

SINDROME MIELODISPLASICO, ENDOCARDITIS INFECCIOSA Y ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL

H.C. 83424. A3076 S.M.I.: Paciente de 78 años. Sexo femenino. Fecha de ingreso: 28/12/95. Fecha de Defunción: 12/01/96.

Paciente con antecedentes de litiasis vesicular y anemia sideroblástica diagnosticada con una punción de médula ósea en noviembre de 1993. El 5 de julio de 1995 se internó por primera vez en el IDIM y dada de alta el 23 de agosto. El motivo fue fiebre a predominio vespertino de seis meses de evolución, astenia, adinamia, pérdida de peso y anemia con hematocrito de 22%. Tenía un soplo sistólico regurgitativo en el foco mitral 3/6 y esplenomegalia. El electrocardiograma tenía ritmo sinusal, un PR de 0.20, bloqueo completo de rama derecha y un hemibloqueo anterior izquierdo. El ecocardiograma transesofágico del 14 de julio demostró una vegetación en la valva mitral anterior con insuficiencia mitral moderada y un absceso pequeño del anillo mitral. Los hemocultivos fueron positivos 3/3 para *Streptococcus* del grupo *milleri*: *Streptococcus constellatus*. Recibió tratamiento con ampicilina durante 36 días y gentamicina durante 29. En el curso de la internación presentó insuficiencia cardíaca en forma transitoria y se tuvieron que extraer piezas dentales en mal estado. A los 25 días de tratamiento presentó un registro aislado de fiebre y se observó una petequeia conjuntival derecha. El 17 de agosto el nuevo ecocardiograma transesofágico demostró desaparición del absceso del anillo valvular mitral y persistencia de la vegetación pediculada y móvil con insuficiencia mitral severa. Los hemocultivos control fueron negativos y el 23 de agosto se dio de alta.

Durante diciembre de 1995 consultó en forma ambulatoria por inestabilidad en la marcha y se constató una leve paresia braquial izquierda que fue transitoria. El 28 de diciembre se internó en terapia intensiva por fiebre de siete días de evolución, escalofríos, dolor lumbar, un episodio de pérdida de conocimiento e hipotensión arterial. Al ingreso presentaba una presión arterial de 85/60 mm Hg, frecuencia cardíaca de 100 por minuto, frecuencia respiratoria de 14 por minuto, un soplo holosistólico mitral de intensidad 4/6, edema en miembros inferiores, temperatura de 38 grados y petequias en la mucosa yugal y conjuntival. El hematocrito era de 22%, glóbulos blancos 9 000 por mm³, úrea 1.04 g/l, Na: 131 mEq/l, K: 3.5 mEq/l, tiempo de Quick de 65%, KPTT de 45 segundos y recuento de plaquetas disminuido, la eritrosedimentación era mayor de 150 mm y la bilirrubina total era de 1.89 mg/dl con una directa de 0.54 mg/dl. El electrocardiograma y la radiografía de tórax no presentaron cambios. En la radiografía de columna lumbar había espondilolisis en L4. Se realizó un nuevo ecocardiograma que informó vegetaciones pediculadas en valvas anterior y posterior mitral y una tomografía computada (TAC) de cerebro en la que se observó una imagen de tipo isquémica, pequeña, en la corona radiada del lado derecho. Se tomaron muestras de hemocultivos y urocultivo e inició tratamiento antibiótico con ampicilina y gentamicina. El 30 de diciembre estaba afebril, sin cambios al examen físico y el 2 de enero de 1996 se recibió el

informe de los hemocultivos: 3/3 positivos para *Streptococcus gordonii*. Al quinto día del tratamiento antibiótico persistía afebril. Se realizó una ecografía abdominal que evidenció hepatoesplenomegalia, vesícula distendida de paredes finas con barro biliar y el colédoco de 10 mm de diámetro. El 3 de enero salió de terapia intensiva y el 7 presentó disartria, hemiparesia faciobraquiocrural izquierda con hiperreflexia homolateral y desviación de la mirada hacia la derecha. La TAC de cerebro demostró un accidente vascular hemorrágico en territorio silviano derecho. Posteriormente presentó deterioro neurológico progresivo llegando a tener un score de Glasgow de 4/15 por lo que se inició asistencia respiratoria mecánica, manitol y difenilhidantoína. El 8 de enero tenía un score de Glasgow de 6/10 y se observó edema de papila. El ecocardiograma demostró desaparición de la vegetación de la valva anterior mitral. El 10 de enero presentaba un score de Glasgow de 3/10 y tenía movimientos respiratorios espontáneos. El 11 de enero presentó episodios de bradicardia y desaturación y el 12 presentó otorragia, hemorragia por fauces y posteriormente un paro cardíaco que no respondió a maniobras de reanimación.

Discusión radiológica

Dra. Marcela C. Abruzzi: La radiografía de la primera internación en julio de 1995 no demuestra lesiones pleuroparenquimatosas, la aorta se ve elongada y calcificada, sin aumento de la relación cardiotorácica. La radiografía de la columna lumbosacra demuestra signos incipientes de osteoartritis. La placa de tórax de la segunda internación y la realizada dos días antes de su fallecimiento no muestran cambios.

Dr. Ricardo Ré: Esta paciente tiene dos estudios tomográficos; el primero se realizó en enero de 1996 en el que se observa una imagen pequeña en la corona radiada del lado derecho que parece una lesión lacunar. En la segunda TAC que fue realizada a los ocho días se observa una extensa lesión hemorrágica, homogénea en su parte central y heterogénea en la periferia. Hay efecto de masa, desplazamiento de línea media, compresión ventricular, compromete fundamentalmente el lóbulo frontal y parcialmente el temporal y pertenece al territorio silviano. Esta imagen puede corresponder en primer lugar a la transformación hemorrágica de un infarto isquémico y en segundo lugar a un infarto hemorrágico.

Discusión clínica

Dr. Hernán Lago: Se trata de una paciente de 78 años con antecedentes de anemia sideroblástica diagnosti-

cada en 1993 pero con 10 años de evolución de anemia, que se trataba en otra institución con múltiples transfusiones. Ingresó por primera vez al Instituto Lanari en julio de 1995 con una historia poco clara de fiebre vespertina de seis meses de evolución. Por los signos y síntomas que presentaba se hizo diagnóstico de endocarditis bacteriana. Tenía manifestaciones embólicas, fiebre, esplenomegalia, eritrosedimentación mayor de 150 mm y tres hemocultivos positivos. El ecocardiograma transesofágico demostró una vegetación en la valva anterior mitral y un pequeño absceso del anillo valvular que no se complicó con trastornos de la conducción. El electrocardiograma evidenció el segmento PR en el límite superior normal, bloqueo completo de rama derecha y hemibloqueo anterior izquierdo, trastornos que tenía previo al episodio de endocarditis. Evolucionó favorablemente con el tratamiento instituido: ampicilina y gentamicina durante 30 días y se fue de alta. Reingresó al Instituto hacia fines de 1995 por un episodio sincopal de cinco minutos de duración, episodios de hipotensión arterial y fiebre de una semana de evolución. En los días previos a su ingreso fue evaluada en consultorio externo por el Dr. Casas Parera quien encontró una ligera paresia braquial izquierda. Una vez internada se realizó la TAC cerebral que en la que apareció la imagen lacunar descripta, que justificó la paresia braquial. Rápidamente se tornó afebril con la restitución de la terapia antibiótica. En el nuevo ecocardiograma se observaron dos vegetaciones; una en la valva anterior y otra también pediculada y móvil en la valva posterior mitral, sin evidencias de un nuevo absceso del anillo mitral. Posteriormente estando en su habitación presentó súbitamente disartria, hemiplejía izquierda con midriasis derecha y deterioro rostrocaudal que en 24 horas la llevó a tener compromiso del tronco cerebral con un *score* de Glasgow de 4/15. Lo interesante a discutir en esta paciente son las complicaciones de la endocarditis que sufrió. La primera fueron los abscesos miocárdicos por extensión de la infección más allá del aparato valvular. El germen involucrado en la endocarditis era un *Streptococcus viridans* y la forma de presentación fue subaguda. No es frecuente que este germen se complique con abscesos miocárdicos y tendremos que discutir cual fue la causa que la llevó al desarrollo del mismo. Los abscesos miocárdicos tienen distintas localizaciones, pueden ubicarse en la pared libre o en el *septum* interventricular y pueden ser únicos o múltiples. Cuando son únicos pueden crecer y romperse hacia el pericardio o romper el *septum* y producir comunicaciones interventriculares o lo que es más frecuente es que el absceso del anillo comprometa al aparato sostén de la válvula y genere trastornos de la conducción aurículo-ventricular, que en este caso no se produjeron. El más frecuente de estos trastornos es la prolongación del PR, en segundo lugar el bloqueo de rama izquierda y en tercer lugar el bloqueo de rama derecha

que esta paciente tenía previo al inicio de los síntomas. El tratamiento de los abscesos del anillo mitral es quirúrgico, sobre todo cuando tienen trastornos de la conducción aurículo-ventricular. Un trabajo, publicado en 1993, estudia 40 pacientes con extensión de la infección al anillo perivalvular, constatado por la anatomía patológica o por cirugía, demuestra una elevada mortalidad (90%) en aquellos pacientes que recibieron exclusivamente tratamiento médico. En cambio la mortalidad era del 26.6% en los pacientes tratados con cirugía. Estos pacientes tenían el absceso del anillo mitral y trastornos de conducción aurículo-ventricular, de manera que estos últimos tienen indicación quirúrgica¹. En esta paciente los trastornos de conducción no se presentaron, tuvo una buena evolución con tratamiento médico y los ecocardiogramas transesofágicos realizados posteriormente demostraron desaparición del absceso. Teniendo en cuenta la buena respuesta al tratamiento médico (la reinternación fue tres meses después del alta), creo que la conducta de no operarla y tratarla médicamente inicialmente fue correcta. La segunda complicación que presentó fue un episodio embólico mayor, cerebral, que en pacientes con endocarditis bacteriana es frecuente. El 15% de los pacientes con endocarditis tienen algún episodio de embolia cerebral, que generalmente la desarrollan en las primeras 24 a 48 horas cuando la endocarditis es aguda. Las subagudas tienen una curva bimodal; hay un aumento de la incidencia en el período inicial y también en forma tardía; entre el primer y tercer mes. Esto se debe quizás a que la endotelización de la vegetación es lenta y una vez curada y con la infección controlada, los pacientes (en general con vegetaciones grandes) pueden tener un episodio embólico mayor. Este último tiene indicación quirúrgica; así que ni por el tamaño de la vegetación, ni por lo que le sucedió posteriormente, podemos afirmar que la paciente debió ser operada previamente. La evolución posterior de la paciente fue clara; en los ecocardiogramas que se hicieron después del evento embólico desapareció la vegetación de la valva posterior mitral, así que ésta fue la fuente cardioembólica y creo que desarrolló un infarto cerebral isquémico con transformación hemorrágica. Posteriormente desarrolló progresivo deterioro rostro-caudal, compromiso de tronco cerebral y muerte.

Dra. Silvia C. Predari: Nosotros estudiamos los dos episodios de endocarditis bacteriana, a través del aislamiento en los hemocultivos seriados respectivos y en todas las muestras, de cocos gram positivos pertenecientes a *Streptococcus* grupo *viridans*, en ambas oportunidades. La primera cepa fue identificada como

¹ Aguado JM, González-Vilchez F, Martín-Durán R, Arjona R, Vázquez de Prada JA. Perivalvular Abscesses Associated with Endocarditis. Clinical Features and Diagnostic Accuracy of Two-dimensional Echocardiography. *Chest* 1993; 104: 88-93.

Streptococcus constellatus, una de las tres especies que constituye el grupo *Streptococcus milleri*, junto con el *anginosus* y el *intermedius* (todos dentro del grupo *Streptococcus viridans*). La cepa correspondiente al segundo episodio fue identificada como *Streptococcus gordonii*, otra de las especies del grupo *Streptococcus viridans*. Ambas cepas tenían muchas características bioquímicas y fisiológicas comunes, pero también algunas diferencias, por ejemplo, la primera cepa producía acetil metil carbinol y la segunda no lo producía. Además resultó diferente la fermentación de ciertos hidratos de carbono y la detección de ciertas enzimas preformadas como α y β - glucosidasa, β - galactosidasa, entre otras.

En cuanto al perfil de sensibilidad a los antimicrobianos, la primera cepa era exquisitamente sensible a los antibióticos de elección, con concentraciones inhibitorias y bactericidas mínimas (CIM y CBM) de penicilina = 0.016 mg/l y de gentamicina de 0.008 mg/l. La segunda cepa mostró un perfil de mayor resistencia con valores de CIM para penicilina = ampicilina = 0.5 mg/l y CBM = 1 y 32 mg/l respectivamente, es decir tolerante a ampicilina. Las CIM y CBM de gentamicina fueron de 4 y 8 respectivamente. Es decir que se trató de dos cepas diferentes en sendos episodios, definiendo al segundo como una reinfección y no una recidiva.

Con respecto al monitoreo de la terapia antibiótica en el primer episodio, que fue ampicilina y gentamicina en altas dosis, a través de los poderes inhibitorios y bactericidas del suero (PIS y PBS), fueron extraordinariamente buenos con valores de PIS = PBS en el pico de 1: 2048 y en el valle de 1:512 y 1:256 respectivamente, los cuales teóricamente garantizaban la curación bacteriológica. Finalmente los hemocultivos de control intra-tratamiento y a las 48 horas y 10 a diez días de finalizada la terapia antibiótica, resultaron todos negativos.

Dra. Malena Molina: Evalué por primera vez a esta paciente en diciembre de 1992. Era reacia a concurrir al Instituto, o sea que el seguimiento era muy difícil, inclusive entre los dos episodios de endocarditis que sufrió. Vivía sola y había trabajado durante años como técnica de radiología en un hospital. En la primera consulta me refirió que venía para que un hematólogo le hiciera una orden de transfusión porque estaba acostumbrada a manejar la anemia de esa manera. Hacía diez años que presentaba anemia, le dijeron que la médula ósea era normal y que la anemia se debía a la radiación que recibió por su trabajo. Decidí estudiarla pero no quiso hacerse la punción de médula ósea. Tenía un hematocrito de más de 30%, macrocitosis, hierro sumamente elevado así que era probable que se tratase de una mielodisplasia, aunque por el frotis de sangre periférica no parecía. Después de esa consulta, tardó un año en reaparecer. Tenía el mismo hematocrito, no tenía leucopenia ni neutropenia, pero había cambios

morfológicos en los glóbulos blancos y moderada trombocitopenia (alrededor de 100 mil plaquetas). En ese momento la convencimos de efectuar una punción de médula ósea y el diagnóstico fue de anemia sideroblástica. Lógicamente los cambios morfológicos más marcados se encontraban en la serie roja y tenía 60 a 80% de sideroblastos, todos en anillo. Además tenía otras características para incluirla dentro de las mielodisplasias: había también displasia en la serie blanca y moderados cambios displásicos en la serie megacariocítica. Dado que por las cifras de hematocrito no requería transfusión, la paciente no volvió a consultar. Volvió a los dos años, traída por una vecina, en muy mal estado general con fiebre prolongada y se diagnosticó endocarditis bacteriana. Nos preguntamos si hay algún tipo de vinculación entre la mielodisplasia y la endocarditis. Lo que se describe en las mielodisplasias son alteraciones en el número y en la funcionalidad de los glóbulos blancos, tanto en los neutrófilos como en linfocitos T y B. En los neutrófilos hay alteraciones en la fagocitosis, adhesividad, quimiotaxis y en la fijación del complemento y en los linfocitos T hay disminución de los CD4, sobre todo en aquellos pacientes que han sido politransfundidos. Ella siempre hablaba de una historia de politransfusión pero en los años que se trató en el IDIM nunca fue transfundida. En una publicación de hace 5 años se informaba la incidencia de infecciones en pacientes con mielodisplasia². El trabajo, retrospectivo, cubría 18 años e incluía 86 pacientes; el 59% tenía anemia sideroblástica que es más o menos la incidencia de la misma en cualquier serie de mielodisplasia. La mayoría de las infecciones eran bacterianas y fueron la principal causa de muerte en las formas más avanzadas de mielodisplasia. Las más frecuentes fueron las infecciones pulmonares, cutáneas y urinarias, en ese orden. Buscando específicamente la endocarditis bacteriana, en los 188 episodios infecciosos, curiosamente, había un solo caso. De esta manera, no creo que haya alguna vinculación etiológica entre la mielodisplasia y la endocarditis bacteriana.

Dr. Julián Bastaroli: La historia de esta paciente duró más o menos un año y los seis primeros meses de ese año transcurrieron fuera del Instituto, probablemente ya con una endocarditis lenta en curso y sin tratamiento antibiótico. Yo a la paciente la seguí muy atentamente en los seis meses que siguieron que fueron los de la primera y la segunda internación, ya con tratamiento antibiótico. En el primer ecocardiograma, ya con la idea que tenía una endocarditis infecciosa, no aparecieron datos de la misma. Tenía una esclerosis con estenosis valvular aórtica leve y una insuficiencia mitral leve. En los siguientes estudios ecocardiográficos aparecieron las

² Pomeroy C, Oken MM, Rydell RE, Filice GA. Infection in the Myelodysplastic Syndromes. *Am J Med* 1991; 90: 338-344.

vegetaciones y hubo una cierta confusión. Había una vegetación en la valva mitral anterior y una vegetación pediculada en la valva mitral posterior. Tengo cierta duda sobre si la vegetación de la valva mitral anterior verdaderamente desapareció. Además se observó un absceso pero leyendo los informes con mucho cuidado, no pude llegar a una clara conclusión sobre si tuvo uno o más abscesos. Y si lo tuvo, tengo dudas si fue del anillo mitral o miocárdico, o si fue un absceso de anillo propagado al miocardio. Todo hace pensar en esta última eventualidad, pero en algún momento se habló de un absceso anuloaórtico. Esto tiene importancia porque está indicando la posibilidad de lesiones múltiples que aparecieron cuando otras se han curado, es decir, de una cierta resistencia a la curación y además porque los signos y síntomas son distintos según la localización del absceso (ej. *septum* alto o bajo). Además el tratamiento quirúrgico es mucho más complicado cuando el absceso está ubicado en la parte de la cima del *septum* interventricular. De manera que con todos estos datos yo tenía grandes dudas en relación a un posible tratamiento quirúrgico. La paciente no tenía elevación del recuento de glóbulos blancos pero sí muy elevada la eritrosedimentación y esto está de acuerdo con el diagnóstico de endocarditis infecciosa. Tenía una infección por *Streptococcus viridans*, que habitualmente no es productor de abscesos pero en este caso el absceso estuvo. De modo que este hecho podemos atribuirlo a la presencia de otro germen que no apareció, a una mayor virulencia de este *Streptococcus viridans* o lo que es más probable, al largo tiempo transcurrido desde el comienzo del tratamiento. Cuatro meses constituyen un tope que diferencia claramente la sobrevida del paciente por bien que se lo trate después del comienzo del tratamiento. Estos hechos además de la posibilidad de fragmentación de la vegetación pediculada me hicieron pensar que la paciente tenía desde los primeros tiempos un muy mal pronóstico. Casi a un mes de tratamiento antibiótico efectivo tuvo un episodio que me inquietó mucho, que consistió en fiebre, una petequia conjuntival en un ojo y dolor en hipocondrio izquierdo que se definió ecográficamente como posible infarto esplénico. Estos datos indicaban que no estaba curada desde el punto bacteriológico aunque podría postularse que el mecanismo inmunitario es el causante de estas reactivaciones, pero desde el punto de vista de la lógica y la prudencia, es conveniente considerar que hubo una reactivación infecciosa. Se me ocurre una comparación entre la endocarditis y la tuberculosis pulmonar; esta última, virgen de tratamiento, si se trata adecuadamente una lesión pulmonar dada, se inactiva de inmediato y al cabo de varios años el porcentaje de reactivación es mínimo porque la mayor parte o la totalidad de los gérmenes han sido erradicados. Pero si el tratamiento es insuficiente queda un inóculo y es pasible de reactivarse. En el caso particular de la endo-

carditis, con lesiones de este tipo a cuyo sitio el antibiótico llega con dificultad, es un caso donde muy bien puede hablarse de una inactivación pero con gérmenes viviendo en sitios recónditos. Esto hace que la posibilidad de reactivación una vez suspendido el tratamiento sea elevada. Es por esto que postulé si esta paciente sufrió una recaída con hemocultivos positivos que pueden presentarse en los primeros tres meses, entre los tres y seis meses o después de los seis meses como esta paciente. Esto puede producirse por diversos mecanismos como la presencia de abscesos, de gérmenes que no han sido erradicados, e inclusive la presencia de grandes vegetaciones aunque se diga que el tamaño de la vegetación no tiene importancia. Para abonar más esta posibilidad, está el hecho del episodio con fiebre, infarto esplénico y petequias en un momento en que la paciente se daba casi por curada. La insuficiencia mitral en la última etapa se convirtió en severa, según el ecocardiograma, y había una posible insuficiencia aórtica por un soplo diastólico que nunca fue confirmada por el ecodoppler. Otro dato importante es que había dudas sobre la ubicación ecocardiográfica de los abscesos; se habló de un absceso anuloaórtico en alguna parte de la historia, pero no presentó insuficiencia aórtica aguda ni derrame pericárdico. Durante todo este tiempo pensé que esta paciente no iba a tener más posibilidad de sobrevida que la quirúrgica y así lo manifesté reiteradamente. Se fue de alta con una vegetación menos, pero quedó la otra vegetación y se fue con insuficiencia mitral más severa. Pensamos que debía reinternarse para revalorar la insuficiencia mitral y la endocarditis y evaluar si realmente estaba curada, cosa que no parecía. En el último momento se cita una válvula mitral mixomatosa, diagnóstico complicado de hacer en presencia de una vegetación en la válvula mitral. Finalmente tuvo el accidente cerebrovascular y puedo agregar como diagnóstico diferencial el aneurisma micótico intracerebral roto.

Dra. Leila Cura: La paciente tuvo un primer episodio neurológico en la segunda internación caracterizado por inestabilidad en la marcha y paresia braquial izquierda transitoria probablemente debido a un evento cardioembólico aunque parecía curada de la endocarditis bacteriana. La embolia pudo provenir de la vegetación en la valva o pudo tratarse de una embolia de calcio. Debido a la inestabilidad en la marcha y al episodio de pérdida de conocimiento habría que descartar un bloqueo auriculoventricular completo. Cabe mencionar que los pacientes que tienen o tuvieron endocarditis con absceso del anillo, la frecuencia de esta última alteración del ritmo es mucho mayor. La anticoagulación en los pacientes con endocarditis infecciosa está contraindicada porque no deja formar el trombo sobre la vegetación y esto puede producir mayores bacteriemias y recidivas de la endocarditis. Un mecanismo similar ocurre en las

embolias de colesterol y por eso la anticoagulación también está contraindicada. La imagen tomográfica es compatible con infarto hemorrágico y no se vio más la vegetación que tenía previamente en el ecocardiograma. El cuadro clínico de la paciente fue de comienzo brusco y como dijo el Dr. Bastaroli es cierto que hay que descartar la presencia de un aneurisma micótico. Cuando se descubre un aneurisma micótico, incluso asintomático, se debe controlar con una arteriografía cada tres semanas hasta los dos años subsiguientes luego de curada la endocarditis debido a que tienen riesgo de romperse y sangrar, lo que generalmente lleva a la muerte del paciente. Los abscesos también pueden ser una complicación de los aneurismas, pero no se vio en la TAC de cerebro de esta paciente. No sería raro encontrar alteraciones cerebrales vasculares isquémicas de distinto tiempo de evolución, lo que sugeriría que la paciente ha tenido múltiples embolias asintomáticas a punto de partida de la endocarditis. Con respecto a la endocarditis en pacientes mayores, habría que descartar si la vesícula o el colédoco (que en esta paciente eran patológicos) fueron la fuente infecciosa. A principios de siglo Osler decía que en todo paciente con cuadro neurológico y fiebre se debe tener como primer diagnóstico una endocarditis infecciosa.

Dr. Andrés Sandor: En la primera internación de esta paciente se realizó el diagnóstico de endocarditis bacteriana. El diagnóstico fue clínico y microbiológico dado que tenía tres hemocultivos positivos para *Streptococcus* del grupo *milleri* especie *constellatus*, que produce sólo el 5% de las endocarditis bacterianas. El otro criterio diagnóstico fue el ecocardiográfico; en el transtorácico no se vio la vegetación y sí se vio posteriormente con el transesofágico. Esto habla claramente de la distinta sensibilidad que tienen ambos métodos ya que para el transtorácico la sensibilidad es del 60% y para el transesofágico es del 90%. Con respecto a la epidemiología, en los últimos años se vio que la endocarditis se da más en pacientes añosos y asociada a valvulopatía degenerativa, a diferencia de décadas previas en que aparecía en jóvenes, asociada a valvulopatía reumática y a cardiopatía congénita. El *Streptococcus milleri constellatus* es productor de abscesos; se puede encontrar en la boca (la cual en esta paciente estaba en muy mal estado), en el tracto gastrointestinal y en la vía biliar. En la ecografía abdominal se vio dilatación de la vía biliar así que este foco tampoco debe ser descartado. La paciente presentó fiebre de seis meses de evolución y al quinto día de internación comenzó a recibir antibióticos acordes al *Streptococcus milleri*. Con las pruebas de sensibilidad se vio que el germen era muy sensible a la ampicilina dado que tenía un poder bactericida del suero excelente: 1:2048 y se da como valor predictivo de curación bacteriológica títulos iguales o mayores a 1:64. Esto se correlaciona con la cura-

ción microbiológica, pero dada la imagen ecocardiográfica de absceso del anillo, la fiebre prolongada durante seis meses y la presencia del *Streptococcus milleri* que tiene gran capacidad de formación de abscesos, se decidió realizar tratamiento antibiótico prolongado de seis semanas con ampicilina y de cuatro semanas con aminoglucósidos. Evolucionó con insuficiencia valvular mitral que se controló médicamente y no presentó arritmias ni fiebre prolongada, que se asocian con absceso del anillo mitral. Otra complicación que presentó posteriormente fue la cardioembolia. El día 25 presentó petequias conjuntivales y en ese momento tenía hemocultivos negativos; las petequias pueden aparecer hasta varios meses después de comenzado el tratamiento antibiótico y esto no significa una falla terapéutica. Como en ese momento presentaba un absceso del anillo, insuficiencia valvular, una vegetación grande y algunos episodios de insuficiencia cardíaca, que fueron tratados médicamente, se decidió consultar al Servicio de Cirugía Cardiovascular del Hospital de Clínicas, quienes no creyeron que estaba indicada la cirugía. La paciente tuvo una buena evolución clínica y fue dada de alta con hemocultivos negativos y permaneció cuatro meses en relativo buen estado general. El ecocardiograma transesofágico de control no evidenció vegetaciones. La segunda internación fue nuevamente por un episodio de endocarditis bacteriana ocasionada por un *Streptococcus*, pero se trataba de una cepa más resistente que la del primer episodio: *gordonii*. El ecocardiograma transesofágico demostró una nueva vegetación. Nos preguntamos si la cirugía podría haber evitado esa complicación. Posteriormente desarrolló un accidente cerebrovascular embólico con transformación hemorrágica que le produjo compromiso de tronco y muerte. La incidencia de complicaciones neurológicas en la endocarditis bacteriana es de alrededor del 30% y obviamente esta incidencia es mayor en las series de autopsias. La complicación más frecuente y peligrosa es la que tuvo esta paciente, es decir un accidente embólico, que se produce en un 10 a 15% de los casos y tiene hasta 80% de mortalidad. El riesgo de embolia se correlaciona con el tamaño de la vegetación. Una vez iniciado el tratamiento antibiótico, el porcentaje de embolias es un fenómeno tiempo-dependiente. Así, en la primera semana de tratamiento ocurren 17 episodios de embolias/1 000 días/paciente, mientras que en la segunda o tercera semana esta cifra cae a 5 episodios de embolias/1 000 días/paciente. Es más frecuente que la endocarditis embolizante provenga de la válvula mitral y se asocie al *Streptococcus* (como en esta paciente) y se sabe que no tiene indicación de anticoagulación. En la autopsia probablemente se encuentre destrucción de la válvula mitral, no hay evidencia de compromiso de otra válvula y es sumamente infrecuente (menos del 5%) el absceso del anillo valvular.

Dr. M. Andrés Nicastro: Conuerdo con la Dra. Molina en que la endocarditis bacteriana es una complicación poco frecuente de una anemia sideroblástica idiopática. Nos preguntamos si la anemia sideroblástica podría modificar la evolución de una endocarditis bacteriana, asociarse a una evolución más tórpida, con abscesos, etc. dado que se trataba de un germen fácilmente tratable con antibióticos. Teóricamente podrían vincularse estos hechos a las profundas modificaciones del metabolismo del hierro con siderosis que presentan estos pacientes. Estudios *in vivo* en ratas, parecen demostrar que la sobrecarga de hierro por hemolizados, disminuyen la dosis letal media de la *Escherichia coli* inyectada. La actividad bacteriana en medios de cultivo también se modifica por la presencia de hierro libre, según estos sean tratados o no con desferroxamina. La afinidad por el hierro del sideroforo bacteriano es mayor que la de la transferrina. Por esto es imprescindible en los mamíferos tener cantidades casi indetectables de hierro libre en suero. Se entiende entonces que el sistema de transporte sea reducido y con alta tasa de recambio y la saturación de transferrina baja. Uno se pregunta en esta paciente transfundida, con una saturación alta de transferrina, seguramente con siderosis, una mayor facilidad para el crecimiento bacteriano. Si bien este aspecto sobre el metabolismo del hierro, conocida en la década del 70 como inmunidad nutricional, sigue en pie para los casos de sepsis en anemia hemolítica en la infancia, no ha sido demostrado en patologías del adulto como la hemocromatosis.

Dr. Gustavo de Feo: El día de la muerte esta paciente presentó otorragia y hemorragia profusa por fauces. Este hecho podría vincularse a que cinco días antes de la muerte tuvo plaquetopenia (74 000 por mm³) y se encontraba en asistencia respiratoria. Además en ese momento tenía un tiempo de coagulación normal, pero no hubo un estudio posterior por lo que podría plantearse la posibilidad de una coagulación intravascular diseminada en la etapa final.

Dr. Eduardo De Vito: En el primer episodio de endocarditis la paciente no tenía criterios quirúrgicos; la vegetación pediculada no es *per se* un criterio y no tuvo complicaciones embólicas ni fiebre persistente. Además la endocarditis fue curada clínica y bacteriológicamente. Posteriormente la paciente vino con fiebre y hemocultivos positivos por una cepa distinta del primer episodio. ¿Cuál era el foco? Tenía los dientes en muy mal estado y se comentó en el ateneo clínico que si hubiéramos tomado la decisión quirúrgica en el primer episodio de endocarditis, el segundo episodio hubiera sido una endocarditis de válvula protésica.

Dra. Silvia C. Predari: Las múltiples especies del grupo *Streptococcus viridans* constituyen, primariamente, parte de la flora normal de la cavidad oral y en menor

grado del intestino y del tracto genital femenino. Causan enfermedad cuando por diseminación hematológica o por contigüidad alcanzan sitios estériles. Existe una gran anarquía en la taxonomía del *Streptococcus* grupo *viridans* y justamente por ello se encuentra en continua revisión. El grupo, que es sumamente heterogéneo, está constituido por unas 20 especies con factores de virulencia y potencial patogénico totalmente diferente. Las especies están a su vez agrupadas en otros subgrupos de especies de acuerdo a sus características fenotípicas y genéticas. Por ejemplo, *Streptococcus* grupo *milleri*, que nos ocupa, tiene las tres especies que ya mencioné: *anginosus*, aislada con mayor frecuencia en humanos, *intermedius* y *constellatus*, la especie aislada en esta paciente. *Streptococcus mitis*, *sanguis*, *gordonii*, *parasanguis*, *salivarius*, *crista*, etc., también forman parte del grupo *viridans*. Las especies más frecuentemente asociadas a endocarditis bacteriana son *Streptococcus mutans* y *sanguis*. El grupo *milleri* representa a las especies más piogénicas y ampliamente asociadas a la formación de abscesos de todo el grupo *viridans*. Hemos tenido en este Instituto abscesos hepáticos por *Streptococcus anginosus* y han sido descritos en la literatura abscesos cerebrales, de pulmón, empiemas pleurales y sepsis neonatales. Enzimas extracelulares como las hialuronidasas, desoxirribonucleasas, etc., contribuyen a su patogenicidad. Todo esto explica el absceso del anillo mitral que desapareció luego de la terapia antibiótica específica. Justamente, otra característica del grupo *milleri* es que suele ser muy sensible a los diferentes antibióticos, tal como sucedió con la cepa de *Streptococcus constellatus* de la paciente. A pesar de ello y por su enfermedad de base fue tratada con terapia combinada durante cuatro semanas completando con ampicilina un total de seis semanas, casi como si se tratara de una endocarditis por *Enterococcus faecalis*, así que, contestando al Dr. Bastaroli, la posibilidad de selección de alguna mutante resistente, en este caso, era prácticamente nula. Con altísimos poderes inhibitorios y bactericidas del suero que superaban holgadamente el criterio de curación bacteriológica, los hemocultivos control negativos y la recuperación clínica, la paciente fue dada de alta. A los cuatro meses cuando ingresó nuevamente con signos y síntomas de endocarditis bacteriana, aislamos en 3/3 muestras de hemocultivo seriado otra cepa del grupo *viridans*. La cepa fue identificada como *Streptococcus gordonii*, también flora normal de la boca, bastante más resistente que la primera cepa, aunque menos virulenta, según la literatura. Finalmente, creo que en esta paciente nunca se controló el único foco infeccioso y reservorio de gérmenes que siempre mantuvo, que fue su boca, en muy mal estado. Probablemente, si se la hubiese desdentado totalmente, se podía haber evitado el segundo episodio de endocarditis bacteriana.

Dr. Héctor Calbosa: Si se es simplista nos equivocamos. Si se hubiera operado, tal vez no hubiera tenido el segundo episodio de endocarditis. El problema es que el manejo de esta paciente era complicado ya que hasta revisarla o movilizarla era un problema. Prácticamente no permitía ni que le saquen sangre. Se le extrajeron algunos dientes en la primera internación, pero con mucha dificultad porque se negaba. Teníamos dudas, a raíz del absceso, si la conducta era quirúrgica. La edad de 78 años y la mielodisplasia nos inclinó a ser conservadores y nos fue bien, dado que se curó de la primera endocarditis. Posteriormente desarrolló el segundo episodio mucho más agresivo por una cepa distinta y las complicaciones fueron dramáticas, lo que impidió el plan-teo quirúrgico.

Dr. Aquiles J. Roncoroni: Pienso que la cirugía no hubiera sido útil en esa paciente, además, se consultó a los cirujanos cardiovasculares y la cirugía fue rechazada. Creo que la segunda infección no tuvo nada que ver con la primera. Con respecto a lo que se va a encontrar en la necropsia, creo que tuvo la endocarditis bacteriana y quizás un absceso miocárdico; en el cerebro probablemente hubo hemorragia, quizás alguna localización embólica bacteriana o un absceso cerebral.

Discusión anatomopatológica

Dr. Juan Antonio Barcat: En la autopsia el corazón pesaba 340 g y estaba ligeramente dilatado; la lesión principal era una placa de endocarditis en la válvula mitral, la placa toma ambas valvas en la cara auricular, desde

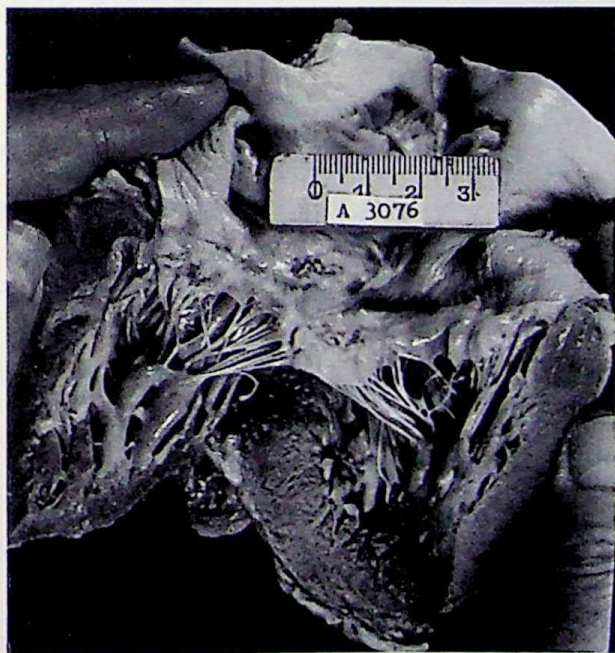


Fig. 1.— Corazón; válvula mitral con endocarditis en cara auricular. Valva posterior redundante.

la base hasta el borde libre, son vegetaciones friables que en la parte profunda se están organizando; la valva posterior es ligeramente redundante (*¿floppy?*); las cuerdas tendinosas son finas y no hay lesiones viejas; es una endocarditis aguda en una válvula propia (Fig. 1). Microscópicamente se ven en las vegetaciones cocos Gram positivos dispuestos en cadenas, estreptococos. Me preguntaron si ésta era la primera o segunda endocarditis, o, dicho de otra manera: ¿hay evidencias de una endocarditis anterior a la presente? me atrevería a decir que sí, la válvula tiene fibrosis, vascularización y, en el anillo valvular de la mitral, hay una lesión granulomatosa pequeña, de alrededor de 2 mm de diámetro, que podría ser la reparación del absceso diagnosticado por el ecocardiograma (Fig. 2). El anillo tenía, además, calcificaciones microscópicas. No repetiremos los argumentos utilizados para no clasificar, ahora, las endocarditis en agudas y subagudas³. Digamos que esta es una endocarditis infecciosa en válvula propia causada por una bacteria de poca virulencia, a juzgar por el estudio bacteriológico, que afecta a una persona con una enfermedad que altera la función de los leucocitos.

Dr. Eduardo De Vito: En el último electrocardiograma realizado antes del alta de la primera internación, donde



Fig. 2.— Válvula mitral. Tejido de granulación en anillo. H.E. x 6, aprox.

³ Korzeniowski OM, Kay D. Infective Endocarditis. In Braunwald E (ed), Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. (4th Edition) Philadelphia: Saunders, 1992. Vol. 22, Ch 3335, pp 11078-105.

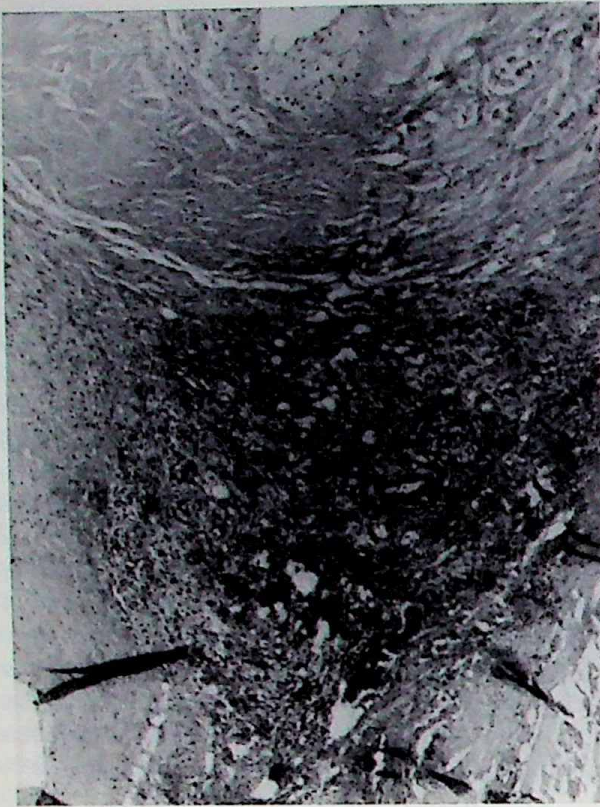


Fig. 3.- Detalle de zona indicada con la fecha en figura 2; tejido de granulación en anillo de válvula mitral. H.E. x 240, aprox.

no se veía la vegetación que se vio después, indica una insuficiencia mitral grave ¿hay alguna evidencia anatómica?

Dr. Juan Antonio Barcat: Tal vez no sirva el método anatómico para establecer la suficiencia o insuficiencia valvular, con el ecocardiograma pueden verse las válvulas funcionando, anatómicamente sólo podemos ver las consecuencias de la función, de todas maneras las cavidades estaban ligeramente dilatadas y las medidas de los anillos valvulares, de los bordes libres y el grosor del miocardio estaban dentro de límites normales. En síntesis, encontré pocas consecuencias anatómicas de insuficiencia. La endocarditis produjo embolias múltiples en el bazo y en el cerebro. El episodio final se debió a una catástrofe anatómica: un gran reblandecimiento hemorrágico que destruye desde el lóbulo frontal hasta

el parietal derecho, predomina la hemorragia y seguramente es una embolia que partió de la endocarditis aunque no encontré un émbolo o aneurisma micótico. Tal vez haya sido la vegetación pediculada de la válvula mitral que desapareció del ecocardiograma la que ocluyó una arteria.

Dr. Héctor Calbosa: En la TAC del cerebro se observaron lesiones heterogéneas ¿pueden distinguirse las hemorrágicas de las isquémicas? Las vistas en la segunda TAC de las encontradas en la primera.

Dr. Juan Antonio Barcat: No puedo dar precisiones con una lesión destructiva tan grande del cerebro, por otra parte pasaron algunos días entre la TAC y la muerte, cinco días entre el comienzo de los síntomas y la muerte, las lesiones tienen precisamente esa antigüedad. En los riñones había cicatrices de infartos viejos, tal vez consecuencias de la primera endocarditis; en los pulmones había trombos no sépticos en ramas pequeñas de la arteria pulmonar. En la médula ósea los resultados decepcionan por lo poco llamativos, es una médula ósea con celularidad normal, la única anomalía es la distribución anormal de los precursores: se ven megacariocitos ubicados contra las trabéculas⁴. Los sideroblastos en anillo se ven mejor en los extendidos de la médula ósea que en los cortes histológicos⁵.

Diagnóstico anatómico (A3076)

1. *Endocarditis infecciosa (S. viridans, spp) de válvula mitral; reblandecimiento hemorrágico de lóbulos frontal y parietal derechos (¿embólicos?) Infartos anémicos viejos de bazo. Trombosis reciente de yugular interna (catéter). Aspiración de sangre, lólulo inferior de pulmón izquierdo. Valva posterior de mitral parcialmente redundante ("floppy").*

2. *Mielodisplasia (anemia sideroblástica).*

3. *Quiste seroso, unilocular, 20 cm, ovario derecho. Pólipo endometrial. Mioma calcificado, 2 cm, útero. Complejos de von Meyenburg y angioma hepático. Sinequias pleurales derechas. Status post-apendicectomía.*

⁴ Bartl R, Fritsch B, Burkhardt R. Bone Marrow Histology. In Catovsky D (ed.) The Leukemic Cell. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991.

⁵ Brunning RD, McKenna RW. Tumors of the Bone Marrow. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1994. pp 143-194.