



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ª Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Seminario Central - Caso n° 258

25 de agosto de 2011

Mujer de 18 años con lupus eritematoso sistémico que consulta por cefalea y fiebre

Presenta: Dr. Francisco Consiglio

Discute: Dr. Rodolfo Navarrete

Coordina: Dra. Micaela Villarruel

Editan: Dr. Maximiliano Sicer, Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi

Presentación del caso clínico

Enfermedad actual: Paciente consulta por cuadro de 3 años de evolución caracterizado por sudoración nocturna, prurito generalizado, astenia y mialgias de curso fluctuante. Por dicho cuadro ha sido estudiada por consultorio externo sin arribar a un diagnóstico etiológico.

Antecedentes personales:

- Año 2002: TAC de pelvis realizada en el contexto de dolor inguinal: lesión esclerótica a nivel pubiano derecho. Biopsia ósea: reacción fibroblástica reactiva.

- Aplasia medular (2006). Biopsia medula ósea (febrero 2009): normal. Biopsia medula ósea (marzo 2009): tejido adiposo con infiltrado inflamatorio mononuclear.

Estudios realizados por cuadro actualColangiografía (2008)

- Hígado, vía biliar, bazo y páncreas sin lesiones.
- Lesión en uréter izquierdo con ectasia pielocaliceal, que sugiere descartar proceso primario.

Nefrectomía izquierda: Malakoplaquia que involucra pared ureteral y estructuras vecinas. Nefritis crónica inespecífica. Inmunomarcación negativa.

Colonoscopia (2009): diverticulosis y hemorroides internas.

Videoendoscopia digestiva alta (2009): gastropatía inflamatoria.

TC-PET Scan (2009): hipercaptación en ganglios mediastínicos y subdiafragmáticos, hígado, riñón derecho, bazo y hueso sacro e ilíaco (Imagen 1)

Biopsia hepática: infiltrado inflamatorio inespecífico.

Biopsia de piel: dermatitis inespecífica.

Biopsia de pleura: pleuritis crónica inespecífica.

TAC tórax, abdomen y pelvis con contraste endovenoso (2010): Imagen compatible con quiste hepático simple. Resto sin alteraciones (Imagen 2, 3 y 4).

Centellograma óseo (2011): normal (Imagen 5).

Ecografía abdominorenal: (2011)

Hígado de tamaño normal con parénquima heterogéneo. En lóbulo derecho imagen anecoica, de bordes netos paredes finas, 38 x 32 mm que impresiona ser un quiste. Vesícula biliar: colapsada. Colédoco 4,8 mm. Páncreas, bazo, riñón derecho, útero, sin particularidades. FSD libre. No observa procesos expansivos intrapelvianos, ni colecciones en cavidad peritoneal.

Ecocardiograma (2011): Disfunción diastólica grado I, con una relación E mitral E tisular de 6.

Serología para HIV: no reactiva.

Laboratorio inmunológico (2011):

FR latex (UI/ml)	80
FR (Rose Ragan)	1/16
Ac anti citrulina cíclica (U/ml)	7
C3 (mg/dl)	153
C4 (mg/dl)	34
CH50 (mg/dl)	38
FAN	1/80
Ac anti ADN	Negativo
Ac antimúsculo liso	1/40
Ac antimitocondriales	1/160
Ac anti SSA Anti Ro	Negativo
Ac anti SM	Negativo
Ac anti La	Negativo
Anti RNP	Negativo
B2 microglobulina	7052

- Diabetes insípida (2009): en tratamiento con desmopresina. RMI hipófisis: ausencia de hiperintensidad a nivel de neurohipófisis.

- ACV isquémico (julio 2011)

- RMI cráneo: lesiones compatibles con isquemia aguda córtico-subcortical frontal izquierda e ínsula. Múltiples imágenes secuenciales y atrofia cortical (Imagen 6 y 7).

- Hipertensión arterial

- Antecedentes traumatológicos: fractura de muñeca izquierda hace 12 años, fractura de muñeca derecha hace 8 años con colocación de prótesis. Fractura de primer dedo de pie.

- Medicación actual: Clopidogrel 75 mg día, aspirina 100 mg día, sinvastatina 20 mg día., pregabalina 75 mg cada 12 horas, alprazolam 2,5 mg cada 12 horas, lazoprazol 20 mg día, losartán 100 mg día.

Examen Físico:

Paciente vigil, orientada globalmente.

Signos vitales: PA: 120/80 mmHg, FC: 76 lpm, FR: 16 cpm, T: 36,3° C.

Cabeza y cuello: Pupilas isocóricas y reactivas. Movimientos oculares extrínsecos conservados. Conjuntivas rosadas, escleras blancas. Boca: Piezas dentarias en buen estado, lengua central y móvil, mucosas húmedas. Cuello: cilíndrico, simétrico, no se palpa tiroides, ni adenopatías. Ingurgitación yugular 2/6 con colapso completo.

Aparato respiratorio: Respiración costo-abdominal, sin tiraje ni reclutamiento. Murmullo vesicular conservado. Rales crepitantes bilaterales a predominio de base derecha.

Aparato cardiovascular: Ruidos normofonéticos, sin soplos, R3 ni R4.

Abdomen: Globuloso, cicatriz en fosa ilíaca derecha. No se palpan visceromegalias. Ruidos hidroaéreos conservados. No se auscultan soplos. Puño percusión negativa bilateral.

Neurológico: Funciones superiores, pares craneales y sensibilidad conservadas. Disartria leve. Sin signos meníngeos. Respuesta plantar flexora bilateral.

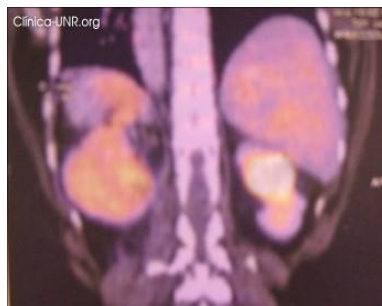
Miembros Tono, fuerza, trofismo y pulsos conservados. Cicatriz en la muñeca derecha, con prótesis en la muñeca.

Laboratorio

	Mayo 2011	Agosto 2011
Hemoglobina (g/dL)	11,5	11
Hematocrito (%)	35,8	34
Leucocitos (cel/mm ³)	4150	4600
Plaquetas (cel/mm ³)	149000	143000
Glicemia (mg/dL)	83	88
Uremia (mg/dL)	38	55
Creatininemia (mg/dL)	1,3	1,36
Clearance creatinina (ml/min)	38	
Natremia (meq/L)		135
Kalemia (meq/L)		3,8
Colesterolemia total (mg/dL)	164	
HDL (mg/dL)	44	
Trigliceridemia (mg/dL)	95	
ASAT (UI/L)	14	20
ALAT (UI/L)	15	20
GGT (UI/L)		15
Colinesterasa (UI/L)		7000
FAL (UI/L)	267	257
VES mm/1 ^a hora	68	
CPK	67	57
LDH		331
Calcemia (mg/dL)	8,6	8,2
Fosfatemia (mg/dL)	3,47	2,5
PCR (látex)	1/8	
PTH (pg/mL)	121	

Electrocardiograma: Ritmo sinusal, FC: 100 lpm, AQRS +30°, onda P 0,09 seg, intervalo PR 0,16 seg, QRS 0,08 seg, segmento ST isonivelado.

Orina completa: pH 6, densidad 1025, proteínas +. Sedimento: hematíes aislados, leucocitos y células epiteliales aislados. Sin picotitos.

Imágenes del caso clínico

TC-PET SCAN: hipercaptación en ganglios mediastínicos y subdiafrágmaticos, hígado, riñón derecho, bazo y hueso sacro e ilíaco.



TAC de tórax: sin alteraciones



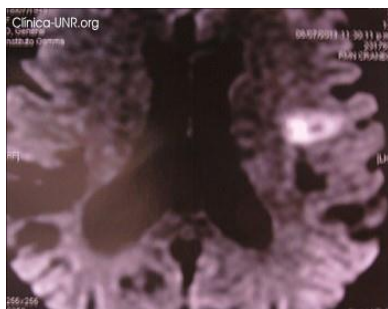
TAC de abdomen: Imagen compatible con quiste hepático simple.



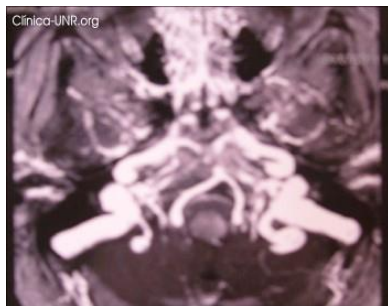
TAC de abdomen y pelvis: Nefrectomía izquierda.



Centellograma óseo: normal.



RMI cráneo: Imágenes compatibles con isquemia aguda córtico-subcortical frontal izquierda e ínsula. Lesiones múltiples secuenciales y atrofia cortical.



RMI cráneo: Imágenes compatibles con isquemia aguda córtico-subcortical frontal izquierda e ínsula. Lesiones múltiples secuenciales y atrofia cortical.

Discusión del caso clínico

Nos encontramos frente un caso complejo con múltiples estudios complementarios realizados y múltiples consultas a médicos especialistas. Considero como dato guía en el análisis del caso, el diagnóstico anatomopatológico de malakoplaquia. Otros datos secundarios a tener en cuenta son el TAC-PET scan con captación múltiple, las lesiones óseas a nivel pubiano y el diagnóstico de diabetes insípida. Como objetivos intentaré responder a ciertas preguntas:

- ¿Qué es la malakoplaquia?
- ¿Una misma patología (malakoplaquia) podría explicar todos los problemas de nuestro paciente?
- ¿Cuáles son los posibles diagnósticos diferenciales?

· ¿Sería necesario realizar otros estudios complementarios?

· ¿Cuál sería la conducta terapéutica?

Antes de comenzar con la discusión, quisiera describir un marco histórico sobre la **malakoplaquia**. Esta es una enfermedad granulomatosa sistémica, con reporte mundial no mayor a 500 casos. Fue descrita por primera vez por David Paul von Hansemann en el año 1901. Un año más tarde, dos alumnos describirán la lesión patognomónica: los cuerpos de Michaelis-Gutmann, que se caracterizan por ser formaciones granulomatosas fácilmente distinguibles con tinción de PAS. En el año 1903 se realiza la primera publicación en la que se describe malakoplaquia en vejiga urinaria. En cuanto a la etiología, se piensa que en el 90% de los casos hay un componente infeccioso desencadenante entre los cuales el germen más comúnmente aislado es la *E. coli*, siguiendo en frecuencia otros gérmes como *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*. Hay que señalar otras posibles causas o factores de riesgo como los pacientes trasplantados, consumidores de drogas moduladoras de la inmunidad, presencia de neoplasias o antecedentes genéticos.

Con respecto a la fisiopatogenia, el defecto se encuentra a nivel lisosomal de los macrófagos, los cuales tienen un déficit en la producción de guanosinmonofosfato ciclasa. Esta es responsable de estimular al factor de necrosis tumoral. Por lo tanto se produce un efecto bactericida ineficaz, con la consiguiente formación de granulomas. Puede afectar a cualquier órgano de la economía humana, pero el sistema urinario es el más frecuentemente afectado. Posiblemente esto se deba a que la orina es un medio no estéril.

Analizaremos ahora el segundo objetivo, el cual se trata de poder definir si la malakoplaquia podría explicar además de la afección renal, el resto de los hallazgos de la paciente en estudio. Para poder relacionar estos hallazgos necesito responder a ciertos interrogantes.

- ¿El TAC-PET scan es un método útil para el diagnóstico de malakoplaquia? Hay varios reportes de casos en donde se demostró que la administración de 18-FDG es captada por estas células. Pero hay que tener en cuenta que también puede ser captado en forma normal por el corazón y cerebro, y de manera patológica en las neoplasias y en la sarcoidosis.
- ¿Cuál es el cuadro clínico? En general se manifiesta de forma inespecífica con pérdida de peso, astenia, fiebre y cuando afecta a riñón puede cursar con hematuria, disuria, tenesmo, nefritis intersticial y llevar a la diálisis.
- ¿Cómo es la evolución? Generalmente buena, con una tasa de remisión luego del tratamiento mayor al 90%. Aunque hay algunos factores de mal

pronóstico en que la mortalidad puede aumentar al 70%, como es la afección renal bilateral, el compromiso extra-pélvico y ganglionar y la inclusión del SNC.

- ¿Puede esta enfermedad explicar la afectación de medula ósea y hueso en este caso clínico? Hay reportes de casos en los cuales se ha demostrado el compromiso tanto de la medula ósea con la subsiguiente aplasia medular, como del hueso cortical con presencia de dolor y características osteoblásticas predominantes.
- ¿Y con respecto a la diabetes Insípida? Si bien puede afectar al SNC, no hay reportes de casos en donde haya participación de neuro-hipófisis.
- Por lo tanto el diagnóstico de malakoplaquia tiene a favor la presencia de un cuadro clínico similar, una buena evolución en el tiempo y hallazgos en otros órganos compatibles que podrían explicarse como compromiso extraurinario de esta entidad. Sin embargo, cabe destacar que se trata de una patología de extrema rareza y que además no explicaría la causa de diabetes insípida.

Por lo que considero importante plantear diagnósticos diferenciales a este cuadro, descartando otras entidades que se caractericen por presentar una afección granulomatosa sistémica de curso crónico, con captación de múltiple órganos en el PET-TAC scan y que puedan asociarse con diabetes insípida. Teniendo en cuenta estas características deberíamos descartar: sarcoidosis, linfomas e histiocitosis de langerhans.

Sarcoidosis

Como bien se sabe, esta es una enfermedad granulomatosa multisistémica que afecta principalmente a pulmón (en más del 90%) y siguiendo en orden de frecuencia a piel y ojos. El riñón se encuentra afectado en un 20% aproximadamente y cursa generalmente con hipercalcemia e hipocalciuria. Con respecto al TAC-PET scan y el diagnóstico de esta enfermedad, es bien sabido que es útil, sobre todo en aquellos pacientes con presentaciones atípicas o diseminadas. Se han descrito 5 casos en la literatura mundial de asociación de sarcoidosis y malakoplaquia. Un dato importante es la participación de la sarcoidosis como enfermedad de depósito a nivel de neuro-hipófisis, con la consecuente producción de diabetes insípida central. Como datos a favor tenemos el compromiso granulomatoso sistémico, la posible asociación con malakoplaquia y diabetes insípida. Sin embargo, en contra de este diagnóstico tenemos la falta de afectación pulmonar.

Linfomas

Esta también es una de las patologías que puede presentarse como granulomatosis sistémica.

Los linfomas pueden manifestarse con lesiones compatibles con malakoplaquia, aunque en todos los reportes de casos la inmunomarcación fue positiva para linfoma. Además los linfomas por si mismos, pueden causar infiltración de hipófisis y por ende diabetes insípida.

A favor de este diagnóstico tenemos el compromiso sistémico, la asociación con malakoplaquia y diabetes insípida, y la presencia de prurito que podría ser interpretado como síntoma B. Sin embargo la paciente presenta inmunomarcación negativa, con una buena evolución durante 3 años sin afectación del estado general que alejarían la posibilidad de este diagnóstico. Varios trabajos avalan esta hipótesis, ya que la presencia de síntomas B como es el prurito o la presencia de afectación extra nodal son signos de mayor agresividad y por ende mayor mortalidad.

Histiocitosis de Langerhans

Se trata de una proliferación de células inmaduras que expresan un marcador CD 14+. Debe estar siempre entre los posibles diagnósticos diferenciales en aquellos pacientes con diabetes insípida y alteraciones óseas. Si bien puede presentar granulomas en su histología, generalmente estos presentan predominio de eosinófilos y el hallazgo patognomónico son los gránulos de Birbeck, los cuales no estaban presentes en el caso presentado. Las lesiones óseas son generalmente líticas, a diferencia de nuestro paciente en el cual era de características osteoblásticas.

Por el momento solo tenemos como diagnóstico de certeza la malakoplaquia. Considero necesario realizar tratamiento para esta entidad debido a que la paciente presenta afectación renal severa con un clearance de creatinina de 38 ml/min y sospecha de compromiso sistémico. Para ello comenzaría un ciclo con ciprofloxacina o levofloxacina por 30 días con la asociación de vitamina C.

Una vez realizado este ciclo evaluaría la desaparición de los síntomas y una nueva TAC-PET scan. En el caso de que esta se normal y los síntomas desaparezcan consideraría a la malakoplaquia como el diagnóstico definitivo e interpretaría a la diabetes insípida como idiopática. En cambio si la paciente persiste con síntomas o empeora su cuadro actual, evaluaría la posibilidad de biopsiar nuevamente un ganglio o algún otro sitio captante por TAC-PET scan en la búsqueda de sarcoidosis o linfoma.

Bibliografía

1. Dasgupta P, Womack C, Turner AG, Blackford HN. Malacoplakia: von Hanseman's disease. Review. BJU International 1999; 84(4):464-469.
2. Dohle G, Zwartendijk J, Van krierken JH. Urogenital malacoplakia treated with fluoroquinolones. J Urol 1993; 150(5Pt 1):1518-1520.
3. Schwartz DA, Orden PO, Blumberg HM, Honig E. Pulmonary malacoplakia in a patient with AIDS. Differential diagnostic considerations. Arch Pathol Lab Med 1990; 114(12):1267-1272
4. Volk E, Parker JC Jr, Tepper S. Cerebral malacoplakia associated with neonatal herpes virus infection. Ann Clin Lab Sci 1992;22:300-306

5. Qualman SJ, Gupta PK, Mendelsohn G. Intracellular *E. Coli* in urinary malakoplakia: A reservoir of infection and its therapeutic implications. *Am J Clin Pathol.* 1984; 81(1):35-42.
6. Hurwitz G, Reimund E, Moparty KR, Hellstrom WJ. Bilateral renal parenchymal malacoplakia: a case report. *J Urol.* 1992; 147(1):115-117.
7. Pozo Mengual B, Burgos Revilla FJ, Briones Mardones G, Linares Quevedo A, Garcia-Cosio Piqueras M. Malacoplaquia vesical con afectación ganglionar y curso agresivo. *Actas Urol Esp.* 2003; 27(2):159-163.
8. Strem SB. Genitourinary malacoplakia in renal transplant recipients: pathogenic, prognostic and therapeutic considerations. *J Urol.* 1984;132(1):10-12.
9. Sheerin NS, Bhattacharia KF, Webb MC. Positron emission tomography in a patient with renal malacoplakia. *AJKD* 2003; 42(3):E17;1-4.
10. Richard E. Brashear and Charles T. Carman. Sarcoidosis and Malakoplakia. *Dis Chest* 1969;56:360-363
11. Nguyen BD. F-18 FDG PET imaging of disseminated sarcoidosis. *Clin Nucl Med* 2007; 32:53-54
12. Kaira K, Ishizuka T, Yanagitani N, et al. Value of FDG positron emission tomography in monitoring the effects of therapy in progressive pulmonary sarcoidosis. *Clin Nucl Med* 2007; 32:114-116
13. Kaira K, Oriuchi N, Otani Y, et al. Diagnostic usefulness of fluorine-18--methyltyrosine positron emission tomography
14. In combination with 18F-fluorodeoxyglucose in sarcoidosis patients. *Chest* 2007; 131:1019-1027