

MEDICINA ANATOMOCLINICA

REUNION ANATOMOCLINICA No. 692, Centro Antonio Facio

Hospital San Juan de Dios, 20 de febrero de 1965.

Relator: DR. JORGE ELIZONDO CERDAS.

Patólogo: DR. JORGE PIZA.

Resumen de la historia clínica: M.B. A., historia No. 124.660, Hospital San Juan de Dios. Mujer de 19 años, procedente de La Fortuna de San Carlos, quien ingresó por primera vez el 17 de abril de 1964, por cefalea, fiebre y dolor en región lumbar. Su enfermedad se había iniciado bruscamente un mes antes cuando tuvo cefalea intensa, náusea, mareo y polidipsia; poco después notó palidez y debilidad muscular. Permaneció en cama durante ocho días, al cabo de los cuales tuvo edema de miembros inferiores, el cual se siguió presentando hasta su ingreso; también este día notó la orina de color rojo, en cantidad normal y tuvo una epistaxis de unos 100 mls., la cual se repitió al día siguiente. Seis días antes de su ingreso tuvo dolor en región lumbar izquierda y tos seca, en accesos, que aumentaba el dolor. El día de su ingreso tuvo este dolor muy intenso, fiebre y cefalea. Había perdido desde el principio de su enfermedad aproximadamente 15 libras de peso.

La paciente había sido previamente sana, excepto por las enfermedades propias de la infancia. Había tenido epistaxis ocasionales, una de ellas severa, 5 años antes, que requirió atención médica. No había tenido ictericia. La historia familiar no reveló ningún dato relacionado a su enfermedad.

En la exploración física, tenía temperatura de 39.6°C., pulso de 110 p', P.A. 110/70 mmHg. y peso de 101 lbs. Se trataba de una mujer joven, bien nutrida, muy pálida con ictericia conjuntival ligera. En la región precordial se escuchó un soplo sistólico de eyección, plurifocal, grado II. El borde inferior del hígado se palpó a 3 cms. del reborde costal, en la línea medio clavicular, liso y algo aumentado de consistencia; el bazo estaba muy aumentado de tamaño, con el borde inferior a nivel del ombligo, firme y doloroso. Había ligero edema de extremidades inferiores.

Tenía un hematocrito de 15%, hemoglobina de 4.1 gms%, leucocitos 10.950/mm³, con 19% de linfocitos y 81% de neutrófilos, de los cuales 73% eran segmentados y 8% en banda. En el frotis había anisocitosis, policromatofilia

e hipocromia. Las plaquetas eran 104.800/mm³ y los reticulocitos 4%. El tiempo de sangrado fue de 1 minuto 5 segundos, el tiempo de coagulación 7 minutos 15 segundos, el tiempo de protrombina de 40%. Eritrosedimentación (corregida para cifra de hematocrito) de 18 mms/hora. La bilirrubina total fue de 2,75 mgs.% con 1 mg. de directa y 1,75 mgs. de indirecta. Reacción de Hanger positiva (++++), reacción del timol negativa, colesterol de 171 mgs%, transaminasa glutámico pirúvica de 30 Unidades/ml. Proteínas séricas 5.0 gms%, con 3.1 gms. de albúmina y 1,9 gms. de globulinas. En las heces había huevos de *T. trichiura*. En la orina había trazas de albúmina, gran cantidad de leucocitos y un eritrocito por campo de 450x. Un frotis y gota gruesa fueron negativos para hematozoarios. Dos hemocultivos fueron negativos. Células L. E. negativas. Proteína C reactiva positiva (+). Antistreptolisina 50 unidades Todd. Aglutinaciones para bacilo de Eberth y paratíficos negativas. V.D.R.L. negativo.

El cuadro febril cedió espontáneamente, en forma progresiva, durante los siete primeros días de su estancia; dos días después de su ingreso tuvo una epistaxis severa, que requirió transfusión de 500 mls. de sangre. Siete días después de su ingreso tenía un Hto de 20% hemoglobina de 6.2 gms%, reticulocitos 4.4%, 50.000 plaquetas/mm³ y 1.600 leucocitos/mm³. En la cuenta diferencial se encontraron 3% de eosinófilos, 61% neutrófilos segmentados, 34% linfocitos, 2% monocitos y 1 eritroblasto por cada 100 leucocitos, con anisopoikilocitosis de los glóbulos rojos. La reacción de Coombs directa e indirecta fueron negativas. La investigación par células falciformes fue negativa, lo mismo que la prueba de Ham y la de Donath Landsteiner. La prueba de fragilidad globular dio una resistencia mínima de 0,44 y máximo de 0,30. Un estudio electroforético de hemoglobina demostró la existencia únicamente de hemoglobina A. La excreción de bilirrubinógeno fecal fue de 116.9 mgs./24 hrs. y el bilirrubinógeno urinario fue de menos de 0,9 mgs%, con un volumen urinario de 830 mls/24hrs. Un urocultivo produjo 25.000 colonias/ml., de *Staphilococcus albus* y *Klebsiella sp.* La albuminuria en 24 hrs. era de 1,4 gms. La tuberculina fue negativa.

Durante el mes de mayo la paciente permaneció clínicamente igual; en una radiografía de tórax se demostró una ligera cardiomegalia; un pielograma intravenoso fue normal; una serie gastroduodenal mostró desplazamiento del estómago debido a la esplenomegalia. Dos determinaciones de fosfatasa alcalina dieron cifras de 11.18 y de 5.5 Unidades; el tiempo de protrombina fue de 65% y la bilirrubina total de 1,8 mgs%.

El 3 de junio, se practicó una biopsia de hígado, que produjo tres fragmentos de 2 mms. c/u, los cuales fueron diagnosticados como hígado sin lesiones. El 11 de junio se hizo un estudio de médula ósea, que mostró celularidad aumentada (++), relación E:L=1:3.3. Cuenta diferencial: normoblastos 23%, granulocitos jóvenes 25%, granulocitos adultos 20%, linfocitos 21%, eosinófilos 10%, células plasmáticas 1%. Se observaron 3% de células reticulares, 1% de blastos y hemosiderina (++). El 12 de junio tuvo una hematemesis, que provocó un descenso del hematocrito de 36 a 26%. El 23 de junio se demuestra la existencia de várices esofágicas en un esofagograma.

En estas condiciones, se decidió practicar una laparotomía exploradora, con el objeto de investigar la posibilidad de un linfoma abdominal, para determinar la causa de la esplenomegalia y si estaba indicado, practicar una esplenectomía. Sin embargo, la paciente rehusó la operación y pidió su salida el día 30 de junio. Durante este período, la hemoglobina osciló entre 4.1 y 10.2 gms%, el hematocrito entre 15 y 36%, reticulocitos entre 1,8 y 4,4%, plaquetas de 50.400 a 226.000/mm³ y leucocitos de 1.600 10.950/mm³. A su salida, tenía colesterol

de 240 mgs%, Hanger positivo (+++), timol positivo (++), bilirrubina total 1,7 mgs%, transaminasa glutámico pirúvica de 20 U./ml. y fosfatasa alcalina de 12.0 Unidades.

La paciente ingresó de nuevo al día siguiente de su salida, por hematemesis severa, acompañada de dolor epigástrico; tenía un hematocrito de 14%, 6750 leucocitos/mm³, con 1 eritroblasto por cada 100 leucocitos. Las proteínas del suero eran 5.2 gms% con 3.2 gms. de albúmina y 2.0 gms. de globulinas. El tiempo de protrombina era de 40%. Después de una transfusión de 1.000 mls. de sangre, el hematocrito subió a 19% con 6.6 gms% de hemoglobina, 5.2% de reticulocitos y 111.720 plaquetas/mm³. Tenía una retención de 26% de bromosulfaleína a los 30 minutos, colesterol de 285 mgs%, 131 mgs% de ésteres. El 10 de julio se repitió la hematemesis y requirió una transfusión de 500 cc. Posteriormente tuvo varias determinaciones de sangre oculta en heces positivas.

El 1º de agosto, una esplenoportografía mostró esplenomegalia importante, con la vena esplénica tortuosa, con la columna de material opaco interrumpida en el tercio medio y las colaterales dilatadas y llenas. (Fig. 1) Estos hallazgos fueron interpretados como sugestivos de trombosis de la vena porta, aunque también se interpretó como técnicamente defectuosa. Posteriormente a la misma, la paciente tuvo dolor en hipocondrio izquierdo, irradiado al hombro del mismo lado, lo cual se interpretó como producido por un hematoma subcapsular. En una consulta a cirugía, se encontró que era un caso inadecuado para anastomosis esplenorenal, por el tiempo de protrombina bajo, la retención de bromosulfaleína y la hipoalbuminemia. Posteriormente, al repetir estos exámenes dieron 70% de tiempo de protrombina, proteínas séricas de 6.4 gms%, con 4.0 gms. de albúmina y 2,4 gms. de globulinas y un hematocrito de 32%; la retención de bromosulfaleína fue 35% en 30 min. Al final del mes de agosto, se pensó en la posibilidad de realizar un trasplante del bazo a la pleura izquierda, pero a principios de setiembre la paciente se deterioró progresivamente, aumentando la ictericia (bilirrubina total de 4,5) y apareciendo signos de ascitis libre. Tenía transaminasa glutámico exalacética de 192 U/ml. glutámico pirúvica de 370 U/ml y fosfatasa alcalina de 8,5 U. Posteriormente se palpó el borde hepático moderadamente descendido y duro. El 20 de setiembre tuvo una hematemesis severa; se le transfundieron 1.000 mls. de sangre y 500 mls. de plasma; se trató de colocar una sonda de Sangstaken Blake Moore, pero no fue posible. La paciente entró en estado de coma y continuó sangrando hasta su muerte el día 24 de setiembre.

COMENTARIO:

Esta mujer joven que me toca discutir en esta sesión, a los 19 años de edad la afectó una enfermedad que le condicionó la muerte en un período de 6 meses.

Sin sufrir de ninguna enfermedad previa, en forma brusca, estando antes en condiciones aparentemente buenas de salud, desencadena un proceso que la postra en cama, con cansancio, cefalea y palidez intensa a su juicio, síntomas estos de anemia aguda. Aunque la paciente no notara la existencia de melena, por la evolución posterior es de suponer que fuera anemia por sangrado digestivo alto; parece corroborar lo anterior el encontrar anemia, con CMHC baja y reticulocitosis por respuesta medular al grado severo de anemia. Asociado con este cuadro la paciente experimenta dolor en hemiabdomen izquierdo, intenso, persistente que se asocia con fiebre y edema en miembros inferiores. El dolor, sin embargo, no

adquiere la modalidad del dolor ulceroso y al explorar a la enferma se encuentra con esplenomegalia grado III y un lóbulo izquierdo del hígado duro; estos hechos, asociados al cuadro doloroso febril, hacen suponer una distensión brusca de la cápsula esplénica, congestiva, antes del sangrado; o bien la presencia de un fenómeno trombótico en la esplénica que condicionara hipertensión del sistema portal y sangrado por várices esofágicas. Los exámenes van aportando datos útiles para la elaboración diagnóstica posterior; se encuentran en el hemograma, signos sugerentes de hiperesplenismo, que parecen confirmarse al encontrar una médula ósea hiperplástica; este dato me permite sugerir que el crecimiento del bazo no fue agudo, si no más bien suponer que, aunque la paciente no lo hubiera notado, existiera con antelación de meses crecimiento de esta víscera; de otra forma sería difícil explicar alteraciones hematológicas por esplenomegalia hiperfuncionante.

Desde otro ángulo clínico, los exámenes de gabinete confirman la esplenomegalia, excluyen lesión ulcerosa gastro-duodenal y demuestran la existencia de várices en el tercio inferior del esófago. Se ha logrado diagnosticar un síndrome de hipertensión portal, y la clínica ha permitido sospechar una trombosis esplénica. Para confirmar lo anterior se logra disponer de una esplenoportografía que es fuertemente sugestiva de oclusión de la vena esplénica después de la salida de la vena gástrica izquierda.

Mencionamos que hay elementos de juicio para suponer que la hipertensión portal era antigua, a esto el examen físico aporta la presencia repetida de un lóbulo izquierdo del hígado duro, unas pruebas funcionales hepáticas anormales y la evolución posterior de hematemesis repetidas, ictericia, ascitis, y coma hepático obligan a sustentar que existía insuficiencia hepática. Se hace indispensable enunciar el diagnóstico de cirrosis, que por los caracteres clínicos debe ser de la variedad post-necrótica. Al tratar de confirmar el diagnóstico de cirrosis, con punción biopsia de hígado, nos encontramos con el obstáculo de una muestra de hígado normal, que a pesar de la duda que impone, no invalida el diagnóstico de cirrosis ya que bien pudo haberse tomado una muestra de una porción normal de hígado.

La enferma, como se observa en cirrosis y no en hipertensión portal extrahepática, a consecuencia de los sangrados repetidos deteriora su condición general y cae en coma, que por el cuadro de conjunto debe catalogarse como coma hepático, y hace por último un episodio bronconeumónico terminal.

El diagnóstico planteable en forma directa en este caso es:

- 1) Síndrome de hipertensión portal mixto intra y extrahepático.
- 2) Cirrosis post-necrótica con insuficiencia hepática severa evolutiva, con hipertensión portal.
- 3) Trombosis de la vena esplénica inmediatamente después de la salida de la vena gástrica izquierda.
- 4) Várices esófago-gástricas, sangrantes, con anemia aguda.
- 5) Hiperesplenismo secundario.
- 6) Coma hepático.
- 7) Bronconeumonía terminal.

Los hechos atípicos del caso son la ausencia de antecedentes de hepatitis o alcoholismo, la presencia de globulinas plasmáticas bajas, la biopsia de hígado

normal y la evolución febril así como la presencia de este cuadro grave en una mujer joven en magníficas condiciones previas.

HALLAZGOS DE AUTOPSIA: (Autopsia No. 19797, H.S.J.D.).

El cadáver correspondía a una mujer joven, con palidez muy intensa de la piel; se encontró una cantidad moderada de líquido amarillo transparente en ambas cavidades pleurales y en el pericardio y unos tres litros en la cavidad peritoneal. El corazón mostró moderado engrosamiento de la pared ventricular izquierda (12 mms. de espesor) y algunas zonas de hemorragia subendocárdica. Se encontraron venas submucosas dilatadas en el tercio inferior del esófago, pero no pudo identificarse el sitio del sangrado; en el estómago, en el intestino delgado y en el colon había gran cantidad de sangre, con aspecto de melena en el último.

El hígado pesó 1450 gms., la superficie exterior y la de corte mostraron nódulos pequeños, aproximadamente de un milímetro, uniformes; este aspecto era más acentuado en el lóbulo izquierdo, en cuya cara inferior había dos zonas de cicatrización. En una zona del lóbulo derecho el parénquima hepático era de aspecto normal. (Fig. 2) La vesícula contenía múltiples cálculos pequeños, facetados, de color casi negro, pero sus paredes no estaban engrosadas; el colédoco se encontró permeable. Microscópicamente en el hígado hay zonas que muestran fibrosis muy severa alrededor de los espacios porta, con abundante tejido conjuntivo denso y algunas trabéculas delgadas que penetran a la periferia de los lobulillos. (Fig. 3) Dentro de dichos espacios hay abundante infiltrado inflamatorio, con predominio de linfocitos, pero también se identifican abundantes leucocitos polinucleares. Los conductos biliares más gruesos no se ven dilatados y no contienen material en la luz, pero alrededor de ellos hay abundante proliferación de conductillos, algunos de ellos de diámetro considerable y con tapones de bilirrubina en su luz. (Fig. 4) También dentro de estas bandas fibrosas se encuentra gran cantidad de vasos sanguíneos de paredes delgadas, muy dilatados y congestivos. En algunas de las muestras, esta imagen no llega a unir unos espacios porta a los vecinos, pero en otras hay formación de nódulos de regeneración, pequeños, rodeados por las bandas descritas anteriormente; también se encuentran algunos sitios con evidencia de colapso del parénquima, pero éstos son escasos y de poca magnitud.

La vena porta y la esplénica se encontraron permeables en todo su trayecto, con moderado engrosamiento de la pared. El bazo pesó 550 gms. era muy grande, tenía la cápsula delgada, con el parénquima de color rojo oscuro y de aspecto granular, en el cual no se podían reconocer los folículos linfoides ni las trabéculas. Histológicamente tiene una gran hiperplasia de la pulpa roja, en la cual los senos están dilatados y llenos de sangre. En los cordones de Bilroth hay proliferación de células retículo endoteliales, cuyo núcleo es grande, claro con nucleolo prominente y con el citoplasma moderadamente basófilo; también hay en esta zona pequeños focos de tejido mieloide, en el cual se pueden reconocer abundantes normoblastos, algunos megacariocitos y algunas células semejantes a mielocitos. (Fig. 6) Los folículos linfoides son de tamaño normal y tienen el centro germinal muy activo (grande y con figuras de mitosis frecuentes).

También se encontró proliferación de un tejido similar al del bazo en los senos de los ganglios linfáticos. La médula ósea tiene una franca hiperplasia, con la totalidad de los espacios medulares ocupados por tejido hematopoyético, en el cual las células reticulares son numerosas y tienen caracteres similares a las

que se encuentran en el bazo. (Fig. 5) Hay numerosos megacariocitos de aspecto normal y las células de la serie mieloide y eritroide son también de aspecto normal.

En el pulmón se encontraron pequeños focos de tejido mieloide, con megacariocitos. (Fig. 7)

Al revisar la biopsia de hígado, practicada casi dos meses antes de la muerte, se logra localizar, a pesar de lo escaso del material, un espacio porta (o al menos parte de él), que está aumentado de tamaño, tiene edema importante, infiltrado polinuclear y paroliferación de pseudo conductillos biliares. Las células vecinas tienen signos de regeneración y el resto del parénquima es de aspecto normal.

COMENTARIO POST-AUTOPSIA (Drs. Piza y Elizondo)

Este caso ofrece grandes dificultades de análisis en la correlación clínico-patológica, pues tanto desde uno como desde el otro punto de vista tiene datos que sugieren la evolución simultánea de un proceso hematológico y una enfermedad hepática. El primero es evidente por la anemia persistente, no siempre relacionada con un sangrado suficiente para explicar la magnitud de la misma, frecuentemente asociada con leucopenia y trombocitopenia y en dos ocasiones con normoblastos en pequeña cantidad en la sangre periférica. Nunca fue posible demostrar la existencia de hemolisis.

El hallazgo de una proliferación de células reticuloendoteliales primitivas, con zonas de diferenciación a tejido mieloide, tanto en el bazo como en los ganglios linfáticos, médula ósea y hasta en el pulmón, obligan a considerar el diagnóstico de un síndrome mieloproliferativo, específicamente una metaplasia mieloide agnogénica. (1)

Por otro lado, siempre tuvo ictericia moderada, en ausencia de evidencia clara de hemolisis, a expensas principalmente de bilirrubina directa, pruebas de floculación positivas, hipoalbuminemia, hipoprotrombinemia y elevación de fosfatasa alcalina; estos datos son compatibles con el hallazgo anatómico de una colangiitis crónica, en la biopsia hepática. Durante el último mes de su vida, tiene una reactivación del proceso inflamatorio del hígado, evidente por la elevación de transaminasas, aparición de ascitis, pruebas de floculación fuertemente positivas, cifras altas de fosfatasa alcalina y retención de bromosulfaleína. En la autopsia, la colangitis anteriormente presente se encuentra mucho más activa y aparece una fibrosis portal severa, con formación de nódulos en algunos sitios del parénquima.

También la evidencia clínica de hipertensión portal importante puede basarse en el hallazgo anatómico de daño a los espacios porta, aun antes de existir fibrosis hepática. (2)

La dificultad fundamental consiste en la posible relación que existe entre las alteraciones hepáticas y los hallazgos del sistema hematopoyético. En las enfermedades hepáticas, específicamente en la cirrosis hepática, se ha demostrado la existencia de un acortamiento en la supervivencia de los eritrocitos (3) y en algunas ocasiones se ha reportado la existencia de focos de tejido mieloide en la esplenomegalia congestiva. (4) Estos hallazgos, además, han sido más frecuentes y severos en las mujeres jóvenes, (5) como es nuestro caso. Sin embargo, el grado de proliferación de células reticuloendoteliales primitivas y el hallazgo de tejido mieloide hasta en las paredes de los alveolos pulmonares hacen esta posibilidad muy remota. Al revés, se ha reportado una frecuencia mayor de cálculos

biliares pigmentarios en las enfermedades hemolizantes, (6) con eventual emigración a través del colédoco y producción de una cirrosis biliar (7), pero el colédoco de esta paciente era normal, a pesar de que sí había cálculos en la vesícula biliar. El daño hepático que se ha reportado en la anemia es de tipo diferente al que existe en este caso. (8) Shaldon y Sherlock (2) han demostrado que la hipertensión portal que se produce en los síndromes mieloproliferativos es debida a la infiltración de los espacios porta y no a una hipertensión de tipo anterógrado.

Por las razones anteriores, creemos que la probabilidad más lógica en este caso es que se trata de dos enfermedades independientes, que han evolucionado simultáneamente, aunque es evidente que cada una ha tendido a aumentar las manifestaciones de la otra.

Diagnóstico: Colangitis crónica, con fibrosis portal e hipertensión portal. Várices esofágicas sangrantes. Síndrome mieloproliferativo, tipo metaplasia mieloide agnógena.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—DAMESHEK, W. Y GUNZ, F.: Leukemia. Grunne & Stratton, N. Y., 1958. Pág. 262-297.
- 2.—SHALDON S., SHERLOCK S.: Portal Hypertension in the Myeloproliferative Syndrome and the Reticulosis. *Am P. Med.* 32:758, 1962.
- 3.—HYMAN, G. A. Y SOUTHWORTH, H.: Hemolytic Anemia Associated with Liver Disease. *Am. J. Med. Sci.* 221:448, 1951.
- 4.—MOSCHCOWITZ, E.: The Pathogenesis of Splenomegaly in Hypertension of the Portal Circulation; "Congestive Splenomegaly". *Medicine* 27:187, 1948.
- 5.—JONES, W. A. Y CATLEMAN, B.: Liver Disease in Young Women with Hypergammaglobulinaemia. *Am. J. Path.* 40: 315, 1962.
- 6.—WEENS, S.: Cholelithiasis in Sickle Cell Anemia. *Ann. Int. Med.* 22:182, 1945.
- 7.—MOSCHCOWITZ, E.: Morphology and Pathogenesis of Biliary Cirrhosis. *A. M. A. Arch. Path.* 54:259, 1952.
- 8.—MOSCHCOWITZ E.: Pathogenesis of Cirrhosis of the Liver Occurring in Patients with Diffuse Toxice Goiter. *Arch. Int. Med.* 78:497, 1946.

Fig. 1.—Esplenoportografía, que muestra detención del medio de contraste en la parte media de la vena esplénica.

Fig. 2.—Aspecto macroscópico del hígado, con numerosas zonas deprimidas y formación de algunos nódulos. Nótese la zona respetada cerca de la cara anterior.

Fig. 3.—Espacio porta, con abundante infiltrado inflamatorio y formación de bandas, que les da aspecto estrellado (HE - 100 X).

Fig. 4.—La zona periférica de los espacios porta presenta abundante infiltrado mononuclear, algunos polinucleares y gran proliferación de pseudoconductillos biliares, con tapones de bilirrubina.

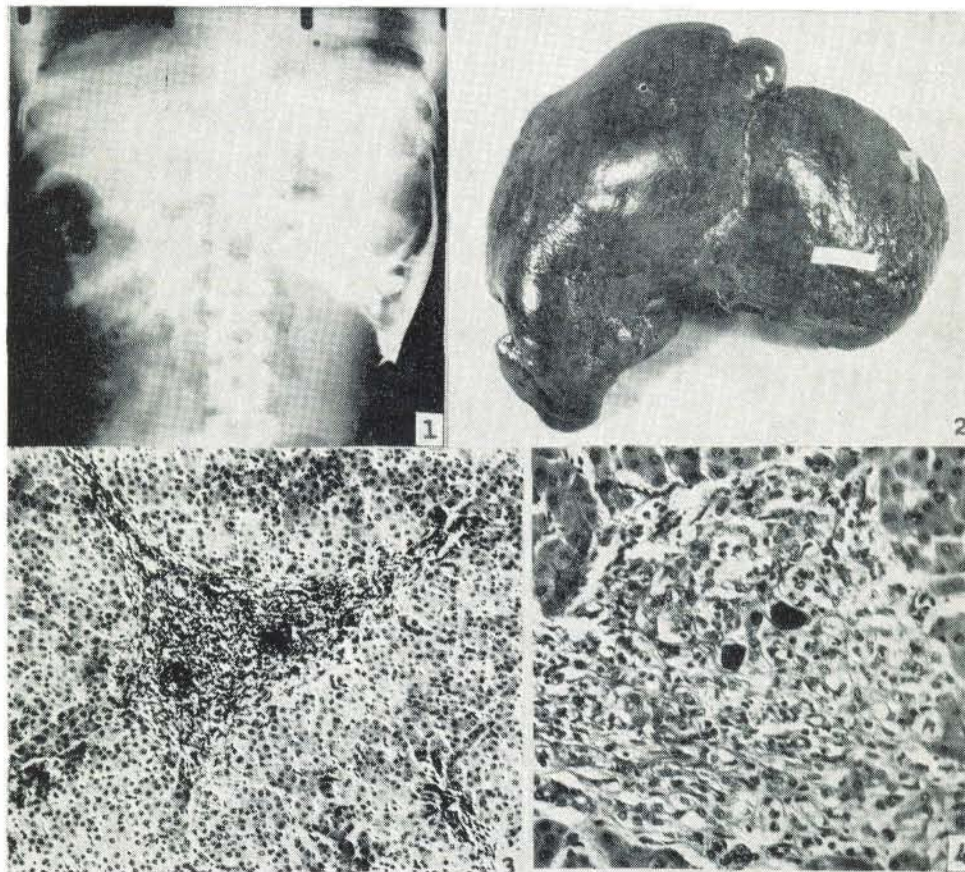


Fig. 5.—Médula ósea, con proliferación de células reticulares, algunas binucleadas y con irregularidades nucleares.

Fig. 6.—Zona del bazo, con proliferación de células similares a las de la médula y presencia de tejido mieloide.

Fig. 7.—Foco de hematopoyesis pulmonar, con una célula similar a un megacariocito.

