

Caso 6 - Mujer de 70 Años, Hipertensa y Diabética, con Infiltrado Intersticial y Alveolar Pulmonar Bilateral, Tos Seca, Disnea, Inapetencia y Sin Fiebre

Augusto Celso de Araújo Júnior, Reno Holanda Furtado, Jussara Bianchi Castelli

Instituto do Coração (InCor) HC-FMUSP, São Paulo, SP - Brasil

Mujer de 70 años de edad, hipertensa, diabética, procuró atención médica por tos seca, disnea, inapetencia y desánimo.

La paciente sabía que era portadora de hipertensión arterial desde la edad de 37 años, de diabetes mellitus desde los 56 años y de hipertrigliceridemia.

En la primer atención en el Hospital (junio/92), entonces con 56 años de edad, se quejó de palpitations taquicárdicas con duración de 20 minutos, sin síncope. Hacía uso de 75 mg de captopril, 50 mg de clortalidona, 600 mg de quinidina y 0,25 mg de digoxina.

El examen físico reveló peso de 54 kg, altura de 1,49 m, presión arterial de 170/110 mmHg. En el examen físico, fue identificado soplo sistólico +/4+ en área mitral. Lo restante del examen físico no reveló alteraciones. El electrocardiograma (junio/92) mostró ritmo sinusal, sobrecarga ventricular izquierda, infradesnivel de ST en V₅ y V₆ y presencia de onda U (Figura 1).

La radiografía de tórax (junio/92) reveló aumento +/4+ del área cardíaca. La evaluación de laboratorio (junio/92) presentó: creatinina de 0,8 mg/dL, sodio de 143 mEq/L, potasio de 3 mEq/L, glicemia de 178 mg/dL, colesterol total de 203 mg/dL y triglicéridos 536 de mg/dL. Fueron prescritos 25 mg de hidroclorotiazida, 20 mg de enalapril, 25 mg de espironolactona y 240 mg de verapamil diarios.

El ecocardiograma (ago/92) mostró hipertrofia concéntrica discreta (Tabla 1). Evaluación de laboratorio en la evolución (1995) reveló glicemia de 145 mg/dl, colesterol de 253 mg/dl, HDL de 28 mg/dl y triglicéridos de 702 mg/dl. Fueron introducidos 5 mg de glibenclámda, 400 mg de bezafibrato y 20 mg de sinvastatina.

Palabras clave

Bronquiolite Obliterante, neoplasias pulmonares, metástase neoplásica, pneumonia por pneumocystis.

Editor de la Sección: Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

Editores Asociados: Desidério Favarato (dclfavarato@incor.usp.br)

Vera Demarchi Aiello (anpvera@incor.usp.br)

Correspondencia: Vera D. Aiello •

InCor – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 05403-000 – São Paulo, SP
E-mail: anpvera@incor.usp.br

En la evolución, los registros de presión arterial obtenidos en las consultas revelaban presión arterial elevada a pesar de la prescripción de alfa metildopa, hidralazina, clonidina y anlodipino. La diabetes se mantuvo también sin control y fue aumentada la dosis de glibenclámda a 10 mg, siendo, posteriormente, introducida la insulina NPH. Según la propia paciente, era difícil seguir la prescripción medicamentosa.

La cámara gamma renal dinámica (DTPA) (2001) fue normal. El electrocardiograma dinámico (Holter de 24 h, en 2001) mostró 100 extrasístoles atriales aisladas y 4 taquicardias atriales de corta duración, con máximo de tres latidos. El ecocardiograma (2002) no reveló informaciones adicionales en la evolución (Tabla 1). En ese período, la paciente permaneció asintomática.

A un mes de la internación, la paciente comenzó a presentar tos seca y disnea, inapetencia y desánimo. Negó fiebre y procuró nuevamente atención médica en el Hospital.

El examen físico (27/oct/2005) reveló frecuencia respiratoria de 28 respiraciones por minuto, pulso de 90 latidos por minuto, presión arterial de 120 / 80 mmHg. El examen de los pulmones presentó estertores de bases pulmonares. El examen del corazón fue considerado normal y el del abdomen no reveló alteraciones. Había edema del miembro superior derecho con disminución de pulso radial derecho.

El electrocardiograma (27/oct/2005) reveló ritmo sinusal, frecuencia de 88 latidos por minuto y alteraciones discretas de la repolarización ventricular (Figura 2). La radiografía de tórax presentó infiltrados intersticial y alveolar bilateralmente, sugestivos de neumonía.

La evaluación de laboratorio mostró tasas de: hemoglobina, 14,1 g/dl; hematocrito, 43,0%; leucocitos, 11.100/mm³ (neutrófilos 77,0%, eosinófilos 0,0%, linfocitos 13,0%, monocitos 10,0%); plaquetas, 183.000/mm³; urea, 55 mg/dl; creatinina, 0,7 mg/dL; potasio, 4,1 mEq/L; sodio, 144 mEq/L; glucosa, 187 mg/dL; INR 1,2; y TTPa (relación paciente/control) 1. La saturación sanguínea de oxígeno en aire ambiente era 80,0%.

El ecocardiograma reveló hipertrofia acentuada de ventrículo izquierdo, con función sistólica normal e insuficiencia tricúspide moderada (Tabla 1).

Fueron administradas ceftriaxona 2 g y claritomicina 1 g diarios. No hubo mejora del cuadro respiratorio y los antibióticos fueron sustituidos por 12 g de piperacilina, 1,5 g de tazobactama e inhibidor de complemento drotrecogina alfa activada (Xigrisâ).

Hubo empeoramiento progresivo del cuadro con broncoespasmos intensos e insuficiencia respiratoria llevando a la intubación traqueal para soporte respiratorio. Siguió inestabilidad hemodinámica, hipotensión y parada

cardiorrespiratoria en actividad eléctrica sin pulso después de 12 días de hospitalización.

Aspectos clínicos:

Este trabajo presenta el caso de una paciente del sexo femenino, de 70 años de edad, que falleció después de cuadro respiratorio de instalación subaguda, culminando en inestabilidad hemodinámica y óbito en el 12º día de internación. El pasado médico revelaba diabetes mellitus, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial sistémica mal controlados, además de atenciones previas en el servicio de salud con queja de palpitaciones.

En principio, la queja mencionada de palpitaciones podría ser debida a la arritmia supraventricular (extrasístoles atriales). Durante la evolución clínica de la paciente, no hubo mención de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva y sus exámenes ecocardiográficos siempre mostraban función sistólica ventricular preservada. El examen más reciente señalaba, mientras tanto, ventrículo izquierdo con hipertrofia concéntrica y diámetros cavitarios dentro de la normalidad, lo que sería esperado en una paciente añosa portadora de hipertensión arterial sistémica de larga data. Hecho de destaque en el último examen ecocardiográfico fue también la insuficiencia tricúspide moderada, que podría ser correlacionada con cuadro de neumopatía que se desarrolló antes de la evolución al óbito.

Tabla 1 - Datos obtenidos en los ecocardiogramas en la evolución

	Agosto 1992	Octubre 2000	Noviembre 2005
Septo interventricular (mm)	11	11	14
Pared posterior del VI (mm)	11	11	12
Diámetro diastólico del VI (mm)	46	45	39
Diámetro sistólico del VI (mm)	-	-	-
Masa VI (g/m ²)	140	130	-
Fracción de eyección VI (%)	72	Normal	Normal
Aorta (mm)	32	36	30
Átrio izquierdo (mm)	30	36	35
Ventrículo derecho (mm)	20	20	-
Valva mitral	Normal	Normal	Normal
Valva aórtica	Normal	Normal	Normal
Valva tricúspide	Normal	Normal	Insuficiencia moderada

VI - Ventrículo izquierdo.

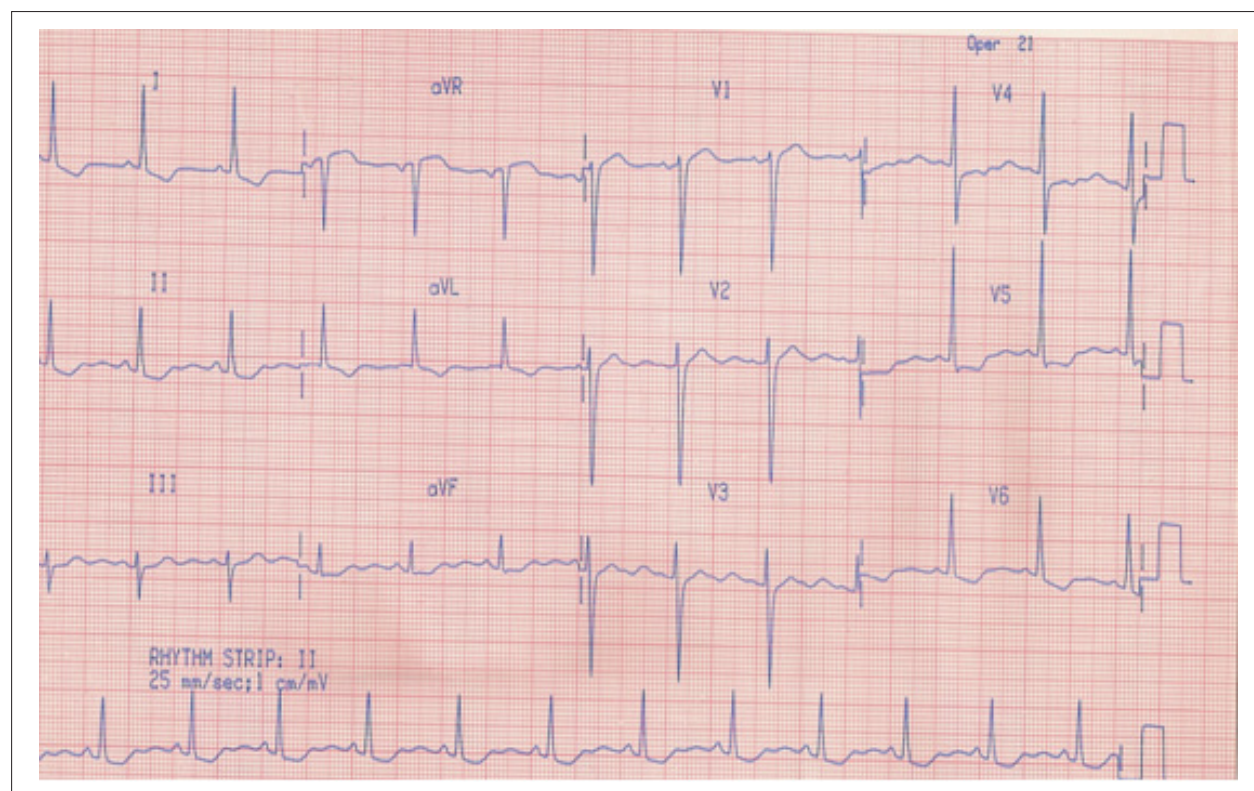


Figura 1 - ECG: ritmo sinusal, sobrecarga ventricular izquierda, infradesnivel de ST en V5 y V6 y presencia de onda U.

Correlación Anatomoclínica

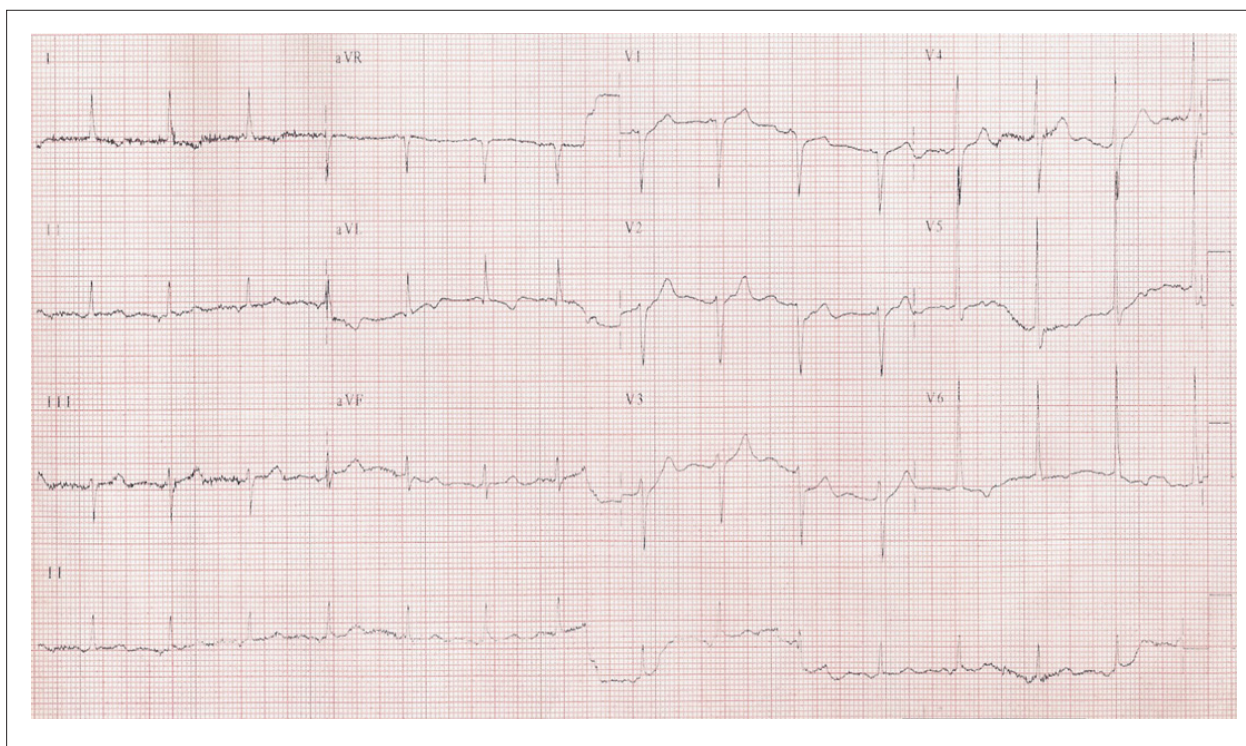


Figura 2 - ECG: ritmo sinusal, frecuencia de 88 latidos por minuto y alteraciones discretas de la repolarización ventricular.

Hay que notar que los factores de riesgo cardiovascular mal controlados y la edad avanzada hacían de la paciente una potencial portadora de enfermedad arterial coronaria, aunque tal hecho no deba estar relacionado a la enfermedad que culminó en su muerte. Cabe recordar que, a pesar de no haber mención en el presente caso a síntomas típicos de insuficiencia coronaria, tal posibilidad no puede ser descartada, una vez que síntomas atípicos, como palpitaciones, fatiga, mareo y disnea de causa no aclarada, son más prevalentes en los pacientes añosos y en los diabéticos. Por lo tanto, la enfermedad arterial coronaria podría presentarse como un diagnóstico en el presente caso, sin embargo no fueron citadas pruebas de isquemia miocárdica o angiografía coronaria.

Por fin, como enfermedad que llevó a la última internación de la referida paciente, se presenta un cuadro respiratorio de inicio subagudo (un mes) acompañado por síntomas constitucionales (adinamia, anorexia). El cuadro radiológico y clínico señala neumopatía parenquimatosa difusa con infiltrado de estándar mixto, alvéolo-intersticial. Las primeras causas que vienen a tono delante de ese cuadro son infecciosas. La evolución arrastrada, el leucograma inexpressivo, el ataque difuso y la mala respuesta a la antibioticoterapia colocan el diagnóstico de neumonía bacteriana como poco probable. Neumonitis y neumonías por virus (como el citomegalovirus) y *Pneumocystis jirovecii* podrían manifestarse de esa manera, pero generalmente atacan huéspedes con deficiencia de inmunidad celular¹, lo que aparentemente no era el caso de esta paciente. La etiología tuberculosa merece mención en nuestro medio, además de enfermedades pulmonares causadas por hongos, sin embargo, en ambos casos, se esperaría un contexto epidemiológico propicio, lo que no fue citado en el presente caso.

Causas inflamatorias o autoinmunes también justificarían el cuadro pulmonar presentado. Bronquiolitis obliterante puede manifestarse con curso subagudo y síntomas sistémicos, radiografía recordando estándar mixto constituye una posibilidad para el presente caso². Otra hipótesis a ser discutida es la de neoplasias. Carcinoma bronquiolo-alveolar común en mujeres no fumantes, como es el caso de esta paciente, puede evolucionar con diseminación alveolar, pudiendo presentarse como infiltrado pulmonar³. Otro hecho que corrobora tal hipótesis es el edema de miembro superior derecho y disminución del pulso radial derecho que pueden ser secundarios a la compresión regional por el tumor. La linfagitis carcinomatosa puede presentarse como infiltrado pulmonar difuso, como en el presente caso, teniendo presentación clínica de tos y disnea de rápida evolución. Está comúnmente asociada a la neoplasia de mama, pulmón, estómago, colon, próstata y páncreas⁴. Así, la investigación de otras neoplasias primarias estaría indicada en este caso.

Neumopatías agudas pueden asociarse también a enfermedades autoinmunes como lupus y artritis reumatoide, aunque la paciente estuviese fuera de la franja etárea característica de tales enfermedades. Por último, no se puede dejar de mencionar las neumopatías asociadas a drogas, siendo las más características la amiodarona y el metotrexate. Entre tanto, la paciente no hacía uso de tales drogas.

Como causa final del óbito, la paciente evolucionó con cuadro de shock refractario, que podría ser explicado por la ocurrencia de infección hospitalaria agregada culminando en sepsis, o, menos probable, por la ocurrencia de tromboembolismo pulmonar, o aun por fenómeno isquémico

miocárdico agudo, no relacionándose, necesariamente, con la enfermedad pulmonar.

Dr. Augusto Celso de Araújo Júnior

Dr. Reno Holanda Furtado

Hipótesis diagnóstica: Así, en el presente caso, como diagnóstico sindrómico, tenemos el infiltrado pulmonar bilateral asociado a grave hipoxemia, teniendo como posibles etiologías: bronquiolitis obliterante, neoplasia pulmonar, metástasis pulmonar o, por último, causa infecciosa como neumocistosis.

Dr. Augusto Celso de Araújo Júnior

Dr. Reno Holanda Furtado

Necropsia

En la necropsia, el corazón presentaba aumento de peso (395 g; normal para mujer entre 250 a 300 g) a costa de hipertrofia concéntrica, entre leve y moderada, del ventrículo izquierdo, que resultaba en una cavidad casi virtual (Figura 3). Fueron también

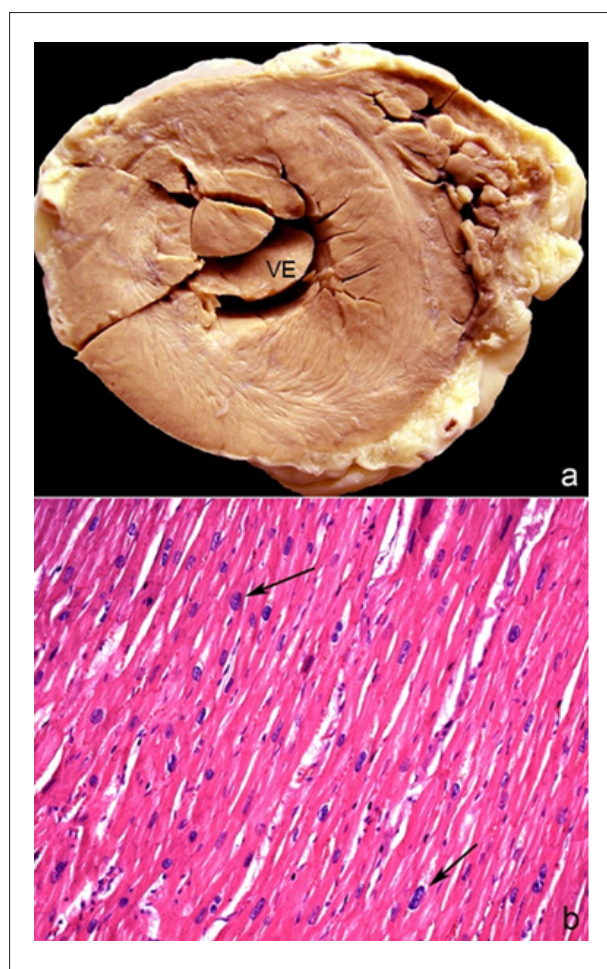


Figura 3 - a) Macroscopía del corazón en corte transversal. Nótese el espesor aumentado de la pared del ventrículo izquierdo (VI) y la cavidad reducida. **b)** Histología del miocardio que presenta cardiomiocitos hipertróficos, con aumento e irregularidad nuclear (algunos señalados por las flechas). [Hematoxilina & eosina; objetiva de 20X].

observados riñones atróficos, con la superficie bastante granulosa, debido a la arteriosclerosis renal intensa o nefrosclerosis benigna. Tales aspectos, cardíaco y renal, fueron asociados a la historia clínica de hipertensión arterial sistémica. Había aun, en el polo superior del riñón izquierdo, tumor nodular midiendo 6 x 5,5 x 4,5 cm, constituido por tejido blando, grisáceo, con áreas de necrosis y hemorragia. La histología mostró tratarse de carcinoma de células renales, estándar papilar (Figura 4). El examen de los demás órganos demostró aun diseminación neoplásica maciza vía linfática con linfagitis carcinomatosa pulmonar y múltiples metástasis en linfonodos paratraqueales y paraaórticos mediastinales (Figura 5). Se detectó aun, en consecuencia de eso, derrames cavitarios: ascitis y hidropericardio (1.000 ml y 100 ml de líquido amarillo citrino, respectivamente).

Otros hallazgos de necropsia fueron: adenoma de la suprarrenal derecha (3,5 x 2,5 x 1,5 cm) y cistadenoma mucinoso del ovario izquierdo (3 x 2,5 x 2 cm), ambos sin señales de malignidad.

La causa del óbito fue carcinomatosis y shock mixto, con repercusiones en: sistema nervioso central (edema cerebral difuso, con hernia de amígdalas cerebelosas); pulmones de

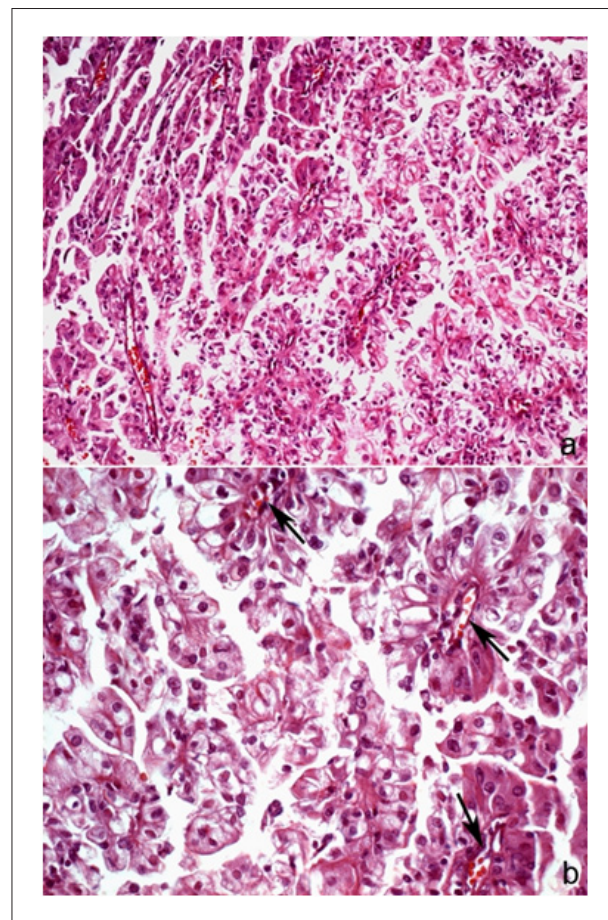


Figura 4 - Histología del carcinoma renal. a) Se trata de neoplasia epitelial que presenta difusamente formaciones papilares. **b)** Note los arreglos papilares con eje vascular central (flechas) y las células tumorales en el revestimiento conteniendo núcleos hiper cromáticos y pleomórficos. [Hematoxilina & eosina; objetivas de 20X y 40X, respectivamente].

Correlación Anatomoclínica

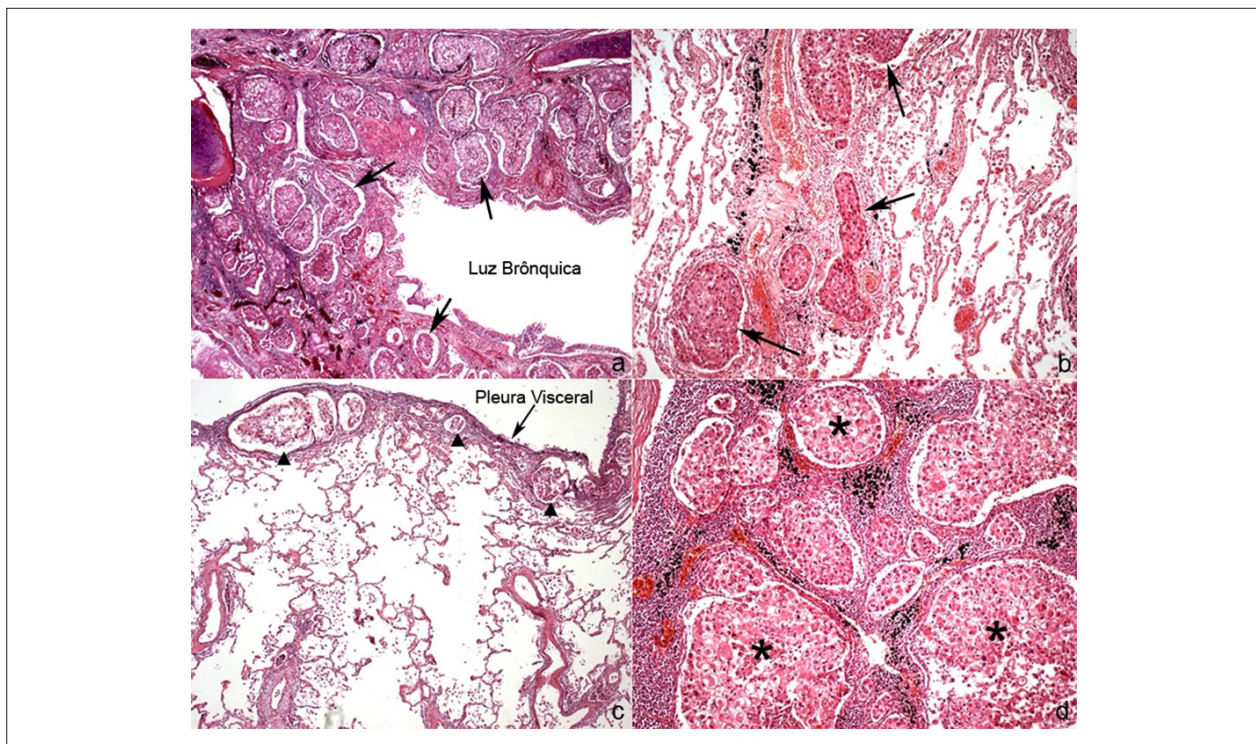


Figura 5 - Histología pulmonar (a, b y c) y de linfonodo del hilo pulmonar (d). a) Corte transversal de bronquio mostrando innúmeros émbolos de carcinoma en vasos linfáticos de su pared (algunos señalados por las flechas). b) Pulmón en región de tejido alveolado exhibiendo múltiples émbolos neoplásicos en vasos linfáticos (algunos señalados por las flechas), aspecto difusamente observado. c) Pulmón en región periférica, mostrando linfáticos pleurales llenados por émbolos tumorales (cabezas de flecha). d) Linfonodo con metástasis del carcinoma renal representada por diversos émbolos carcinomatosos (algunos indicados por los asteriscos). [Hematoxilina & eosina; objetivas de 2,5X, 10X, 5X y 10X, respectivamente].

shock; necrosis centrolobular hepática; probable necrosis tubular aguda renal; y enanema difuso en trato digestivo, con segmentos hemorrágicos en yeyuno, íleo y colon ascendente.

Dra. Jussara Bianchi Castelli

Diagnósticos anatomopatológicos: cardiopatía hipertensiva; nefrosclerosis benigna; carcinoma de células renales, estándar papilar; linfagitis carcinomatosa pulmonar; múltiples metástasis de carcinoma en linfonodos paratraqueales y paraaórticos mediastinales; adenoma de la suprarrenal; cistadenoma mucinoso del ovario; shock mixto.

Dra. Jussara Bianchi Castelli

Comentarios

El carcinoma de células renales (CCR) representa 85,0% de los cánceres renales⁵, siendo más frecuente en la 6ª y 7ª décadas de vida, con prevalencia masculina de 2:1⁶. Generalmente, se presenta como masa única centrada en el córtex, pero aparece en la forma de múltiples nódulos en 5,0% de los casos y, en 1,0%, es bilateral⁶. La clasificación de los CCR fue hecha con base en estudios citogenéticos, genéticos y histológicos, siendo los principales: células claras (la mayoría), papilar, como en el paciente aquí descrito (cerca de 15,0%) y cromóforo (5,0%), este último de mejor pronóstico^{6,7}.

En la mayor parte de los casos, el CCR es tumor esporádico. En las formas familiares autosómicas dominantes [síndrome de von Hippel-Lindau, resultante de una mutación en el gen VHL: hemangioblastomas en el encéfalo, médula espinal y/o retina, quistes renales y carcinoma de células renales, quistes y tumores pancreáticos, tumores neuroendócrinos y, aun, cistadenomas de epidídimo y ligamento redondo], ocurre generalmente en pacientes más jóvenes. Los criterios diagnósticos para casos aislados son: existencia de dos hemangioblastomas (de sistema nervioso central o retina) o de un hemangioblastoma sumado a una manifestación visceral. En los casos familiares, sólo una manifestación ya es suficiente para el diagnóstico⁸. Siendo así, a pesar de la detección en este caso de lesiones císticas en ovario y adenoma de suprarrenal, alteraciones más raras también descritas en este síndrome, el no hallazgo de anomalías importantes para el criterio diagnóstico, tales como el hemangioblastoma, carcinoma renal del “tipo células claras” (no el papilar), y el feocromocitoma, asociándose aun la edad de esta paciente, favorecen tratarse de tumor esporádico. El gen VHL actualmente está implicado en la carcinogénesis del carcinoma renal de células claras, tanto familiar como esporádico. Ya el carcinoma papilar hereditario (herencia autosómica dominante) presenta una serie de anomalías genéticas y mutaciones en el protooncogén MET⁹.

Los factores de riesgo, entre otros, incluyen: tabaquismo, exposición ambiental u ocupacional a productos de petróleo y

metales pesados, obesidad, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica adquirida (asociada a la diálisis) y analgésicos⁵.

Clínicamente, el CCR se presenta con la tríada de dolor costovertebral, masa abdominal y hematuria (la más confiable, que puede ser intermitente y microscópica) en apenas 9,0% de los casos⁶. Ese tumor puede permanecer silencioso hasta alcanzar grandes dimensiones, para después producir fiebre y síntomas constitucionales (malestar, debilidad, adelgazamiento). Muchas veces su detección es incidental, a través de exámenes radiológicos no invasivos de ultrasonografía, tomografía o resonancia magnética, realizadas por razones no renales, con un aumento encima de 30,0% en el diagnóstico precoz¹⁰. El CCR es considerado uno de los grandes "simuladores", pues, además de fiebre y de síntomas constitucionales, produce gran variedad de síntomas sistémicos no relacionados con el riñón debido a la secreción de péptidos y factores humorales, las síndromes paraneoplásicas: anemia (disminución de la eritropoyetina); policitemia (hiperproducción de eritropoyetina); hipercalcemia (paratormona-símil); hipertensión (aumento de la

renina); disfunción hepática (síndrome de Stauffer - enfermedad hepática en la ausencia de metástasis, nefrogénica transitoria, con colestasis, niveles altos de fosfatasa alcalina, alfa-2-globulina, prolongación del tiempo de tromboplastina y hipoalbuminemia); feminización y masculinización; síndrome de Cushing; eosinofilia; reacciones leucemoides y amiloidosis. Tienen tendencia a metastatizar extensamente antes de producir alguna señal y síntoma, siendo los lugares más comunes: los pulmones (más de 50,0%); huesos (33,0%); linfonodos regionales; hígado; suprarrenal; y sistema nervioso central⁶.

En cuanto al pronóstico, la sobrevida global en 5 años depende del estadio del tumor después de nefrectomía, existiendo también otros factores pronósticos bien definidos en la evolución del CCR, como arquitectura sarcomatoide, grado histológico nuclear, el tamaño del tumor y la presencia de invasión microvascular intratumoral. La sobrevida es mejor en los casos de hallazgo incidental. El único tratamiento potencialmente curativo existente es la nefrectomía^{6,10}.

Dra. Jussara Bianchi Castelli

Referencias

1. Kovacs JA, Gill VJ, Meshnick S, Masur H. New insights into transmission, diagnosis, and drug treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *JAMA*. 2001;286(19):2450-60.
2. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(11):1277-92.
3. Read WL, Page NC, Tierney RM, Piccirillo JF, Govidan RI. The epidemiology of bronchioloalveolar carcinoma over the past two decades: analysis of the SEER database. *Lung Cancer*. 2004;45(2):137-42.
4. Martynychen MC, Rabelo LM, Silva RLF, Escuissato DL. Carcinomatous lymphangitis as the initial manifestation of ovarian adenocarcinoma. *J Bras Pneumol*. 2007;33(5):609-11.
5. Laber DA. Risk factors, classification, and staging of renal cell cancer. *Med Oncol*. 2006;23(4):443-54.
6. Rosai J. *Rosai and Ackerman's surgical pathology*. 9th ed. New York: Elsevier; 2004. p. 1251-63.
7. Epstein JI, Eble JN, Sauter G, Sesterhenn IA. (eds). *World Health Organization Classification of tumors: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs*. Lyon: IARC Press; 2004. p. 110.
8. Gatti R, Pereira MAA, Giannella Neto D. Síndrome de von Hippel-Lindau. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 1999;43(5):377-88.
9. Merino MJ. What is new in renal pathology? *Int J Surg Pathol*. 2010; 18 (3 Suppl): 98S-100S.
10. Dall'Oglio M, Srougi M, Ortiz V, Nesrallah L, Gonçalves PD, Leite KM, et al. Carcinoma de células renais incidentais e sintomáticos: fatores patológicos e sobrevida. *Rev Assoc Med Bras*. 2004;50(1):27-31.