



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° 206

15 de abril de 2010

## Mujer de 70 años con lesiones cutáneas, anemia hemolítica e ICC descompensada

Presenta: **Dra. Micaela Villarruel**Discute: **Dr. Mauro Tortolo**Coordina: **Prof. Dr. Alcides Greca**Editan: **Dr. Ramón Ferro y Dr. Roberto Parodi**

### Presentación del caso clínico

#### Enfermedad Actual:

Comienza 48hs previas al ingreso con disnea progresiva, hasta hacerse a leves esfuerzos, acompañada de tos seca. Del mismo tiempo de evolución refiere tumefacción de ambos miembros inferiores, simétrica. Niega fiebre u otros síntomas acompañantes. Por dicho cuadro consulta a la guardia de nuestro hospital.

#### Antecedentes Personales:

- Broncoespasmo en tratamiento irregular con nebulizaciones con salbutamol.
- Internación en enero de 2010 en otra institución por síndrome febril. En dicha ocasión comienza a estudiarse por lesiones cutáneas hipopigmentadas de reciente aparición a nivel de codos, manos y piernas, junto con sintomatología compatible con fenómeno de Raynaud, de aproximadamente 3 meses de evolución. Trae los siguientes estudios:
  - o Orina 24hs: proteinuria 188 mg/24hs, clearance de creatinina 49ml/min.
  - o Serología HIV, VHB, VHC, toxoplasmosis y VDRL no reactivos.
  - o Perfil ferrocínético: ferremia 19 ug/dL, transferrina 145 mg/dL, TIBC 171 ug/dL, % saturación Hb 11%.
  - o Laboratorio inmunológico: FAN + patrón moteado fino 1/320, patrón nucleolar 1/1280, antiADNn -, C3 141 mg%, C4 26 mg%, ANCA negativo.
  - o Ecografía abdominorenal: sin alteraciones.
  - o Ecocardiograma: Dilatación leve del VI con espesor parietal conservado, AD dilatación leve. Resto sin alteraciones.
  - o TC cuello, tórax, abdomen y pelvis: agrandamiento VD, resto sin alteraciones.

#### Examen Físico:

- Paciente vigil, orientada en tiempo, espacio y persona

- Signos vitales: PA 160/90 mmHg, FC 120 lpm, FR 36 cpm, T 36°C
- Cabeza y cuello: Normocéfala, con alopecia. Conjuntivas pálidas, escleras blancas, mucosas secas. Disminución de papilas en el dorso de la lengua. Pupilas isocóricas, reactivas. No se palpan adenopatías ni tiroides. Ingurgitación yugular 5/6 con colapso parcial. Lesiones hipopigmentadas a nivel periorificial, con microstomia e hiperpigmentación del resto del rostro. (**Ver Imagen 1**)
- Aparato respiratorio: Respiración costoabdominal, con tiraje intercostal y supraclavicular, con reclutamiento. Murmullo vesicular disminuido en ambos campos pulmonares, con rales velcro bilaterales y sibilancias espiratorias, roncus aislados.
- Aparato cardiovascular: Ruidos normofonéticos, ritmo de galope, no se ausculta soplo.
- Abdomen: Plano, ruidos hidroaéreos conservados, blando, depresible, indoloro, sin visceromegalias. Traube libre. Timpanismo conservado.
- Neurológico: Funciones superiores conservadas. Sin foco motor ni sensitivo. Sin signos meníngeos. Reflejos osteotendinosos simétricos. Marcha y equilibrio conservados. Respuesta plantar flexora bilateral.
- Miembros: Edema infrapatelar bilateral, simétrico, Godet ++. Lesiones hipopigmentadas, alternando con hiperpigmentación. Aumento del espesor de la piel en manos y pies. (**Ver Imágenes 2, 3 y 4**)
- Genitales: Vulva e introito sin lesiones ni secreciones.

© 2010 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.  
 Todos los derechos reservados.

**Exámenes complementarios:****Laboratorio:**

	Enero 2010	Ingreso	Día 1	Día 4	Día 6
Hemoglobina (g/dL)	8	8	8	7	6
Hematocrito (%)	24	26	27	23	21
Glóbulos Blancos/mm <sup>3</sup>	8250	21.000	21.800	16.410	14.980
Plaquetas/mm <sup>3</sup>	181.000	243.000	125.000	135.000	54.000
VES (mm 1° hora)	131	85			
Glicemia (mg/dL)	77	119	127	116	119
Uremia (mg/dL)	67	102	104	137	114
Creatinemia (mg/dL)	0,98	1,61	1,7	1,7	1,7
Natremia (mEq/L)	139	139	135	146	144
Kaliemia (mEq/L)	4	4,9	5,3	2,2	2,8
Bilirrubinemia total (mg/dL)	0,6			1	0,9
ASAT (UI/L)	64			508	173
ALAT (UI/L)	19			1188	641
Fosfatasa alcalina (UI/L)	151			261	236
GGT(UI/L)				71	63
Albuminemia (g/dL)	2,96				
LDH (UI/L)	877			1612	1666
Amilasaemia (UI/L)					
CPK (UI/L)				106	
Calcemia (mg/dL)			8		
Fosfatemia (mg/dL)			5		
pH		7.24	7.20	7.42	7.44
pCO <sub>2</sub> (mmHg)		55	65	48	43
pO <sub>2</sub> (mmHg)		108	90	90	62
EB		-5	-4	5	4
HCO <sub>3</sub> R		23	25	30	29
% Saturación Hb		97	94	97	93
FIO <sub>2</sub> (%)		50	50	21	21

**Orina completa:** Opalescente, densidad 1030, pH 5, hematíes escasos, proteínas +++, leucocitos regular cantidad, células epiteliales escasas, cilindros granulados 5-7 por campo, gérmenes +.

**Frotis de sangre periférica:**

- **Hematocrito:** 23% con policromatofilia +, esquistocitos +/-, esferocitos. VCM 94 fl, HCM 29 pg, CHCM 29g/dL.
- **Glóbulos blancos:** 9.600/mm<sup>3</sup> con 2% de mielocitos, 2% de metamielocitos, 8% neutrófilos en cayado, 76% neutrófilos segmentados, 0% de baso filis y eosinófilos, 2% linfocitos y 10% monocitos.
- **Plaquetas:** 250.000/mm<sup>3</sup>

**Test de Coombs directo:** Positivo

**Perfil ferrocínético:**

- Reticulocitos corregidos 1,2
- Hierro sérico 78 ug/dL
- UIBC 43
- Transferrina 121 ug/dL
- % Saturación transferrina 65%

**Dosaje hormonal:**

- TSH 2,15 uU/L
- T4 a ug/dL

**Serología Chagas:** ELISA reactiva y HAI no reactiva

**Hemocultivos:** directo negativos.

**Radiografía de tórax de frente al ingreso:** Índice cardiotorácico aumentado. Botón aórtico prominente. Infiltrado intersticial bibasal, a predominio de base izquierda. (Ver Imagen 5)

**Radiografía de tórax frente a las 48hs:** Desviación del mediastino hacia la derecha. Derrame pleural derecho. (Ver Imagen 6)

**Electrocardiograma:** Ritmo sinusal; FC: 75 lpm; AQRS:10°; onda P 0,08", en doble lomo en DI y bifásica en V1; intervalo PR: 0,16 segundos; QRS 0,08 segundos; Sobrecarga de VI; ST isonivelado; intervalo QT: 0,35 segundos.

**Radiografía de manos:** Ligera desviación cubital de las articulaciones metacarpo-falángicas de la mano izquierda. Impresiona esclerosis de la segunda falange del dedo medio izquierdo. (Ver Imagen 7)

**Ecografía abdomino-renal y pelviana:** Estudio dificultoso por las características de la paciente. Hígado, bazo, vía biliar y páncreas sin alteraciones. Sin imágenes significativas en proyección pelviana. Riñones en situación normal, con aumento de la ecogenicidad y aumento de las pirámides medulares. Derecho 87mm e izquierdo de 90mm, con ambas vías excretoras conservadas.

**Ecocardiograma transtoracico 2D:** VI con volúmenes dentro de parámetros normales, Fey 30-35%, hipoquinesia global. AD dilatada. Válvula aórtica calcificada con apertura conservada e insuficiencia leve. Válvula mitral de morfología y apertura conservada, con insuficiencia de moderada a severa. Insuficiencia tricúspidea moderada. PSAP 55-60 mmHg.

**TC de Tórax alta resolución:** Derrame pleural derecho. Atelectasia a nivel apical del lóbulo superior derecho. (Ver Imagen 8)

**Evolución:**

Ingresa a sala general y comienza tratamiento con ampicilina-sulbactam y claritromicina. A las 24 horas de internación pasa a UTI por cuadro interpretado como ICC descompensada, que mejora rápidamente con tratamiento diurético y balances hídricos negativos, con requerimiento de VNI. Pasa nuevamente a sala general por 72 horas y reingresa a UTI por episodio de similares características. Vuelve a presentar mejoría del cuadro, con aumento de la dosis de diuréticos y VNI.

Al cuarto día de internación se constata anemia hemolítica inmune, por lo cual inició tratamiento con prednisona 40 mg/día.

Es evaluada por los servicios de cardiología, neumonología, nefrología, dermatología, oftalmología, hematología y reumatología.

**Pendiente:**

- Resultado de nuevo laboratorio inmunológico
- Nueva serología para Chagas
- Coagulograma especializado
- Resultado de las biopsias cutáneas
- Evaluación por oftalmología con lámpara de hendidura y espirometría cuando el estado de la paciente lo permita

Índice cardiotorácico aumentado.  
Botón aórtico prominente. Infiltrado intersticial bibasal, a predominio de base izquierda.



**Imágenes**

Lesiones hipopigmentadas, alternando con hiperpigmentación. Aumento del espesor de la piel en manos y pies.



Ligera desviación cubital de las articulaciones metacarpo-falángicas izquierdas. Impresión esclerosis de la segunda falange del dedo medio izquierdo.



Derrame pleural derecho. Atelectasia a nivel apical del lóbulo superior derecho.



## Discusión del caso clínico

Se discute el caso de una mujer de edad avanzada, con hipertensión arterial (HTA), insuficiencia cardíaca y renal, hipertensión pulmonar, engrosamiento cutáneo, úlceras digitales, fenómeno de Raynaud, hipo e hiperpigmentación cutánea, velocidad de eritrosedimentación (VES) elevada, factor antinuclear (FAN) con patrón nucleolar a títulos altos y atelectasia lobar superior.

Dentro de esta amplia lista, considero existen varios datos que orientan fuertemente a pensar que la paciente presenta un trastorno autoinmune sistémico.

En particular me voy a referir inicialmente a la **esclerosis sistémica (ES)**, ya que a mi entender hay datos sugestivos para pensar en esta entidad. Es notable el engrosamiento cutáneo en la región distal de las extremidades superiores. No hay signos de induración ni adherencia franca a tejidos subyacentes, aunque pueden faltar en fases iniciales. Se observan pequeñas úlceras y pérdida de sustancia en los pulpejos de los dedos; microstomía con rasgos característicos (afinamiento de labios y surcos lineales peribucales); hiperpigmentación en tronco, miembros y cara, que alterna con zonas de hipopigmentación tipo vitíligo, en algunos sitios con un patrón en sal y pimienta. Además el laboratorio muestra un FAN con patrón nucleolar a altos títulos; y la paciente refiere cambios cutáneos compatibles con fenómeno de Raynaud al exponerse a bajas temperaturas. Por todo esto, **considero que la ES es un diagnóstico probable.**

Sin embargo, no se cumplen estrictamente los criterios diagnósticos; por lo que en un contexto de autoinmunidad estas alteraciones inespecíficas pueden englobarse bajo el título de enfermedad autoinmune indeterminada. En este caso es imprescindible el seguimiento del caso, ya que es más frecuente la evolución hacia una enfermedad autoinmune definida antes que la resolución.

Otro problema importante en este caso es la **insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)**. Creo que son varios los procesos que contribuyeron a su desarrollo: HTA, hipertensión pulmonar, anemia crónica, insuficiencia renal, y el probable trastorno autoinmune.

Con respecto a la **insuficiencia renal crónica (IRC)** (Clcr de 49 ml/min hace 2 meses y ambos riñones disminuidos de tamaño) puede ser consecuencia de la HTA, la edad avanzada y también podría estar vinculada al proceso autoinmune. Por ejemplo, hasta en el 80% de los pacientes con ES se encuentra compromiso de la función renal. La reagudización objetivada en esta internación –empeoramiento de los parámetros con respecto a dos meses atrás y aumento de la ecogenicidad de ambos riñones- puede explicarse principalmente por la descompensación de la insuficiencia cardíaca. Aunque es menos factible, la

crisis renal esclerodérmica (CRE) también podría desencadenar la IRC en este contexto.

La CRE es una complicación que ocurre hasta en el 20% de los pacientes con ES difusa, aunque su incidencia parece estar declinando. Se presenta típicamente en los primeros 5 años desde el diagnóstico, y se caracteriza por un incremento abrupto y moderado de la presión arterial, insuficiencia renal progresiva, microangiopatía trombótica, edema agudo de pulmón. Además, puede provocar descompensación de la función cardíaca y daños en órgano blanco secundarios al incremento de la PA. En esta paciente encontramos muchas de estas alteraciones. Si bien pueden explicarse fácilmente por otros mecanismos (ej. HTA prolongada y mal controlada), creo que la CRE debe ser tenida en cuenta. La **anemia crónica** que padece tiene algunas características especiales: un recuento significativo de esquistocitos, test de Coombs positivo con identificación de IgG en la membrana de los glóbulos rojos (ac. calientes), policromatofilia, normocromía, normocitosis y LDH aumentada. Creo que existen suficientes datos para justificar un mecanismo de **hemólisis autoinmune.**

La anemia por anticuerpos calientes es la forma más frecuente -80%- de todas las anemias hemolíticas inmunes (AHI). Las principales causas son las infecciones virales, la leucemia linfocítica crónica, el linfomas no Hodgkin y las enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, se encuentra hasta en el 10% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, no es común su asociación con la ES.

Son factores de riesgo para que al AHI se presente asociada a neoplasias la edad avanzada y un contexto de autoinmunidad, como en este caso.

Aunque es probable, considero que la hemólisis autoinmune no explica completamente la anemia crónica. Un recuento significativo de esquistocitos sugiere fuertemente la **hemólisis por fragmentación** como otro mecanismo importante en la patogenia del bajo hematocrito. A partir de esto, sospecho que existe una microangiopatía trombótica secundaria a una neoplasia o a una complicación de una enfermedad autoinmune (como la CRE).

Sin embargo, no es común que una microangiopatía trombótica curse con un recuento normal de plaquetas, como en este caso. Esto puede ocurrir como consecuencia del fenómeno llamado coagulación intravascular diseminada (CID) crónica. La misma se produce cuando existe una continua o intermitente exposición a la sangre del factor tisular. Durante este proceso se ponen en marcha mecanismos compensatorios a nivel hepático y medular que logran mantener niveles aproximadamente normales de plaquetas y factores de coagulación. La causa más frecuente de CID crónica son las **neoplasias malignas.**

En el caso que discutimos hay algunos datos que pueden hacernos pensar en la existencia de una neoplasia maligna:

- el adelgazamiento marcado de la paciente en los últimos meses;
- el vitiligo:
  - las lesiones compatibles con vitiligo de rápida aparición pueden ser la expresión de un fenómeno paraneoplásico;
  - los pacientes con vitiligo presentan un riesgo aumentado (hasta 180 veces en algunas series) de desarrollar un melanoma cutáneo;
- la probable CID crónica;
- la VES aumentada;
- la presencia de anticuerpos antinucleares. A pesar de que clásicamente se han relacionado con ES o enfermedad mixta de tejido conectivo, recientes series de casos han comprobado la baja sensibilidad y especificidad de estos anticuerpos para dichas enfermedades. En cambio, se los encuentra asociados a otras enfermedades autoinmunes, anemia, HTA, y neoplasias malignas;
- la atelectasia lobar superior: puede haber sido adquirida durante la internación, siendo la causa más probable la formación de un tapón mucoso; pero podría descartarse -debido a la falta de contraste de la tomografía axial computada- la presencia de eventuales adenopatías u otras lesiones intratorácicas;
- la AHI, que, como vimos previamente, puede asociarse a ciertas neoplasias;
- la ES, probable en este caso:
  - hasta el 11% de los casos de ES se asocian a neoplasias. Las más frecuentes son los tumores de pulmón, hígado, orofaringe, esófago, neoplasias hematológicas y linfoproliferativas.
  - es rara como fenómeno paraneoplásico.
  - los cambios inflamatorios y fibrosos típicos de la ES, y ciertas mutaciones genéticas de estos enfermos predisponen al desarrollo de ciertos tumores
  - en los pacientes con ES, uno de los factores de riesgo para presentar una neoplasia es la edad avanzada al momento de diagnóstico.

Como **conclusión**, creo que en este caso existe un trastorno de autoinmunidad sistémico, que da lugar al desarrollo de cambios que podrían sugerir el diagnóstico de esclerosis sistémica, aunque faltan datos para confirmar esta entidad. También este contexto es coherente con la presencia de hemólisis autoinmune, que explica en gran parte la anemia crónica.

Considero además que hay varios argumentos para sospechar una neoplasia maligna.

Ambos procesos, potencialmente asociados, podrían explicar en gran medida muchos de los problemas presentes en esta paciente: las lesiones cutáneas, la

hemólisis microangiopática, la ICC, la IRC, la hipertensión arterial sistémica y pulmonar.

Con respecto a los pasos a seguir en este caso, sugiero:

1. El tratamiento óptimo de la insuficiencia cardíaca. Indudablemente es el problema más urgente en esta paciente, que ha motivado su consulta y posteriormente repetidas internaciones en terapia intensiva.
2. El control de la presión arterial. Contribuye al manejo de la ICC y también constituye la principal intervención ante una eventual CRE.
3. El tratamiento de la AHI: sugiero continuar con prednisona a dosis inmunosupresoras hasta lograr un ascenso de la Hb a 10 mg/dL, luego disminuir progresivamente la dosis. En caso de falta de respuesta recurrir inmunosupresores, Ig, etc.
4. La broncofibroscopia. Ofrecería una mejoría de la función respiratoria en caso de la aspiración de un tapón mucoso. Además tendría un valor diagnóstico ante la sospecha de lesiones mediastinales o pulmonares que provoquen dicha obstrucción.
5. Completar el estudio del proceso autoinmune. La capilaroscopia del lecho ungueal es un método simple que aporta valiosa información sobre cambios tempranos en enfermedades del tejido conectivo. Por eso creo que debe llevarse a cabo. El informe de la biopsia cutánea también puede ser muy valioso para este fin.
6. ¿Buscar una neoplasia maligna? La ICC e hipertensión pulmonar severa, la IRC, la anemia crónica y su edad avanzada implican un pronóstico grave en esta paciente, y seguramente una corta supervivencia. Ante la detección de una neoplasia, sería incoherente plantear sesiones de quimio y radioterapia, y menos aún cirugías resectivas. Planteo por lo tanto limitar los estudios diagnósticos invasivos (VEDA; colonoscopia; nueva TAC con altas dosis de contraste EV).
7. Comunicación con la familia. Considero esencial conocer la opinión de los familiares sobre cuestiones referidas a las expectativas y dudas sobre el caso, informando oportunamente las medidas tomadas y la realidad del pronóstico de la paciente.

#### Referencias:

1. Harrison's. Principles of Internal Medicine 17th Retail. *Systemic Sclerosis (Scleroderma) and Related Disorders*. John Varga. Pag. 2101.
2. Farreras-Rozman. Medicina Interna. Decimocuarta Edición. *Esclerodermia*. M. Villardell Tarrés y V. Fonollosa Pla. Pag. 1267.
3. Characteristics of autoimmune hemolytic anemia in adults: retrospective analysis of 83 cases. Genty I; Michel M; Hermine O;

- Schaeffer A; Godeau B; Rochant H. Rev Med Interne 2002 Nov;23(11):901-9.
4. Pettersson T, von Bonsdorff M. Auto-immune haemolytic anaemia and thrombocytopenia in scleroderma. Acta Haematol. 1988;80(3):179-80
  5. Jolly M; Smaron M; Olsen Utset T; Ellman M. Are isolated antinucleolar antibodies a marker of scleroderma? J Clin Rheumatol. 2003 Oct;9(5):291-5.
  6. S Khan, A Alvi, S Holding, et a. The clinical significance of antinucleolar antibodies
    - a. J Clin Pathol 2008 61: 283-286
  7. Van Eenennaam H, Vogelzangs JH, Bisschops L, Te Boome LC, Seelig HP, Renz M, De Rooij DJ, Brouwer R, Pluk H, Pruijn GJ, Van Venrooij WJ, Van Den Hoogen FH.
  8. Autoantibodies against small nucleolar ribonucleoprotein complexas and their clinical associations. Clin Exp Immunol. 2002 Dec;130(3):532-40
  9. Sánchez JL, Vázquez M, Sánchez NP. Vitiligolike macules in systemic scleroderma. Arch Dermatol. 1983 Feb;119(2):129-33.
  10. Balabanov K, Andreev VC, Tchernozemski I. Malignant melanoma and vitiligo. Dermatologica. 1969;139(3):211-9.
  11. Gregor RT. Vitiligo and malignant melanoma: a significant association?. S Afr Med J. 1976 Aug 28;50(3F):1447-9.
  12. Meli M; Gitzelmann G; Koppensteiner R; Amann-Vesti BR. Predictive value of nailfold capillaroscopy in patients with Raynaud's phenomenon. Clin Rheumatol. 2006 Mar;25(2):153-8. Epub 2005 Jun 11.
  13. Mariusz Ciołkiewicz1, Izabela Domysławska2, Agata Ciołkiewicz3, Piotr Adrian Klimiuk2, Anna Kuryliszyn-Moska. Coexistence of systemic sclerosis, scleroderma-like syndromes and neoplastic diseases. Pol Arch Med Wewn. 2008 Mar;118(3):119-26.
  14. Vito Racanelli, Marcella Prete, Carla Minoia, Elvira Favoino, Federico Perosa. Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. Autoimmunity Reviews 7 (2008) 352-358.