con broncodilatadores), se decidió la realización de una fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar (BAL) en el cual se evidenció hemorragia reciente en el parénquima pulmonar. El BAL fue negativo para células neoplásicas y bacteriológico. Tenía FAN positivo, anti-DNA 1/8, complemento bajo, nunca tuvo sclero-70 positivo y el HIV fue negativo. Las propuestas diagnósticas en una paciente inmunodeprimida con una patología pulmonar con infiltrados perihiliares, eran las infecciosas (como por ej., la tuberculosis o micosis profundas), las neoplasias de pulmón: primarias, metastásicas, linfomas, sarcoma de Kaposi; la sarcoidosis y la enfermedad de Wegener. La hemorragia pulmonar obligó a descartar la enfermedad por anticuerpos antimembrana basal glomerular pero la paciente no tenía glomerulonefritis, la vasculitis necrotizante sistémica como la enfermedad de Wegener (con una alta probabilidad en esta paciente) y otras enfermedades del tejido conectivo como lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta y esclerosis sistémica progresiva (solamente tenía una esclerosis localizada). Otras enfermedades podrían ser la hemosiderosis pulmonar idiopática, los agentes tóxicos, la estenosis mitral y una linfangioleiomiomatosis. Posteriormente se decidió la internación de la paciente para una biopsia toracoscópica que reveló parénquima pulmonar con signos de hemorragias antiguas y recientes, pleuresía fibrinosa en organización, datos no demasiado específicos. El bacteriológico seguía siendo negativo, y aquí apareció un dato importante, el ANCA positivo. Posteriormente hubo controversias si fue o no positivo. En el espectro de los ANCA tenemos el tipo C, de patrón citoplasmático, o el P, de patrón perinuclear. En el caso de la enfermedad de Wegener (con una tríada clásica de compromiso de las vías respiratorias altas, bajas y compromiso renal con una glomerulonefritis rápidamente evolutiva) el ANCA suele estar presente en el 90% de los casos. En el Wegener limitado, sin compromiso renal, el ANCA se encuentra en un 75% de los casos y en la poliarteritis microscópica en un 40-50%. Se decía que la sensibilidad del ANCA en Wegener era del 93% y la especificidad 98%, pero un estudio publica-

do en *Thorax* en 1994, informaba del sesgo que había en cuanto a la recolección de los pacientes en los distintos centros, y observaron que la sensibilidad del ANCA C era aproximadamente del 80%. Con respecto al ANCA P, puede estar presente en la glomerulonefritis rápidamente evolutiva idiopática, la panarteritis nodosa con compromiso visceral, el Churg-Strauss y otras enfermedades como las inflamatorias intestinales, la hepatitis autoinmune y la artritis reumatoidea. En la segunda internación, debido a que tenía compromiso pulmonar nodular, hemorragias, la eritrosedimentación persistentemente elevada, un engrosamiento mucoso en senos paranasales y el ANCA positivo, se hizo diagnóstico presuntivo de enfermedad de Wegener y comenzó tratamiento con ciclofosfamida y prednisona. Además se recibieron los anticuerpos anticardiolipina IgG fuerte, que mencioné, y el KPTT prolongado y fue dada de alta. Todo esto fue consignado en los Ateneos Clínicos en los cuales la paciente fue reiteradamente presentada. Posteriormente aumentó aproximadamente 20 kg de peso, seguramente secundario al tratamiento esteroideo, por lo que se disminuyó la dosis. La eritrosedimentación bajó de 100 a 35 mm. El ANCA posteriormente fue negativo, tal vez por la buena respuesta al tratamiento. En enero de 1996 comenzó con fiebre nocturna que se hizo prolongada, de tres meses de evolución, con cultivos y PPD negativos y la eritrosedimentación nuevamente se elevó. Además se quejaba de debilidad muscular, atribuida a una miopatía esteroidea, que no se pudo confirmar por electromiograma, y una candidiasis oral como complicación del tratamiento. Debido a este cuadro, se decidió la tercera internación teniendo en cuenta que era una paciente inmunosuprimida. Nuevamente empezó con expectoración blanquecina, disnea clase funcional II y III, edema en miembros inferiores y hepatomegalia. El sedimento urinario era patológico y tenía una hiperbilirrubinemia de 2.2 mg/dl. Se decidió la suspensión de la ciclofosfamida. La ecografía abdominal demostró una imagen hipoecoica compatible con absceso hepático en lóbulo derecho que fue confirmada por TAC de abdomen, que además reveló la presencia de un probable absceso esplénico. La línea de pensamiento en ese momento que tuvimos ante la presencia de un absceso hepático y esplénico sumado a los anticuerpos antifosfolípidicos, era que la paciente haya desarrollado una endocarditis. El ecocardiograma se pidió en la búsqueda de vegetaciones, que no se encontraron. Había hipertrofia ventricular izquierda y rigidez diastólica. Las otras posibilidades eran una colangitis, apendicitis, diverticulitis, perforación intestinal o un absceso subfrénico que provoquen los abscesos hepáticos por contigüidad o por vía hematológica. Ninguna de estas eventualidades estaba presente en esta paciente. En el caso de los abscesos esplénicos había que pensar en trauma, abscesos por contigüidad o hemoglobinopatías

que obviamente tampoco tenía, como en el caso de la anemia de células calciformes. La otra patología que había que pensar con el antecedente de las imágenes pulmonares y la presencia de estos abscesos en dos sitios abdominales era la tuberculosis. Inició tratamiento con ampicilina, gentamicina y ornidazol, pero la evolución no fue satisfactoria. Persistía febril, estaba desnutrida, catabólica, el hepatograma era anormal, con fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa elevadas, hiponatremia y edemas generalizados. Se indicó balance negativo con coloides y diuréticos. Nuevamente, se presentó en Ateneo y con la sospecha diagnóstica de un síndrome poliangeítico con hemorragia en tres sitios (pulmonar, hepática y esplénica), se decidió la realización de una angiografía mesentérica. Había una imagen en los tiempos venosos, el sistema porta se veía desplazado por una masa hepática y la arteria hepática mostraba una lesión expansiva avascular. Nuevamente se planteó el diagnóstico de endocarditis pero no se pudo realizar un ecocardiograma transesofágico. Se punzó con aguja fina, el material fue solamente hemático y posteriormente se punzó el derrame pleural que era un exudado quiloso que en ese momento podría haber apoyado el diagnóstico de linfoma. Luego de 20 días de tratamiento con el triple esquema, la paciente se tornó afebril. Posteriormente deterioró el estado de conciencia, desarrolló deterioro de la función renal con oliguria, probablemente por falla pre-renal. Tenía una PVC de cero, con edemas, y mejoró la respuesta diurética y el sensorio con la expansión. Se decidió el tratamiento empírico con tuberculostáticos ante la sospecha de tuberculosis. Dos días previos a la muerte se realizó una punción-biopsia hepática con aguja gruesa que demostró, postmortem, ser un linfoma. Súbitamente tuvo un episodio de disnea y desaturación persistente con hipotensión arterial por lo que fue colocada en asistencia respiratoria mecánica. Se planteó el diagnóstico de tromboembolismo de pulmón, pero la hemodinamia no lo avalaba, la posibilidad de shock cardiogénico secundario a coronaritis por trombosis coronaria, la rotura de una cuerda tendinosa asociada a una lesión valvular o bien que hubiera repetido una hemorragia pulmonar. Se realizó un BAL y la paciente posteriormente falleció. En forma retrospectiva nos planteamos si el linfoma de esta paciente fue previo o posterior a la inmunosupresión. La ciclofosfamida puede inducir leucemias agudas, pero no linfomas; no obstante, en los trabajos de Fauci de tratamiento de Wegener con ciclofosfamida y corticoides, entre las complicaciones aparecen los linfomas. Los linfomas no-Hodgkin con compromiso pulmonar, tienen más compromiso mediastinal, perihiliar, pueden cursar con compromiso parenquimatoso y con derrame pleural.

Dr. José Luis Plana: Desde un punto de vista hematológico esta paciente presentaba un trastorno de la coagulación atribuible a un inhibidor de tipo lúpico y la pre-

sencia de anticuerpos anticardiolipinas. A esta alteración podía atribuirse el episodio de ACV isquémico ocurrido meses antes de su internación en el Instituto. Además se sugirió la posibilidad de que el antecedente de un aborto espontáneo pudiera haber sido atribuido a este cuadro, pero dado que el mismo había ocurrido 13 años antes y sin otras manifestaciones, si bien no lo descarta, alejaba esta posibilidad, siendo la causa ginecológica, como ya explicó el Dr. Liberé, el origen más probable del mismo. La paciente tenía alteraciones inmunológicas como una esclerodermia localizada en la infancia, antecedentes de hipotiroidismo, probablemente atribuible a una tiroiditis de Hashimoto, FAN positivo y la presencia de anticuerpos anti-cardiolipinas. A mediados del año 1995 desarrolló infiltrados pulmonares nodulares e intersticiales y derrame pleural. Si bien pensamos en un síndrome linfoproliferativo, como postulamos en el Ateneo Clínico, durante aproximadamente un año de seguimiento en esta institución, las múltiples biopsias pleurales, pulmonares y hepáticas, en ningún momento lo pudieron corroborar. De esta manera, y como ya fue comentado en la presentación de las biopsias, sugirió la posibilidad que esta paciente haya desarrollado una enfermedad de Wegener y como tal se trató. El diagnóstico de linfoma fue post mortem a través de dos biopsias por punción de hígado y pleura realizadas la primera dos días y la segunda, el día previo a la muerte de la paciente. Si bien esto se buscó en varias oportunidades durante las internaciones, nunca se había podido corroborar.

Dra. Clarisa L. Alvarez: Recuerdo que en el Ateneo Clínico se presentó para realizar una biopsia de pleura en la que debíamos buscar bacilos AAR. Las dos posibilidades diagnósticas eran una TBC o un linfoma y se decidió también hacer la biopsia de hígado, el diagnóstico obtenido por estas biopsias fue post mortem por cuanto la enferma falleció a las 48 h de realizadas.

Dr. José Luis Plana: Esto marca la dificultad para llegar al diagnóstico de los síndromes linfoproliferativos cuando el compromiso es fundamentalmente pulmonar, tal como fue el comienzo en esta paciente. Si bien hubo un informe tomográfico sobre la presencia de una adenopatía mediastinal, ésta era insignificante, es decir menor de 1 cm. Al momento del diagnóstico la paciente presentaba una leve esplenomegalia de 140 mm, sin ningún otro hallazgo en el examen físico. Con respecto al diagnóstico de linfoma, me voy a centrar en los cuadros posibles en una paciente con alteraciones inmunológicas y linfoma. De acuerdo a la descripción del escaso material de las dos últimas biopsias, pareciera corresponder a un linfoma no-Hodgkin con células pequeñas y grandes, es decir, un linfoma mixto. Frente a esto y con las alteraciones inmunológicas que describimos, podemos plantear tres posibilidades: 1) linfoma asociado a mucosa o MALT; 2) linfoma asociado a la linfadenopatía angioinmunoblástica y 3) angiocéntrico

y angiodestructivo. Con respecto al primero, si bien no parece corresponder a la evolución de esta paciente, no lo podemos descartar. Es un linfoma de bajo grado que ha sido descrito como entidad separada en los últimos 15 años. Si bien es más frecuente asociado al tracto gastrointestinal, se ha descrito asociado a pulmón, bronquios y tiroides. La característica de estos linfomas es que habitualmente presentan un curso prolongado y no suele haber rápida extensión a otros territorios asociados a mucosas. En lugares como el pulmón y el estómago, donde normalmente no hay tejido linfoide, se presentan luego de grandes reacciones inflamatorias crónicas y suelen tener compromiso de piel, que esta paciente no presentó. Con respecto a la linfadenopatía angioinmunoblástica, es una enfermedad que fue descrita en la década del 70 por Frizzera.¹ A partir de ahí ha tenido distintos nombres por lo que la literatura ha sido confusa. Actualmente, a cuadros como la linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia o la linfadenopatía angioinmunoblástica se consideran la misma entidad: linfoma T angioinmunoblástico. Esta enfermedad habitualmente se presenta entre los 20 y los 60 años, pero con un gran compromiso general, fiebre, pérdida de peso, linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y compromiso cutáneo. Por consiguiente, creo que esta entidad también podríamos descartarla, al menos desde el punto de vista clínico. En tercer lugar, discutiré las lesiones inmunoproliferativas angiocéntricas. Estas son un conjunto de enfermedades que fueron descritas por Jaffe y col.² en el año 85 que van desde un cuadro benigno, la vasculitis linfocítica, pasando por distintas enfermedades con compromiso de distintos órganos como la granulomatosis linfomatoide, la reticulosis polimórfica, el granuloma de la línea media, y por último, el linfoma angiocéntrico propiamente dicho. Hoy se considera a todos estos cuadros dentro de la misma enfermedad con un período evolutivo distinto y tienen en común el presentar una infiltración de la pared vascular con destrucción y necrosis isquémica de los territorios afectados. Esta es una de las características que encontramos en las distintas biopsias de esta paciente, y la necrosis como marcador de estas lesiones. Ha habido mucha controversia si el origen de este linfoma es de linfocitos T o B y actualmente persisten estas discrepancias. Si bien en estas lesiones se ha encontrado un gran predominio de un infiltrado linfocitario T perivascular, se piensa que es una reacción inmune frente a una agresión en una célula neoplásica no-T. En la mayoría de los casos estudiados, se ha relacionado al virus de Epstein-Barr con el origen de este proceso, colonizando células B o *natural-*

¹Frizzera G, Moran EM, Rappaport H. Angioimmunoblastic lymphadenopathy with disproteinemia. *Lancet* 1974; 1: 1070-3.

²Jaffe ES. Surgical pathology of the lymph nodes and related organs. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp 376-89.

killer. Si bien se encontró rearrreglo en los genes de inmunoglobulinas en las células neoplásicas, no se han hallado evidencias de rearrreglos en el receptor de la célula T. Esto hace suponer que el infiltrado T es un fenómeno secundario y que la lesión neoplásica estaría dada en una célula no-T. Digo no-T porque, por ejemplo, en el granuloma de la línea media o en la reticulosis polimórfica (que son cuadros que comprometen predominantemente el tracto aéreo superior), en las células neoplásicas se han encontrado marcadores de línea natural killer, como CD2 y CD56 y se supone que este puede ser el origen celular de esta neoplasia. Con respecto a la granulomatosis linfomatoide, a diferencia de los dos cuadros anteriores, fundamentalmente compromete el pulmón y pudo ser el cuadro de inicio de esta paciente. Los marcadores que se han encontrado en las células neoplásicas son fundamentalmente de tipo pan-B, como el CD20, por ejemplo, de ahí que se piensa que la lesión inicial se daría en una célula no-T, ya sea una población *natural killer* o una población B y el fenómeno T es un mecanismo inmunológico de protección. De ahí que todos estos cuadros fue muy difícil englobarlos, puesto que se encuentra una gran proporción de linfocitos T en la vasculitis linfocítica, en la reticulosis polimórfica y va disminuyendo la población T a medida que van apareciendo gran cantidad de células atípicas. Con respecto a la evolución de estos cuadros, habitualmente es tórpida ya que habitualmente no responden a corticoides ni a esquemas de poliquimioterapia. Hay algunos casos publicados por el National Cancer Institute que habiendo fracasado a este tipo de tratamientos, han respondido a terapéuticas anti-virales, incluso en algún caso lográndose la remisión completa. Creo que esta paciente desarrolló una granulomatosis linfomatoide que evolucionó hacia un linfoma angiocéntrico y angiodestructivo, como se los describe actualmente. Probablemente pueda estar implicado el virus de Epstein-Barr aunque difícilmente nosotros tengamos elementos como para probarlo en el tejido.

Dr. Aquiles J. Roncoroni: ¿Eso sería toda la enfermedad?

Dr. José Luis Plana: Creo que sí y el compromiso vascular podría explicar las hemorragias pulmonares que la paciente presentó a lo largo de su evolución y probablemente también el cuadro de muerte.

Dra. Judith F. Sarano: Se trata de una paciente con antecedente de esclerodermia lineal desde la niñez, nunca presentó evidencias de viraje hacia la forma sistémica. Este diagnóstico explicaría la presencia del FAN positivo. Entre 25 y 50% de los pacientes con EL tienen FAN positivo, tanto en improntas de hígado de rata como en las de polimorfonucleares humanos, y cuya especificidad antigénica está dirigida a DNA uncatenario. El otro hallazgo en el laboratorio fue la presencia de anticuerpos anticardiolipinas isotipo IgG en altos títulos acompaña-

do de un PTTK prolongado que no corrigió con plasma normal y VDRL positiva. El antecedente de accidente cerebrovascular y la imagen tomográfica de isquemia cerebral, hacían a esta paciente altamente sospechosa de ser portadora de un síndrome antifosfolipídico. Con respecto a la enfermedad por la cual fue internada en el Instituto, estuvo caracterizada clínicamente y por imágenes de compromiso pulmonar persistente en forma de infiltrados y hemorragias. Durante la internación fue muy difícil establecer el diagnóstico etiológico, por lo que fue discutida en varios Ateneos Clínicos. Finalmente se decidió tratarla con inmunosupresores con diagnóstico presuntivo de enfermedad de Wegener. Durante la evolución este diagnóstico se hizo más difícil de sostener por la ausencia de datos de laboratorio y la mala respuesta al tratamiento con dosis altas de inmunosupresión y corticoides. El 80% de los pacientes con enfermedad de Wegener inicialmente responden al tratamiento, aunque pueden tener recidivas. En las distintas series de Wegener está descrito que menos del 1% de los pacientes tienen infiltrados persistentes en las radiografías, a pesar del tratamiento. Cuando este es el caso, se debe pensar en otros diagnósticos. La falta de compromiso en otros territorios frecuentemente involucrados en la enfermedad de Wegener, así como el ANCA persistentemente negativo (tanto por inmunofluorescencia como por ELISA de anticuerpos anti-proteinasa III y mieloperoxidasa) alejaban la posibilidad de este diagnóstico. El anticuerpo anti-proteinasa III se asocia a la enfermedad Wegener con una sensibilidad del 90% en la forma sistémica y del 70% en la forma localizada, con una especificidad del 98%. Finalmente, los informes de las biopsias pulmonares tampoco fueron contributivos para este diagnóstico. Se realizaron dos biopsias: la primera por fibrobroncoscopia, que tiene poca sensibilidad (menos del 7%) para hacer el diagnóstico de Wegener. La segunda biopsia pulmonar se realizó por vía toracoscópica y la sensibilidad de esta última para el diagnóstico de la enfermedad de Wegener es mayor del 90%. Puede haber vasculitis y/o granulomas con necrosis. En ambas biopsias había hemorragia pulmonar y la última evidenció un infiltrado linfocitario en la pleura. Al final de la evolución aparecieron imágenes ecográficas en hígado y bazo que fueron biopsiadas e informadas como infiltración linfocitaria. Este dato planteó otro posible diagnóstico: la granulomatosis linfomatoidea, caracterizada por lesiones inmunoproliferativas angiocéntricas que se visualizan como nódulos e infiltrados pulmonares persistentes. Un tercio de estos pacientes tienen compromiso renal no glomerular, esplenomegalia y hepatomegalia. El diagnóstico de esta enfermedad es histopatológico, caracterizado por la infiltración pulmonar linfocitaria angiodestructiva. Finalmente, creo que la causa de muerte de esta paciente se debió a hemorragia pulmonar.

Dr. Guillermo C. Montiel: Desde el punto de vista neuromonológico la orientación fue buscar lesiones en el parénquima pulmonar. Se realizó endoscopia, biopsia transbronquial y toracoscópica. Lamentablemente tuvimos el diagnóstico anatomopatológico de infiltración linfomatosa post mortem. Los diagnósticos diferenciales fueron los que se discutieron: uno era la granulomatosis linfomatoidea, cuadro similar a la enfermedad de Wegener, que puede transformarse en linfoma de tipo histiocítico, y el otro era la linfadenopatía angioinmunoblástica, aunque ésta se manifiesta en pacientes más añosos. Con respecto al análisis de los gases arteriales de las últimas internaciones, pasó de una alcalosis mixta hasta una acidosis mixta relacionada a las alteraciones hemodinámicas finales. La causa de la alcalosis metabólica inicial no queda demasiado clara, en cambio la alcalosis respiratoria fue por hiperventilación.

Dr. Juan B. Palmitano: La paciente tenía compromiso hepático evidenciado en el último mes a raíz de las últimas ecografías que se realizaron. Se buscaba la causa del cuadro febril y se encontraron en el hígado dos formaciones sólidas, hipoecoicas, en el lóbulo derecho y en el caudado. Esto, sumado al cuadro clínico, fue interpretado inicialmente como abscesos hepáticos en curación debido al tratamiento antibiótico. Esta masa fue punzada con aguja fina y se obtuvo un material sanguinolento. El día previo al fallecimiento, se realizó una nueva punción con aguja gruesa (Thrucat) y, llamativamente, se obtuvo un material blanquecino, sólido, que realmente no parecía un absceso, aunque estuviera en curación. Así que propusimos la posibilidad de un tumor hepático o un linfoma. El compromiso nodular linfático en el hígado genera formaciones sólidas hipoecoicas muy negras que muchas veces remeda a los abscesos hepáticos. Posteriormente apareció el resultado de la anatomía patológica que demostró que se trataba de un tumor. Este fue nuestro aporte en cuanto al diagnóstico diferencial.

Dr. Guillermo Benchetrit: Esta paciente de 41 años tuvo una evolución tórpida, en toda su evolución tuvo fiebre y no encontrábamos la causa de la misma. Se intentó tratar los presuntos abscesos hepáticos, no había sospecha de endocarditis y estaba la sombra de la tuberculosis. Se tomaron muestras de cultivo de ocho materiales distintos, en algunos de ellos varias muestras, y todos fueron negativos. Se decidió tratarla con antibióticos empíricamente, sin convencimiento. Creo que los hallazgos posteriores de la anatomía patológica más los cultivos hacen extremadamente poco probable que haya tenido además una TBC o una histoplasmosis como diagnóstico alternativo. Quizás tuvo como hallazgo final alguna infección agregada a la inmunosupresión que recibió.

Dra. Delma Verón: Esta paciente no tuvo evidencias de enfermedad renal hasta la última internación, donde presentó aumento de valores de urea y creatinina de carácter prerrenal. No creemos que hubo compromiso por el síndrome antifosfolípido ni infiltración linfomatosa

del riñón y también es rara la presencia de una glomerulonefritis asociada al linfoma. Respecto a la insuficiencia renal aguda que presentó en la tercera internación, creemos que se relacionó al medio de contraste, porque tuvo una elevación importante del ácido úrico. El medio de contraste provoca una nefropatía tóxica por precipitación del ácido úrico a nivel tubular y vacuolización de las células del túbulo contorneado proximal. Por otro lado son importantes agentes vasoconstrictores, mecanismo que se cree dependiente del calcio ya que, experimentalmente, puede ser prevenido con bloqueantes cálcicos. Por lo tanto, creemos que la paciente desarrolló una insuficiencia prerrenal isquémica y posteriormente una necrosis tubular aguda.

Dra. Malena Molina: Este es el caso de una paciente con un cuadro inmunológico que sumado a los hallazgos del hígado, bazo y pulmón en la etapa final, nos hizo plantear la posibilidad de un linfoma. No se debe dejar de mencionar las lesiones de pulmón asociadas a enfermedades inmunológicas que se describían hace años, como la enfermedad de Sjögren, aunque no parece haber sido este el caso. Cuando se presentan cuadros crónicos de disnea, tos, infiltrados pulmonares, se plantea la posibilidad de lo que se llamaba pseudolinfomas y que hoy en día quedan englobados dentro de lo que el Dr. Plana se refirió como linfomas de tipo MALT, asociados a lesiones de mucosa. Pero creo que no se deben dejar de mencionar en un paciente con cuadro inmunológico con el FAN, el inhibidor lúpico y los anticuerpos anticardiolipina. Se debe recordar también, ya que se está hablando de un cuadro inmunológico y de compromiso pulmonar, extranodal, los linfomas de diferenciación linfoplasmocitaria. Debo hacer hincapié en que no es frecuente la presencia de anticuerpos anticardiolipinas y de inhibidor lúpico como fenómenos inmunológicos en pacientes con linfoma, como era el caso de esta enferma. Otra aclaración es que los linfomas angiocéntricos, en la nueva clasificación de linfomas, quedan incluidos dentro de los linfomas T. Tienen una particularidad en la marcación y es que tanto en la granulomatosis linfomatoidea como en la etapa final cuando ya son una lesión linfomatosa, cuesta diagnosticar si son lesiones monoclonales o no. La mayoría están asociados a infección por Epstein-Barr, de la misma manera que el Burkitt, los linfomas asociados a los trasplantes, los linfomas de los pacientes inmunodeprimidos y con SIDA. En este tipo de linfomas, el virus de Epstein-Barr no sólo infecta los linfocitos B que acompañan a la lesión, sino que también a los T. En estos últimos se ha demostrado que el genoma del virus de Epstein-Barr es monoclonal. La otra forma de determinar monoclonalidad en una lesión T es que uno, cuando hace el genotipo, encuentra el rearreglo de cadena. Este tipo de linfoma se detecta en una muy baja cantidad de enfermos con rearreglo de cadenas por lo cual se diría que no son monoclonales pero eso no es así, ya que hay monoclonalidad del virus de

Epstein-Barr. Además, otra cosa que se ve es que pierden marcadores como el CD3, entonces uno hace PAN T y no los encuentra, le dan negativos pero sí tienen marcadores T de ciertos tipos de receptores como CD2, CD7, que corresponden a *natural killer*, y fundamentalmente CD56 y CD57. Esos marcadores están presentes y hablan de una lesión T. No hay rearrreglo en la mayoría de estos enfermos pero eso no quiere decir que no sea una enfermedad monoclonal. Hay monoclonalidad del Epstein-Barr en todas las células lo cual significa que el Epstein-Barr infectó las células antes de que proliferaran. Y eso es otra prueba o contraprueba de que la etiología de muchas de estas entidades es la acción oncogénica del virus de Epstein-Barr, que en todo ese tipo de enfermedades afecta el linfocito T. Pero también hay Epstein-Barr en el B y se encuentran marcadores de tipo CD20 y demás, en la población que acompaña a la lesión. Por ello no es fácil determinar la estirpe celular en este tipo de linfomas. Todo este tipo de proliferación, donde uno ve una progresión de la enfermedad a lo largo de distintos estadios, es lo mismo que se describe en enfermedades linfoproliferativas asociadas a linfopatia angioinmunoblástica, inmunosupresión, SIDA y a los transplantados de riñón. A pesar de que, en el caso de los transplantados de riñón, la mayoría de los linfomas que desarrollan son B, no-T, toda la evolutividad de las lesiones es muy parecida y generada por el virus de Epstein-Barr, lo mismo en la angioinmunoblástica, lo mismo en el Burkitt, lo mismo que se describe hoy en día con los carcinomas nasofaríngeos, dado que el Epstein-Barr entra al organismo por fauces y por faringe, por eso es que se ve tanta asociación con Epstein-Barr en todos estos linfomas que comprometen en su gran mayoría, o las fosas nasales o la mucosa o la vía aérea superior. En etapas terminales, lógicamente, se diseminan y hacen una enfermedad extranodal como puede haber sido esta. Y la única otra cosa que quiero agregar es que por más que los linfomas angiocéntricos se acompañen de lesiones isquémicas y de hemorragias, en el caso particular de esta enferma, no sé si atribuir totalmente las hemorragias y los aparentes infartos en el bazo y en el hígado exclusivamente a una lesión angiocéntrica o angiodestructiva o hayan tenido que ver con la presencia de la cardiolipina y del inhibidor lúpico de la coagulación. Creo que es muy difícil atribuir todo exclusivamente a un linfoma y excluir la coagulopatía inmunológica. Tanto que la lesión cerebral, a cual no hemos hecho mucha referencia, puede haber sido causada ya sea por una lesión linfomatosa como por el fenómeno inmunológico de tener un anticuerpo anticardiolipina.

Dr. Gustavo De Feo: Es importante comentar la valoración que debemos hacer de los informes de estudios de laboratorio complementarios del diagnóstico clínico. Digo esto porque el tratamiento que recibió la paciente fue dirigido al control de una vasculitis sistémica. El diagnóstico se sostuvo en dos elementos fundamentales: la

presencia de nódulos pulmonares en el marco clínico dado por asma y sinusitis y el informe, que fue mal interpretado (a juzgar por lo que la Dra. Sarano nos aclara hoy aquí), de un ANCA positivo. Se la trató como se la debía tratar, de haber sido el ANCA positivo. Tenía una hemorragia alveolar en la biopsia de pulmón lo cual, junto a un ANCA positivo, hoy en día constituye una asociación que avala al médico al iniciar un tratamiento inmunosupresor agresivo, como el que se le administró. Claro está, la asociación debe existir. Algunos datos son incontrovertibles; está probado que no tenía una granulomatosis de Wegener en las biopsias y que no tenía una vasculitis sistémica. Creo que entre las biopsias y las angiografías que se hicieron, hay elementos suficientes para que nos olvidemos de este diagnóstico. Hacia el final de la evolución, hubo dos situaciones importantes para comentar. Creo, como dijo la Dra. Alvarez, que con la biopsia del nódulo de la llingula era muy difícil establecer si tenía un linfoma angiocéntrico o no, pero vale la pena resaltar que la evolución clínica fue altamente compatible, y muy sugestiva de la evolución de este tipo de linfomas. Además, cuando se buscan citas bibliográficas de la asociación de linfomas y vasculitis, es el diagnóstico que se suele encontrar por la alta tendencia que tienen en remedar en su expresión clínica a las vasculitis sistémicas. Hay reportes en la literatura en los cuales la enfermedad simula una poliarteritis nodosa, una granulomatosis de Wegener y en definitiva, cualquier tipo de angeitis necrotizante. Así que creo que el diagnóstico que retrospectivamente se puede establecer en base a los hallagos anatomopatológicos, es muy probablemente el de linfoma angiocéntrico. El último comentario se refiere al compromiso renal de esta enfermedad y tiene relación con el informe en los últimos siete días de vida de la paciente, de hematuria microscópica persistente y en dos oportunidades la presencia de cilindros hemáticos. Si nos dejamos guiar por este hallazgo y la presencia de cilindros hialinos y granulosos en la misma época, debo recurrir a la mención que hizo el Dr. Liberé del telescopado, elemento de alto valor predictivo para el diagnóstico de glomerulonefritis con glomerulitis activa. Entonces una glomerulonefritis pudo haber sido uno de los componentes asociados al linfoma, en el final de esta historia.

Discusión anatomopatológica

Dr. Leonardo A. Paz: La revisión de las biopsias para este Ateneo no hizo cambiar lo diagnosticado. Lo que tenía la paciente era una lesión inmunoproliferativa angiocéntrica o linfoma angiocéntrico, que ya muy bien se ha descrito en la discusión clínica. La pleura estaba opaca, despulida, engrosada, con placas blanquecinas de distinto tamaño desde milimétricas hasta 3 cm con

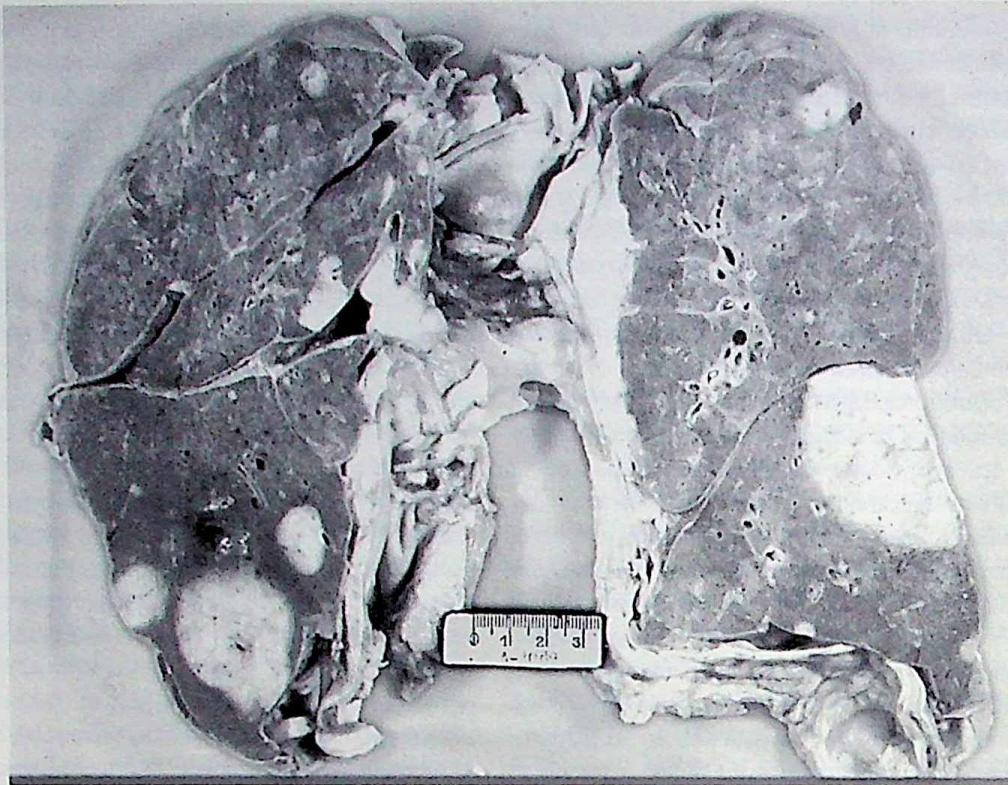


Fig. 3.- Pulmones; autopsia.

adherencias a cara lateral, diafragma y el mediastino. En el parénquima pulmonar existían masas tumorales bilaterales de distinto tamaño, variaban entre 1 y 4 cm de diámetro, con localización intraparenquimatosas y subpleural, blanquecinas, bordes netos y consistencia dura (Fig. 3). Algunas estaban centradas por elementos que en un primer momento pensé que eran bronquios pero microscópicamente correspondieron a vasos sanguíneos. En una zona del lóbulo inferior derecho había hemorragias en el parénquima pulmonar, como se veía en las biopsias. Microscópicamente se caracterizan porque hay una proliferación de elementos linfoides que se disponen alrededor de los vasos sanguíneos de todos los calibres, tanto arterias como venas, por ello es que en la tomografía computada se veía engrosamiento peribroncovascular. En las arterias, la íntima estaba engrosada por este infiltrado linfomatoso, originando estrechamiento de su luz, produciendo en algunas oclusión que se asociaba a necrosis del parénquima pulmonar. Con una técnica para colorear la elástica se muestra claramente el engrosamiento de la íntima por el infiltrado linfomatoso (Fig. 4). La infiltración no era sólo de las arterias sino que también se extiende a lo largo de las venas de los septas a los que a veces destruye, de allí la denominación de angiodestructiva. Desde esta localización vascular el infiltrado se extiende al parénquima pulmonar. El infiltrado linfomatoso es polimorfo, se ven células de distinto tamaño y núcleos de contorno irregular, pequeños y grandes, los últimos con nucléolos prominentes y mitosis numerosas. Se en-

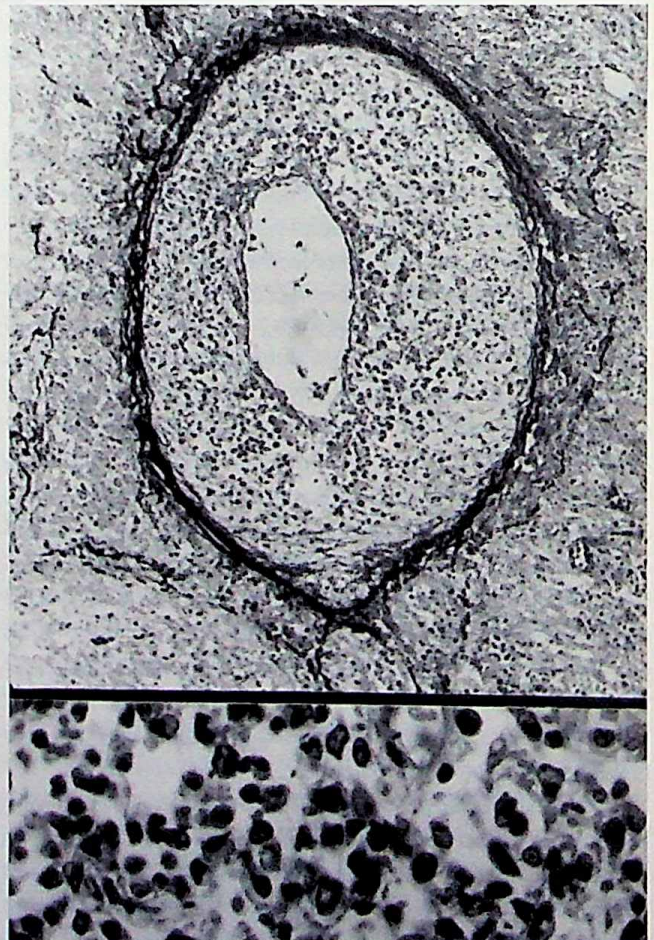


Fig. 4.- Arteria con infiltración linfomatosa. Elástica (orceína). En recuadro detalle del infiltrado.



Fig. 5.- Hígado; autopsia.

contraron también pocas lesiones de tromboembolismo pulmonar. El hígado pesaba 3 650g, tenía una gran hepatomegalia, y cuatro masas tumorales, una localizada en lóbulo derecho, posterior, 17 cm, dos en cara anterosuperior, 5 y 1 cm, otra se veía en el lóbulo cuadrado, 5 cm, todas correspondían a lesiones linfomatosas. Estas masas son las que se veían ecográficamente y es la de mayor tamaño, la del lóbulo derecho, posterior, de 17 cm, la que daba la imagen parecida a un absceso, ya que presentaba extensa necrosis (Fig. 5). En el hígado se veía también la característica lesión angiocéntrica. Las técnicas de inmunohistoquímica mostraron que la proliferación era del fenotipo T ya que fue positiva con el anticuerpo CD43 (marcador de células T), fue negativo el anticuerpo CD3, otro marcador de células T, situación que a menudo ocurre en este tipo de linfoma¹. La infiltración linfomatosa comprometía también la tiroides, tubo digestivo, peritoneo y diafragma pero no los ganglios linfáticos que presentaban depleción linfoide, ni el sistema nervioso central. El corazón pesaba 250 g y llamó la atención, en las valvas de la mitral, en cara auricular, vegetaciones de una endocarditis trombótica no bacteriana; éstas eran friables, grandes (6 mm) en la valva anterior y pequeñas, múltiples, entre 2 y 3 mm, en la

otra valva. Existía también un infarto esplénico, viejo, de 1,5 cm. El cerebro pesaba 1 280 g y las imágenes anormales de la TAC correspondían a reblandecimientos isquémicos en núcleos de la base del lado derecho; en esa zona había trombos hialinos ocluyendo pequeñas arterias. Una rama pequeña de vena mesentérica (2 mm) tenía un trombo reciente, sin consecuencias en su territorio. Un hallazgo sorprendente fue una glomerulonefritis membranosa; los Dres. Liberé y De Feo mencionaron en la discusión que, en los últimos días, la enferma tenía el sedimento urinario anormal.

Diagnóstico Anatómico (A 3089)

1. *Linfoma angiocéntrico o lesión inmunoproliferativa angiocéntrica, fenotipo T, con compromiso pulmonar, pleural, diafragmático, hepático (hepatomegalia 3 650 g), tubo digestivo y tiroideo. Hemorragia pulmonar focal. Tromboembolismo en ramas subsegmentarias de pulmonar. Trombo reciente en rama pequeña de vena mesentérica. Transformación grasa de hígado, microvacuolar. Pancreatitis focal terminal. Hemorragia adrenal. Necrosis tubular aguda. Glomerulonefritis membranosa.*

Tratamiento con esteroides: hipotrofia adrenal, depleción linfoide en ganglios linfáticos y bazo.

2. *Endocarditis trombótica no bacteriana. Infarto isquémico (2 cm) en núcleos de base, derechos, con trombos hialinos en pequeñas arterias. Infarto esplénico antiguo.*

Ateromatosis leve de aorta y ramas.

3. *Leiomatosis uterina.*

1. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JKC, Cleary ML, et al. A revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-92.