

CONFERENCIA CLINICO PATOLOGICA

Discusión Clínica: Dr. Julio M. Rodríguez Grullón
Reporte Anatomopatológico: Dr. Michel Kourie

PRESENTACION DEL CASO:

Una niña de 13 años se presentó a consultar por fiebre y erupciones en el cuerpo.

La fiebre se había iniciado un mes antes bruscamente. Conjuntamente tuvo tos productora de un esputo blanco. 10 días antes de consultar se le presentó una erupción macular en la parte derecha de la nariz la cual desapareció 7 días después. 4 días antes de consultar le apareció herpes febril en los labios. La semana anterior se le presentó un edema doloroso y eritematoso en su mano derecha.

Durante el mes de su enfermedad la paciente perdió 4 kilos de peso. La paciente y su madre niegan exposición a tuberculosis. La menarquía había ocurrido un año antes y era aún virgen. Asistía al 1er. curso de bachillerato.

EXAMEN FISICO

Temp. 40°C. Oral. Pulso 104 por min. reg. P.A. 120/70 mm. de Hg. Respiraciones 25 por min.

La paciente lucía delgada y agudamente enferma, tenía pequeñas manchas eritematosas en el lado izquierdo de la

nariz y debajo del ojo izquierdo, tenía lesiones herpéticas en los labios y una úlcera en el paladar duro de 3mm. de diámetro. La paciente presentaba pequeñas adenopatías en la parte anterior y posterior del cuello, axilas y región inguinal. Los pulmones estaban normales. Se oía a la auscultación del corazón un soplo grado II/VI sistólico a lo largo del borde esternal izquierdo. El hígado no era palpable, el bazo era palpable 1 cm debajo del reborde costal izquierdo. No había dolor, hinchazón o eritema de las articulaciones.

La paciente fue internada en una clínica privada de la ciudad para ser estudiada.

DATOS DE LABORATORIO

Hematócrito 34 o/o, G.B. 2,800, SN 53 o/o, 43 o/o L. y 4 o/o M. Conteo de plaquetas 140 mil. Examen de orina normal, Urea 20 mg.o/o, Glucosa 110 mg.o/o, Bilirubina 0,5 mg.o/o y las proteínas 7.0 g.o/o. Conteo de reticulocitos 0.7 o/o. Una electroforesis del plasma mostró Albúmina 64 o/o, Globulina alfa 1 4 o/o, alfa 2 6 o/o, beta 9 o/o y

la Ganma 17 o/o; SGOT 65 U, LDH 819 U, CPK 5 U, Fosfatasa alcalina 5 U.

Una radiografía de tórax fue normal; una determinación de C3 fue de 55 mg. (normal de 100 á 200 mg.o/o). Una prueba de anticuerpos antinucleares fue reportada de la manera siguiente:

Polvillo de anticuerpos a título de 1:2048
 Anticuerpos periféricos a título de 1:256
 Anticuerpos homogéneos a títulos de 1:64
 Anticuerpos nucleolares a títulos de 1:8

El V.D.R.L. fue positivo, el FTA—ABS no reactivo, un test de Coombs directo fue positivo, un test de Coombs indirecto fue negativo; también fueron negativos una prueba para anticuerpos heterófilos, una prueba para anticuerpos fríos y dos pruebas buscando células L.E.; una prueba buscando antígenos febriles fue negativa. Un cultivo de garganta fue Negativo, cultivo de orina negativo, PPD negativo, un aspirado de médula ósea mostró que la celularidad era buena con una proporción normal entre elementos mieloides y eritroides, las reservas de Fe eran adecuadas con abundantes megacariocitos presentes.

EVOLUCION:

Una vez interna la paciente hacía fiebres diarias de hasta 40°C que eran controladas con antipiréticos.

Al 4to. día de su internamiento se le hizo un hemocultivo que resultó negativo. Se le repitió el hemograma con el siguiente resultado:

Hematócrito 27 o/o, Glóbulos blancos 1,700, 62 o/o SN, 11 o/o Bandas Neut. 23 o/o L y 4 o/o M. Conteo de plaquetas 115 mil. por mm.3.

Al 5to. día de su internamiento se decidió tratar la paciente con Prednisona 60 mg. diarios. Al 2do. día de tratamiento la paciente inició un comportamiento anormal por lo que los esteroides fueron suspendidos al 3er. día de iniciados, además de que no se observó mejoría alguna en los síntomas de la jovencita. Por el contrario la esplenomegalia aumentó.

Al 10mo. día de su internamiento se repitió el Hemocultivo el cual creció *Estafilococo coagulasa* positivo iniciándose terapia parenteral con meticilina. Sin embargo dos días más tarde la paciente cayó en coma hizo convulsiones generalizadas y falleció.

DISCUSION CLINICA

Dr. Julio M. Rodríguez Grullón,
 Profesor de Hematología y Pediatría, Escuela de Medicina Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU).

Es impresionante como una jovencita que inicia sus estudios de bachillerato hace una enfermedad que troncha su vida en menos de 6 semanas.

Por el modo abrupto de iniciarse la primera inclinación es el pensar que la niña tenía un cuadro infeccioso y el primer diagnóstico a pensar sería el de una Fiebre de Tifoidea. Su leucopenia, la bradicardia presente para el grado de fiebre y la forma de esta presentarse hacen este el primer diagnóstico a descartar en nuestro medio. Sin em-

bargo los antígenos febriles negativos cuando la paciente llevaba ya un mes enferma hacen este diagnóstico muy poco probable. Los cultivos repetidos de sangre antes de la terapia con Prednisona también a nuestro juicio descartan una septicemia como causa de las fiebres.

Bajo cualquiera de los diagnósticos posibles en este caso es muy difícil explicar la tos productiva de un esputo blanco. La radiografía de tórax era normal y la posibilidad de una tuberculosis miliar aunque no sería rara entre nosotros no parece probable en este caso.

Descartada la etiología infecciosa de la enfermedad el diagnóstico más lógico sería el pensar en una enfermedad sistémica que pudiera tener un origen súbito. El examen de médula ósea descarta una leucemia aguda y caemos entonces en la enfermedad del tejido conectivo que aparentemente más se ajusta a este caso que es el Lupus Eritematoso Sistémico.

Muchos signos hablan en favor de este diagnóstico; la erupción en la cara, el sexo de la paciente y la úlcera en el paladar son rasgos característicos de la enfermedad. La causa de la úlcera que se presenta en un 40 o/o de los casos de Lupus es oscura pero se le atribuye a la vasculitis que se presenta en estos casos.

Los datos de laboratorio vienen a confirmar lo que sugieren los signos físicos. Las anomalías hematológicas incluyen anemia hemolítica, un test de Coombs positivo y una elevación moderada de la LDH. La leucopenia con un diferencial normal es un hallazgo frecuente en pacientes con lupus, así como lo es la moderada trombocitopenia presente, la cual a veces puede ser la forma de presentarse la enfermedad; las pruebas serológicas revelaron una serie de resultados interesantes como fueron la hipocomplementemia y un VDRL falsamente positivo y los valores que creemos diagnósticos de la enfermedad en la investigación de anticuerpos antinucleares. El valor altísimo de 1:2000 para anticuerpos de polvillo es diagnóstico a nuestro juicio en este caso. Varios patrones existen en estas pruebas que indican anticuerpos contra diferentes componentes del núcleo; McDuffie¹ ha estudiado estos anticuerpos, de manera muy explícita (Tabla No. 1)

En esta niña el título más alto de anticuerpo fue del tipo de polvillo inmunofluorescente que tiende a estar correlacionado con uno de los antígenos nucleares extractables ya sea el RNP o el Sm que es un antígeno nuclear extractable resistente a la RNasa.

Anticuerpos a la RNP se encuentran en todos los pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo porque la presencia de este anticuerpo es uno de los requisitos para el diagnóstico de la enfermedad según lo ha establecido Sharp.² Sin embargo una gran cantidad de pacientes con Lupus Sistémico típico también tienen este anticuerpo el cual raras veces se encuentra en personas normales o en pacientes con otras enfermedades, así que estas dos enfermedades producen la mayoría de los títulos altos de los anticuerpos en polvillo. Hay quienes creen que es difícil separar la enfermedad mixta del tejido conectivo del espectro que puede producir el Lupus Sistémico.

El anticuerpo homogéneo que también estaba presente en este caso es común en pacientes con Lupus Sistémico pero no es muy específico encontrándose elevado también en pacientes con Hepatitis Crónica Activa, Escleroder-

TABLA No.1

ANTICUERPO CONTRA	PATRON INMUNOFLUO- RESCENTE	SENSITIVIDAD PORCENTAJE	ESPECIFICIDAD PORCENTAJE
DNP	Homogéneo	98 SLE	15 á 50 en enfermeda- des del tejido conecti- vo y CAH.
sDNA	Festoneado o de periferia	90 SLE	20 á 60 en otras enf. de tej. conectivo y CAH.
dDNA	Festoneado o de periferia	40 á 60 SLE	1 en normales y de 3 á 9 en RA.
RNP	Polvillo	100 MCTD	1 en normales y 50 en SLE.
Sm	Polvillo	30 SLE	1 en normales y otras enfermedades.
Nucleolo	Nucleolar	20 PSS	5 en normales y otras enfermedades.

CODIGO PARA ABREVIATURAS:

SLE. Lupus Eritematoso Sistémico
 RA. Artritis Reumatoide
 PSS. Esclerosis sistémica progresiva
 MCTD. Enf. Mixta del tejido conectivo
 CAH. Hepatitis crónica activa

DNP. Deoxiribonucleoproteína
 sDNA. DNA simple
 dDNA. DNA doble
 RNP. Ribonucleoproteína
 ENA. Antígeno nuclear extractable.

ma, Polimiosistis, Artritis Reumatoide y otras enfermedades del tejido conectivo.

El patrón de anticuerpos periféricos está asociado con anticuerpos contra el DNA simple, o sea, el DNA desnaturizado con mayor frecuencia. Sin embargo son anticuerpos con poca especificidad y pueden observarse también contra el DNA doble o nativo. Son anticuerpos muy específicos para Lupus Sistémico y se ven raras veces en personas normales o pacientes con otras enfermedades del tejido conectivo. Así que los anticuerpos periféricos indican la presencia de anticuerpos tanto contra el DNA simple o desnaturizado como contra el DNA doble o nativo.

Así que los resultados de los antígenos nucleares junto con el cuadro clínico me hacen pensar que esta niña padece de un Lupus Eritematoso Sistémico o de un desorden muy parecido.

Yo le atribuyo el soplo ligero a su anemia y este soplo que no cambió en el curso de su enfermedad no me parece indicador de patología cardíaca tal como una endocarditis.

La otra patología que podría pensarse en este caso es la de un linfoma por las ligeras adenopatías que presentaba la paciente. Sin embargo nosotros creemos estas adenopatías se deben al Lupus que también puede producirlas.

Un linfoma nos parece produciría adenopatías más grandes.

Pregunta un estudiante: Dr. Rodríguez, que nos dice usted sobre las dos pruebas negativas para células LE en esta niña que usted dice tiene Lupus.

— Dr. Rodríguez: Solamente de 50 á 75 o/o de los pacientes con Lupus tendrán una prueba de células LE positiva. Si la prueba se repite varias veces durante el curso de la enfermedad uno podría encontrar un porcentaje mayor. En esta niña el hallazgo de dos pruebas negativas para células LE no debe hacernos cambiar de opinión sobre el diagnóstico.

— Un estudiante: Dr. Rodríguez, podría usted ampliar algo más sus comentarios sobre la prueba de células LE así como de los antígenos nucleares.

— Dr. Rodríguez: Para que una prueba de células LE sea positiva se requiere la presencia de substrato nuclear, el factor que induce a la formación de esta célula, posiblemente una IgG dirigida contra la histona del DNA, los factores del complemento y fagocitos activos. De la manera convencional como se hace la prueba la sangre periférica del paciente es la única fuente para estos 4 ingredientes. Sin embargo raras veces esta sangre será una fuente adecuada de ellos; se puede combinar sangre de personas sanas, con la sangre del paciente para corregir posibles deficiencias de substrato nuclear factores del complemento o fagocitos sanos.

Por otra parte el título de 1:256 para los anticuerpos

periféricos es muy sugerente de Lupus Eritematoso Sistémico activo en este caso.

— Un estudiante: Dr. Rodríguez, que nos puede usted decir de la fiebre tan alta de esta niña, no podría esta fiebre también deberse a una sepsis.

— Dr. Rodríguez: Ciertamente, esta fiebre puede deberse al Lupus como a cualquier tipo de infección, por eso dijimos que inicialmente pensamos en una posible infección en la paciente. Sin embargo los cultivos negativos previos a la terapia con Prednisona y otras características del cuadro nos hicieron variar de opinión. Deben hacerse todos los esfuerzos por encontrar una infección en pacientes con Lupus cuando el cuadro es febril como el de esta niña.

REPORTE ANATOMOPATOLOGICO

Dr. Michel Kourie

Patólogo del Hospital Dr. Salvador B. Gautier

Profesor de Patología, Escuela de Medicina

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU)

El examen postmortem reveló linfadenitis necrotizante con infartos segmentales y la presencia de hiperplasia linfoide prominente. Se encontraron depositos extracelulares de hematoxilina en focos necróticos en el intersticio y alrededor de los senos ganglionares. Los cambios son característicos de adenitis lupica aguda la cual se reporta ocurre de un 30 á 60 o/o de los casos.

En una serie de 520 casos adenopatía cervical fue la primera manifestación en 2 o/o de los casos y una adenopatía generalizada estaba presente al tiempo del diagnóstico en 2 o/o de los casos.³

El examen de las visceras como corazón, hígado, cerebro y otras reveló numerosos infartos sépticos debido a una septicemia estafilocosa.

El pulmón presentaba bronconeumonía estafilocócica hemorrágica.

El examen microscópico de los riñones y el bazo reveló otros hallazgos que evidenciaban la presencia de lesiones lúpicas. En el glomerulo se encontraron capilares con lesiones en "asa de alambre" y había esclerosis periarteriolar con fibrosis concéntrica alrededor de los vasos de los folículos esplénicos.

Un estudiante: Dr. Kourie, usted cree que la infección se debió a la terapia con esteroides.

— Dr Kourie: Es difícil decir con certeza. Ciertamente la paciente no presentó hallazgos de infecciones anteriores a esa terapia. Ahora los hallazgos clínicos ocurrieron 2 días después de terminado el tratamiento y no podemos descartar que se iniciara durante esa terapia.

— Un estudiante: Dr. Kourie, estaban las válvulas cardíacas normales.

— Dr. Kourie: Sí, además no había evidencia de endocarditis.

DIAGNOSTICO ANATOMOPATOLOGICO:

Lupus Eritematoso Sistémico.

Infartos sépticos diseminados por Septicemia Estafilocócica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— McDuffie FC, Bunch TW: Immunologic tests in the diagnosis of rheumatic diseases. Bull Rheum Dis 27:900—905, 1976.
- 2.— Sharp GC: Mixed connective tissue disease: current concepts. Arthritis Rhum 20: Suppl: S181—S185, 1977.
- 3.— Dubois EL, Tuffanelli DL: Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: computer analysis of 520 cases. JAMA 190: 104—111, 1964.