

## POLIQUISTOSIS RENAL, HIPERPARATIROIDISMO Y CARCINOIDE DE DUODENO

E.F., H.C.: 53.880, sexo femenino, 60 años. Fecha de ingreso (última internación): 2-6-2000; Fecha de defunción: 29-7-2000. A. N° 3207.

Mujer de 60 años de edad que ingresó por última vez al IDIM casi dos meses antes de fallecer para descompresión quirúrgica del canal medular lumbar. Tenía poliquistosis renal y hepática e inició hemodiálisis en 1986. En 1988 desarrolló polineuropatía en miembros inferiores, fue colecistectomizada y tuvo infección por virus de la hepatitis C por lo cual recibió interferón. Además desarrolló hiperparatiroidismo secundario y en 1991 se le diagnosticó hiperplasia y cáncer de paratiroides por lo que se le realizó paratiroidectomía, y tiroidectomía. En junio de 1995 se le diagnosticó meningioma ubicado en la segunda y la tercera circunvolución fronto-temporal derecha. En febrero de 1996, en una endoscopia, se encontró, en duodeno, una lesión polipoide pequeña que resultó ser un tumor neuroendocrino (carcinoide); la misma lesión se encontró en junio de 1998, no se halló en septiembre de 1999. El 5 de junio del 2000 se operó de la columna lumbar (artrodesis por canal estrecho) y a las 72 horas desarrolló hemorragia digestiva baja por diverticulosis colónica. El 10 de junio desarrolló una neumonía intra-hospitalaria y el 16 una infección de la herida quirúrgica por *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis* ampicilino-sensibles con hemocultivos positivos para *E. coli*. Recibió tratamiento antibiótico con ceftriaxona. El 13 de junio continuaba con fiebre y supuración de la herida quirúrgica, por lo que se cambió el tratamiento antibiótico a ceftazidina-vancomicina. Además, la radiografía de tórax mostró progresión de un infiltrado en base derecha y caída del a/A de 0.59 a 0.38. El 20 de junio se recibió el informe del cultivo de la herida quirúrgica con el desarrollo adicional de *Acinetobacter baumannii* sensible a piperacilina-tazobactam y comenzó a recibir este antibiótico. Ese mismo día tuvo fiebre y bacteriemia luego de la curación de la herida quirúrgica. El 24 de junio se realizó una curación y debridación quirúrgica de la herida, se observó que entre L3 y L4 quedó expuesta la duramadre, la misma era vital y no mostraba soluciones de continuidad. El 27 de junio presentó otro episodio de fiebre y bacteriemia luego de curación de la herida quirúrgica. El 30 de junio continuaba febril y se recibió el informe bacteriológico con: *A. baumannii* sensible a imipenem, *E. coli* y *Morganella morganii* ampliamente sensibles, *Enterobacter cloacae* multiresistente pero sensible a imipenem, y *Enterococcus faecium* vancomicina-resistente, sólo sensible a cloranfenicol-minociclina y moderadamente resistente a gentamicina. Inició imipenem. La herida granulaba, estaba limpia, sin pus ni tejido necrótico. El primero de julio desarrolló una bacteriemia intra-diálisis y debido a que el enterococo vancomicina-resistente era sensible a cloranfenicol, inició este antibiótico y evolucionó favorablemente. El 10 de julio se realizó una nueva curación de

la herida. El 12 de julio presentó fiebre y un episodio de hipoglucemia. El 14 de julio desarrolló tricitemia por lo que se realizó una punción de médula ósea que mostró alteración de la maduración eritroblástica asociada al cloranfenicol y evidencias de hemofagocitosis. Se suspendió el cloranfenicol. El 17 de julio se realizó otra curación de la herida en la que no se halló supuración, granulaba adecuadamente; se abrió la herida de la cresta ilíaca, se resecaron tejidos desvitalizados, se suturó por planos, dejando el extremo abierto en la cresta ilíaca, aproximándose los bordes de la herida. Se suturó la piel en extremos, dejando abierto el tercio central. El 20 de julio se encontraba afebril y se suspendió el imipenem. El 24 de julio nuevamente presentó fiebre, la herida tenía olor fétido pero los tejidos eran vitales; se inició vancomicina. En ese momento se había recuperado de la tricitemia. Esa misma noche presentó fiebre, hipoglucemia e hipotensión arterial 60/40 que no respondió a la expansión con solución salina, por lo que se colocó una vía central e inició tratamiento con inotrópicos. El 25 de julio se recibió el informe de los hemocultivos, 2/2 positivos para *E. coli*, por lo que se volvió a tratar con imipenem. El 26 se realizó una nueva curación de la herida, los caputones estaban mojados y con olor fétido por lo que fueron removidos. No se descubrieron colecciones purulentas ni necrosis tisular. La paciente presentó nuevamente hipotensión arterial, ahora refractaria, por lo que se colocó catéter de *Swan-Ganz*, que mostró parámetros de sepsis. El 27 de julio presentó tres episodios de crisis motoras parciales con predominio de hemicuerpo derecho, por lo que inició tratamiento con difenilhidatoína y ácido valproico. Durante la noche presentó una convulsión generalizada. Evolucionó hemodinámicamente inestable, requiriendo adrenalina. El 29 de julio, al finalizar la diálisis, presentó mayor hipotensión, hemorragia profusa por boca y mala mecánica respiratoria; un hemocultivo seriado que desarrolló *E. faecium* vancomicina-resistente, en 2/2 muestras. Se intubó y se observó en el tubo abundante sangre. Se realizaron maniobras de reanimación, sin respuesta, y la paciente falleció.

### Discusión radiológica

*Dra. Gabriela Di Paola:* En la radiografía de tórax del ingreso no se identificaron imágenes patológicas pleuroparenquimatosas, tenía una relación cardio-torácica aumentada, la aorta elongada y calcificada y elevación del diafragma derecho. Había pérdida de la alineación de cuerpos costales posteriores bilaterales y parecían haber fracturas costales bilaterales. En la radiografía del

**Palabras clave:** poliquistosis renal, hiperparatiroidismo, carcinoide de duodeno.

**Key words:** polycystic kidney, hyperparathyroidism, duodenal carcinoid.

Reunión anatomoclínica efectuada en el Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari el 6-X-2000.

Editores: Dres. Alejandro Grinberg y Guillermo Carro

14 de junio se observa un infiltrado intersticio-alveolar en la base pulmonar derecha, que mejora en las radiografías del 16 y del 21. La última radiografía de tórax es del día del fallecimiento, no se identificaron lesiones en parénquima pulmonar. El arco medio cardíaco izquierdo aparece convexo. En la radiografía post-quirúrgica de columna lumbar de perfil del 13 de junio, llama la atención la disminución de la densidad a nivel de la columna lumbar, hay una retrolistesis L5-S1 y disminución de los espacios articulares de los cuerpos vertebrales lumbares con irregularidad de las carillas. Llama la atención la alteración de la cortical de la carilla inferior y un ligero acunamiento anterior de L2.

*Dr. Ricardo Ré:* En las tomografías (TAC) y resonancias (RNM) de cerebro que tiene desde 1995, la paciente tenía una lesión redonda de aproximadamente tres centímetros de diámetro, con densidad cálcica que no reforzaba con gadolinio, compatible con meningioma fronto-temporal derecho; no se modificó en los cinco años subsiguientes. Hay dos RNM de columna lumbar, una de diciembre de 1996 y otra de marzo de 2000. En la de 1996, hay una lesión a nivel L4-L5 con hipo-intensidad en T1 con compromiso inflamatorio de las carillas articulares inferior y superior respectivamente, como se ve en la región lateral izquierda, que es hiperintensa en las imágenes de T2. En ese momento no tenía compromiso del canal medular, los discos intervertebrales tenían intensidad de señal normal, excepto en L4-L5 y L5-S1 que están involucrados dentro de la lesión. El espacio L4-L5 se ve marcadamente disminuido de tamaño, tiene hiperintensidad de señal en algunos sectores pero hipointensidad en la mayoría. No dispongo de las imágenes parasagittales del lado izquierdo, aunque parece que está ocupado el agujero de conjunción del lado izquierdo, lo que provoca compresión radicular tanto en L4-L5 como L5-S1. La RNM del 2000 era muy parecida a la de 1996. La TAC de columna lumbar del 28 de junio de 2000 tenía una marcada desorganización de toda la región posterior del tejido celular subcutáneo. Tenía imágenes aéreas bilaterales que estaban sobre todo por detrás del hueso ilíaco a predominio del lado izquierdo. En la TAC de abdomen y pelvis se ven los múltiples quistes en el hígado, sobre todo en el lóbulo izquierdo, que es un hallazgo habitual en la poliquistosis. Tenía esplenomegalia de 13 a 14 cm y me llamó la atención la imagen de los riñones. No son grandes como se ven en la poliquistosis renal sino pequeños y tienen múltiples calcificaciones. Tienen algunas imágenes de quistes en la región periférica del riñón, sobre todo en el riñón derecho. El riñón izquierdo es marcadamente atrófico y totalmente calcificado. No tiene adenopatías retroperitoneales y en ese momento tenía líquido libre en cavidad peritoneal, en el fondo del saco de Douglas. En la TAC de tórax se ve aumento de tamaño de la silueta cardíaca,

calcificación del anillo valvular aórtico, sobreelevación del diafragma derecho y líquido pleural bilateral.

### Discusión clínica

*Dr. Alejandro Grinberg:* Esta paciente se trató los últimos 15 años en el Instituto, casi todos la conocimos. Venía tres veces por semana a hemodiálisis, tenía una vida muy sufrida y el final estuvo marcado por complicaciones. Tenía enfermedades de transmisión genética, como la poliquistosis renal, el meningioma y el cáncer de paratiroides. En los primeros años de atención tenía nódulos tiroideos que retrogradaron con hormona tiroidea. Posteriormente desarrolló hipotiroidismo, por lo cual nuevamente recibió hormona tiroidea. Debido a insuficiencia renal crónica desarrolló hiperparatiroidismo secundario muy sintomático, con dolores óseos generalizados; llegó a tener 20 000 unidades de parathormona en sangre. Posteriormente se constató hipercalcemia, dato que indicaba hiperparatiroidismo autónomo y que motivó la paratiroidectomía. En la cirugía se vio que había una gran infiltración del cuello y el informe anatómo-patológico fue carcinoma de paratiroides. No encontré en la bibliografía asociación de cáncer de paratiroides con hiperplasia de paratiroides por hiperparatiroidismo secundario o autónomo. El carcinoma de paratiroides es raro en el hiperparatiroidismo, solamente el 2% tiene un carcinoma de paratiroides funcionante. Comparado con el adenoma, estos pacientes son más sintomáticos, tienen la masa en el cuello, hipercalcemia, enfermedad renal y ósea. El pronóstico está signado por la hipercalcemia y el promedio de supervivencia es de 6 a 7 años. Cuando un paciente con hiperparatiroidismo primario desarrolla una hipercalcemia grave y resistente, se debe evaluar la posibilidad de cáncer de paratiroides. Este tumor es de transmisión genética y está relacionado con el gen del retinoblastoma y anomalías del anti-oncogen p53. El cáncer de paratiroides es una enfermedad con alto grado de recurrencia, a los 10 años el 90% recurre; llama la atención que esta paciente vivió alrededor de 10 años luego de la cirugía y nunca más tuvo hipercalcemia; en el postoperatorio desarrolló el esperado síndrome del hueso hambriento, provocado por la abrupta caída en los niveles de parathormona. Esto provoca un desbalance entre formación de hueso por los osteoblastos y la resorción ósea por los osteoclastos, en favor de la primera, con influjo de calcio al hueso y la consiguiente grave hipocalcemia. También se produce influjo de fósforo y magnesio en los huesos. Es por esto que los pacientes en el postoperatorio inmediato deben estar controlados en terapia intensiva con grandes aportes de calcio, y los pacientes en diálisis se deben tratar con vitamina D una semana antes de la operación para evitar la grave hipocalcemia postoperatoria. Evolucionó favorablemente con los aportes de calcio. Un

hallazgo de un estudio endoscópico fue un pólipo duodenal que resultó un tumor carcinoide. La localización habitual de éstos es el apéndice o el intestino delgado y solamente un 10% desarrollan el síndrome carcinoide. Esta paciente consultó durante muchos años por diarrea y síntomas digestivos que fueron catalogados como colon irritable, no podemos descartar que estos síntomas fueran los de un síndrome carcinoide. En algún momento se encontró agrandamiento de la silla turca y en la última internación desarrolló hipoglucemia. Se podría especular, aunque no tenía historia familiar, que la paciente tenía neoplasias múltiples endocrinas, tipo I. Estas asocian tumores endocrinos, más comunmente hiperplasia para-tiroidea, pituitaria y tumores endocrinos pancreáticos, menos frecuentemente tumores adrenales y carcinoides. Tenía poliquistosis hepática, enfermedad autosómica dominante, desarrolló diverticulosis colónica, que está relacionada genéticamente con la poliquistosis hepática y en la última internación tuvo una hemorragia digestiva baja atribuida a los divertículos. También tuvo una pancreatitis aguda de causa no aclarada, ya que no era etilista, había sido colecistectomizada y no había cálculos ni dilatación de colédoco en las ecografías. Especulando también, la pancreatitis es una enfermedad relacionada con el cáncer de paratiroides. Tuvo un meningioma, que no creció en los últimos cinco años y no fue operada. En una de las internaciones desarrolló convulsiones pero se comprobó un hematoma subdural espontáneo, aunque no sé si tuvo relación con la heparina de la diálisis. Desarrolló polineuropatía en miembros inferiores, seguramente vinculada a la insuficiencia renal crónica. En el último período la paciente se quejaba de intensos dolores lumbares. Fue estudiada y se decidió la realización de la cirugía de canal estrecho lumbar. Creo, ahora, que no estaba en condiciones de operarse. Tuvo múltiples complicaciones postoperatorias, se operó el cinco de junio y a los tres días tuvo una hemorragia digestiva baja y neumonía y luego una infección de la herida quirúrgica que marcó el rumbo de su evolución. Se le hicieron varias curaciones, se infectaba con múltiples microorganismos, en su mayoría enterobacterias y estafilococo y tuvo hemocultivos positivos en tres oportunidades. En el día de su muerte apareció un hemocultivo positivo para enterococo. Uno de los problemas fue el desarrollo de un temido enterococo vancomicina-resistente que hubo que tratar con cloranfenicol, ya que era sensible a este antibiótico, y con el cual desarrolló toxicidad medular, por lo que se discutió el uso de linezolid, antibiótico útil para esta eventualidad. Debido a las múltiples infecciones, se llegó a discutir la remoción de los clavos, pero no hubo acuerdo con esta postura. En definitiva, creo que esta paciente se murió como consecuencia de una sepsis con coagulación intravascular diseminada, generada por una infección de la herida quirúrgica. El evento final probablemente fue una

hemorragia digestiva dado que hubo una caída del hematocrito a 16% en el último día.

*Dra. Patricia Santoro:* No encontramos en la literatura asociación entre meningioma y poliquistosis renal. Los meningiomas se asocian a la esclerosis tuberosa y a la enfermedad de von Recklinhausen. El gen que se relaciona con la esclerosis tuberosa se encuentra pegado al gen de la poliquistosis renal. Pero esta enferma no tuvo ni esclerosis tuberosa ni enfermedad de von Recklinhausen. La poliquistosis renal se asocia a aneurismas cerebrales, pero no hubo evidencias de ello. En la última internación presentó por primera vez convulsiones y tenía dos causas que podían justificarlas, una es el meningioma y la otra el hematoma subdural. Si bien pudo ser un hematoma subdural espontáneo, es probable que fuera secundario a un traumatismo que pasó inadvertido. Un porcentaje importante de los hematomas subdurales tienen lesión cortical y eso hace que sean más frecuentes las convulsiones. En relación a la sepsis no hubo indicios de compresión medular por un empiema epidural y que ésta haya sido la colección no drenada que perpetuara la infección.

*Dr. Guillermo Benchetrit:* La paciente tuvo una hepatitis C, frecuente en los hemodializados, fue tratada y tuvo buena evolución. El episodio final fue una sepsis por una infección postoperatoria que no pudo controlarse. Estoy de acuerdo con el Dr. Grinberg en cuanto a la evaluación pre-quirúrgica, pero es difícil saber qué hay que evaluar para tomar la decisión de operar. En una persona sana el riesgo de infección en este tipo de cirugía con colocación de prótesis, que es una cirugía limpia, es del 1 o 2%. En nuestro país no tenemos datos ciertos, pero el riesgo es de alrededor del 10%, ¿pero cuánto sería en este tipo de huésped? Quizás sea más alto. La infección en este tipo de cirugía es poco frecuente pero cuando ocurre tiene efectos devastadores porque es de difícil control e implica a una prótesis, donde los gérmenes resisten la acción de los antibióticos. Además, en la mayoría de los casos las prótesis no pueden retirarse por dificultades técnicas o por riesgo de complicaciones serias. ¿Por dónde llegan los microorganismos cuando ocurre este tipo de infección? Toda cirugía tiene algún grado de contaminación, en la cirugía limpia ocurre durante el acto quirúrgico a partir de la flora vecina, la de piel. Pero en ese caso uno encontraría otro tipo de microorganismos y no los que tenía. Una posibilidad es que se haya contaminado con la flora del periné, otra es la llegada, por vía hematogena, desde un foco distante, pero al momento de la cirugía no lo tenía. Lo más probable es que la infección haya sido por vía exógena, pues tuvo melena y la flora era polimicrobiana. Esto no es frecuente y pensamos que la infección fue de origen intestinal, por el ha-

llazgo de enterococo multirresistente y otras enterobacterias, y persistió hasta el final con episodios de bacteriemia. La persistencia de estos episodios no dependía tanto de la resistencia a los antibióticos, sino de una infección no resuelta. ¿Dónde estaba esta infección? Creemos que en el lecho quirúrgico, allí se aislaron siempre los mismos gérmenes, en la prótesis, en el hueso y quizás en los tejidos profundos y en músculo, el cual era poco accesible. Es posible que desde la herida quirúrgica haya ocurrido una infección a distancia, quizá una endocarditis, poco frecuente en la bacteriemia a enterococo. Otra posibilidad es que se haya abscedado algún quiste hepático o que haya tenido, debido a los episodios convulsivos, algún foco de cerebritis o absceso cerebral. Estos serían hallazgos, innecesarios para explicar la evolución. Esta paciente fue la primera que se infectó con enterococo resistente a vancomicina y con hemocultivos positivos. En el IDIM los enterococos hasta ahora fueron sensibles a la ampicilina. Este es un habitante normal del intestino, poco virulento y causa de infecciones polimicrobianas. Su papel patogénico es muy discutido, en muchas infecciones intraabdominales no se lo trata y la evolución es favorable; sin embargo, es causa cada vez más frecuente de infecciones hospitalarias. El empleo de antibióticos tiene que ver con esto. Las cefalosporinas de tercera generación favorecieron su aparición y diseminación, luego la vancomicina favoreció la aparición de resistencia. En Bélgica, hasta un 20% de la población puede ser portadora. Casi la mitad del consumo mundial de antibióticos corresponde a los seres humanos, el resto en plantas y animales. Hay glicopéptidos parecidos a la vancomicina que se emplean en aves y esto permite la colonización de éstas por enterococos multirresistentes y las personas que ingieren estos alimentos están colonizadas por este germen. Esto en Europa; en nuestro medio aún es poco frecuente. Buscamos si había pacientes cercanos a ella colonizados, dado que el entero-coco sobrevive en el medio ambiente. Sobre siete pacientes que pudimos evaluar con coprocultivos, en tres o cuatro apareció el microorganismo y se tomaron las precauciones para evitar la diseminación. El tratamiento del enterococo vancomicina-resistente es difícil. Se intentó con cloranfenicol, pero su efectividad bacteriostática es baja, sólo responde el 50% de los pacientes con bacteriemia; la paciente presentó complicaciones hematológicas. El día del fallecimiento conseguimos, en un protocolo de uso compasivo, una nueva droga, sinercid, que junto con el linezolid, son efectivas para este microorganismo. El haber dispuesto de ellas, no habría cambiado la evolución.

*Dra. Silvia C. Predari:* Creo que la evolución de la paciente estuvo signada, en gran medida, por la infección polimicrobiana y finalmente, por la sepsis por la cepa de *Enterococcus faecium* multi-resistente y fundamen-

talmente vancomicina-resistente, documentada microbiológicamente. La resistencia a los glucopéptidos en enterococos se presenta con mayor frecuencia en *E. faecium* que en el resto de las especies, siendo el fenotipo prevalente el Van A, con altos niveles de resistencia a vancomicina y teicoplanina, es decir con CIMs superiores o iguales a 128 µg/ml. Conocido el perfil de sensibilidad del microorganismo, se adicionó al esquema terapéutico cloranfenicol. Nosotros realizamos el monitoreo de la terapia antibiótica a través de la determinación de los poderes inhibitorios y bactericidas del suero en el pico y en el valle, que desgraciadamente fueron muy malos y no garantizaban la curación microbiológica, resultando todos inferiores a 1:2. Es sabido que el cloranfenicol tiene una actividad esencialmente bacteriostática y no bactericida como se hubiese requerido, pero también sabemos que actualmente no existe un esquema terapéutico realmente efectivo y disponible en nuestro medio contra este tipo de cepas. Se perfilan como útiles algunas nuevas drogas como el linezolid, aunque también actúa como un bacteriostático. Las cepas de enterococos vancomicina-resistentes comenzaron a detectarse en nuestro país en 1997. En nuestra institución a partir de 1998 y actualmente, aunque las buscamos, no tenemos más de dos a tres casos por año, y de portadores. Demás está decir que debemos extremar todas las medidas de las buenas prácticas en todos los procedimientos, y el aislamiento del paciente cuando algún portador es detectado, para evitar la diseminación de estos microorganismos.

*Dr. Daniel Rimoldi:* A esta paciente, en 1978, se le diagnosticó bocio nodular y fue tratada con hormona tiroidea para reducir el tamaño de los nódulos. Años más tarde, cuando se realizó la paratiroidectomía, también se hizo la tiroidectomía total y quedó con tratamiento sustitutivo. Lo más importante fue el hiperparatiroidismo secundario, tal vez autónomo, con diagnóstico ulterior de carcinoma paratiroideo. Esta es una enfermedad que tiene un componente genético relacionado con el gen del retinoblastoma, conjuntamente con otro gen supresor, que es el p53. Coincidió en lo llamativo de la aparición de este tumor en una paciente con hiperparatiroidismo. En éste hay una proliferación policlonal de la glándula paratiroidea que lleva a una hiperplasia difusa; si la proliferación es monoclonal lleva a la formación de adenomas. Lo interesante es que pareciera ser un fenómeno secuencial: se inicia con proliferación celular policlonal, luego monoclonal y pasa de una hiperplasia al adenoma. Podría teorizar que el carcinoma de paratiroides puede ser consecuencia de un fenómeno secuencial que se inicia con hiperplasia, luego con adenoma y termina como un carcinoma. Sin embargo, el carcinoma paratiroideo se instala de inicio como tal, con altísimos valores de paratohormona circulante. La

existencia del tumor carcinoide es indudable, se encontró en dos de dos endoscopias duodenales. Sin embargo, no parece que la paciente haya tenido un síndrome carcinoide, la impresión es que los trastornos digestivos eran funcionales. La paciente tenía una silla turca vacía, nombre surgido de los informes de las antiguas neumoencefalografías. La inyección de aire en el espacio subaracnoideo muestra su distribución; si existen hernias invaginadas en la silla turca, la imagen resultante es la del aire dentro de la misma, que se ve como un espacio vacío, de allí el nombre. En realidad es un aracnoidecele que se da porque hay un diafragma compaciente y pulsación del líquido cefalorraquídeo. No tengo claro la causa de las hipoglucemias, no creo que hayan sido de causa endocrina. La paciente falleció de sepsis y fallo multiorgánico.

*Dra. Mirta Virginillo:* La conocimos en 1988 y la evaluamos muchas veces por síntomas digestivos que parecían funcionales. Tenía dolor, distensión abdominal, meteorismo, un episodio de proctorragia leve y, a veces, diarrea relacionada con *stress*. Otras veces consultó por acidez y síntomas de reflujo gastroesofágico. Por estos síntomas se le hicieron seis endoscopias, altas y bajas. En las altas solo tenía una leve antritis; en la rectoscopia se encontró anitís y hemorroides. Se interpretó que tenía colon irritable y fue medicada. Tenía una poliquistosis renal y hepática, que como se dijo, es una enfermedad autosómica dominante. La asociación de quistes renales y hepáticos ocurre en hasta un 50% de los pacientes; la evolución depende de los quistes renales, que llevan a la insuficiencia renal. Los quistes hepáticos suelen ser asintomáticos, el contenido es similar al plasma y no comprometen la función hepática; pueden complicarse con ruptura, hemorragia, infección, dolor y compresión de la vía biliar. La paciente tuvo una hepatitis por virus C que se trató con interferón con buena respuesta. La incidencia de hepatitis C en pacientes hemodializados era del 40%, ahora es del 15 al 25% y el 75% va a la cronicidad. En la actualidad se trata con interferón y ribavirina, pero se trató alrededor del año 1990, cuando sólo se usaba interferón. La respuesta al interferón es de alrededor del 50%, pero a largo plazo es del 30% o menos. En esta paciente no sabemos exactamente qué ocurrió porque la hepatitis C se trató en otra institución; en 1990 se operó de una colecistectomía y en esa oportunidad se hizo una biopsia de hígado que se informó como hígado normal. En 1998 se midió la carga viral, fue muy elevada, posteriormente desarrolló esplenomegalia. Creemos que la hepatopatía por virus C fue a la cronicidad y en algún momento nos planteamos repetir la biopsia de hígado, antes de un eventual trasplante renal. Debido a los múltiples quistes temíamos a las complicaciones. Cuatro años después de la colecistectomía presentó dolor abdominal con ascenso

enzimático y con amilasa muy elevada, por lo cual se diagnosticó pancreatitis aguda; no tengo clara la causa. Las posibles son: el alcohol, pero la paciente no era etilista, otra la litiasis residual en colédoco, éste medía 13 mm (en los colecistectomizados el colédoco mide de 8 a 10 mm), pero no se vieron cálculos. Otra posibilidad es la pancreatitis relacionada al hiperparatiroidismo que se encuentra en hasta un 7% y la causa se cree que es la hipercalcemia, que esta paciente tuvo. Otra causa de pancreatitis aguda es la uremia, pero esta paciente se encontraba en hemodiálisis. La pancreatitis fue leve y se resolvió en dos o tres días. En una endoscopia que hicimos en 1996 por dolor abdominal y acidez encontré en el bulbo duodenal un pequeño pólipo que antes no tenía. Lo biopsiamos y fue una sorpresa saber que se trataba de un pólipo carcinoide. No adjudicamos los síntomas digestivos al carcinoide, creemos que fue un hallazgo. Se discutió si éste contraindicaba un eventual trasplante renal. El tumor carcinoide es muy poco frecuente, habitualmente se presenta en el apéndice, el recto, o el delgado. En general los pacientes son catalogados como portadores de colon irritable. Posteriormente aparecen síntomas más específicos, como por ejemplo rubor facial, que nunca presentó. Cuando el tumor carcinoide es de menos de 1 cm es baja la incidencia de metástasis hepáticas, alrededor del 2%; cuando es mayor de 2 cm casi el 100% de los pacientes las tienen y en ese momento son sintomáticos. No tuvo metástasis hepáticas, ni por ecografía, ni por tomografía computada. No podemos descartar que haya tenido un síndrome carcinoide. En cuanto a la hemorragia digestiva, tenía divertículos colónicos que se conocían desde 1989. En la última internación, con la sepsis y complicaciones postoperatorias, tuvo una hemorragia digestiva, el hematocrito descendió diez puntos. Se le hicieron endoscopias digestivas altas y bajas, la alta solo mostró una antritis leve. Pensamos en el síndrome de Zollinger-Ellison, pero nunca encontramos una úlcera. En las endoscopias bajas se encontraron múltiples bocas diverticulares, no podemos asegurar que la hemorragia haya provenido de ahí. Estas endoscopias fueron hechas un mes antes de que falleciera. El último día de su vida también tuvo una hemorragia digestiva. Esta última hemorragia pudo deberse a sepsis con falla multiparenquimatosa y gastritis erosiva aguda.

*Dr. Alfredo Zucchini:* La seguimos durante quince años de hemodiálisis. La expectativa de vida cuando empezó la diálisis, a los 45 años, era de 6.9 años. Interesaría dilucidar qué tipo de osteopatía tenía. Vivió casi diez años sin las paratiroides, así que hay muchas posibilidades que haya tenido una osteopatía aplásica. Por este motivo era importante discutir cómo se encaraba la cirugía de la columna lumbar, porque en un hueso aplástico las posibilidades que la misma funcione adecuadamente son relati-

vas. La paciente no tenía muchas alternativas, dado que el dolor lumbar era intolerable. En cuanto al origen del hiperparatiroidismo, se sabe que en la hiperplasia la glándula paratiroides tiene menos afinidad por el calcitriol, hay menos receptores y una sobre-expresión de la pre-pro-parathormona, y esto hace que la glándula crezca en forma incontenible. Tenemos la duda si la paciente tuvo un carcinoma paratiroideo o fue una forma de crecimiento anómala de las células de la glándula paratiroides, el carcinoma paratiroideo es una rareza. Otro punto de interés es si la hepatitis por virus C evolucionó a pesar del tratamiento con interferón. En un estudio multicéntrico en el cual participamos, de 28 pacientes con hepatitis C tratados con interferón, al año únicamente uno solo había negativizado el virus C. En cuanto a la cardiopatía, el hecho de no tener parathormona circulante disminuye la posibilidad que haya tenido una miocardioclerosis. Pero la paciente se sobrehidrató con frecuencia, tenía cavidades dilatadas y calcificación valvular, así que probablemente haya tenido una miocardiopatía avanzada. Existe la posibilidad que haya desarrollado una amiloidosis, no sólo por los años de diálisis sino porque tenía un síndrome de túnel carpiano y hombro doloroso. Esto es frecuente en quienes llevan mucho tiempo en diálisis con membranas de baja biocompatibilidad como el cuprofan, que utilizó en las primeras épocas de su diálisis. Finalmente se discutió si era pasible de trasplante renal, se coincidió que era una mala candidata por las enfermedades y complicaciones que padeció que se hubieran acentuado con la inmunosupresión: un cáncer de paratiroides, un tumor meníngeo y el pólipo carcinoide, que contraindicaban el trasplante.

*Dr. M. Andrés Nicastro:* El cloranfenicol prácticamente no se usa en la actualidad, en los Estados Unidos era la primera causa de aplasia medular entre 1949 y 1952. El efecto sobre la médula ósea es una supresión reversible de la progenie eritroblástica que creo que es lo que esta paciente tuvo y que en realidad no es un efecto tóxico, sino más bien un efecto farmacológico. Se vieron los elementos típicos, la vacuolización de los pro-eritroblastos y los sideroblastos anillados. A esto no se le puede llamar aplasia por cloranfenicol, porque la aplasia verdadera aparece tardíamente, después de los 30 días. Creo que la pancitopenia fue por consumo por sepsis grave, probablemente algún componente de hemofagocitosis y no sé si tuvo un cuadro final de coagulación intravascular.

*Dra. Liliana Contreras:* Encontré un trabajo sobre 13 pacientes con hiperparatiroidismo secundario debido a insuficiencia renal crónica, que tuvieron un carcinoma de paratiroides. Este podría ser un caso más; el diagnóstico fue hecho en la cirugía viendo la invasividad del

tumor, un rasgo característico<sup>1-2</sup>. En la radiografía, pareciera que la paciente tenía una silla turca parcialmente vacía. Una posibilidad podría ser el aumento de la presión del líquido céfalo-raquídeo por el meningioma o que haya tenido un tumor intraselar que al necrosarse haya retraído el diafragma selar, y que pudo no haber dado síntomas nunca. Me llama la atención la cantidad de problemas endocrinológicos que tuvo esta paciente. Es difícil asegurar que haya tenido neoplasia endocrina múltiple de tipo I. No sé si la hipoglucemia existió, pero tuvo un pólipo carcinoide, los tumores pancreáticos que se describen en las neoplasias endocrinas múltiples de tipo I tienen un origen neuro-ectodérmico.

*Dr. Rodolfo S. Martín:* Es interesante preguntarse si se trata de una poliquistosis renal ocasionada por un gen distinto a los conocidos, porque cada vez que se asocia una enfermedad con gen conocido con otra con gen desconocido, los genes responsables pueden estar muy cerca en el genoma. La enferma presentó un cáncer de paratiroides, que puede resultar de mutaciones de un gen relacionado con el del retinoblastoma, ubicado en el cromosoma 13. La poliquistosis renal se relaciona a los cromosomas 16 o 4 (genes PKD1 y PKD2). Si se hubiera descartado una poliquistosis debida a estos genes, podría haberse pensado en un gen cercano al gen del retinoblastoma; porque un ligamiento de genes ubicados en cromosomas distintos es imposible. El estudio de esta anomalía habría sido difícil, porque su familia era poco numerosa, sólo dos miembros con poliquistosis, y con una penetrancia desconocida del carcinoma paratiroideo. Nuestro laboratorio está buscando un nuevo gen en una familia con poliquistosis hepática autosómica dominante, sin quistes renales, pero esa familia es numerosa, lo cual posibilita la búsqueda de recombinaciones y ligamientos y facilita el mapeo del gen. En síntesis, en el caso que discutimos tendría que haberse demostrado primero un origen distinto a los genes PKD1 y PKD2 y luego plantearse otras hipótesis.

## Discusión anatomopatológica

*Dra. Clarisa L. Alvarez:* Comenzaremos con las biopsias que tuvo en vida la paciente. En el año 1996 se extrajo un pólipo de la segunda porción del duodeno que correspondía a un carcinoide; en el momento de la autopsia se lo buscó específicamente y no se observó recidi-

<sup>1</sup> Boyle NH, Ogg CS, Hartley RB, Owen WJ. Parathyroid carcinoma secondary to prolonged hyperplasia in chronic renal failure and coeliac disease. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 100-3.

<sup>2</sup> Miki H, Sumimoto M, Inoue H, Kita S, Monden Y. Parathyroid carcinoma in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Surgery* 1996; 120: 897-901.

va. En el año 1991 se operó de un carcinoma de paratiroides, el carcinoma de paratiroides tiene patrones diferentes de comportamiento al resto de los tumores, uno de los criterios es la infiltración de la cápsula, y este criterio prevaleció en este caso donde se observa tejido paratiroideo infiltrando el tejido fibroso alrededor de la glándula (Figura 1). Hoy podríamos preguntarnos, después de 9 años de evolución y viendo en la autopsia que no ha tenido metástasis, que es otro criterio de malignidad, si estos focos corresponden a verdadera infiltración o a paratiroideomatosis.

*Dr. Juan Antonio Barcat:* La paratiroideomatosis ocurre por hiperplasia de múltiples pequeños restos embrionarios de paratiroides en el cuello o cuando, en una extirpación trabajosa e incompleta, se siembra tejido paratiroideo en los tejidos adyacentes; en este caso la infiltración del tejido periparatiroideo se observó en la primera intervención, y la infiltración en sólo una paratiroides agrandada la notaron los cirujanos entonces; la extirpación se completó muy poco tiempo después. En este caso no hubo metástasis ni recidiva.



Fig. 1.– Carcinoma de paratiroides. H.E.

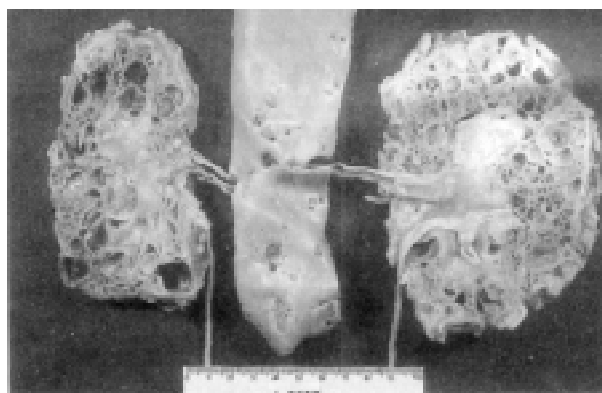


Fig. 2.– Riñones poliquísticos.



Fig. 3.– Hígado con quistes.

*Dra. Clarisa L. Alvarez:* En la autopsia no se encontró tiroides, había sido extirpada y recibía terapia de reemplazo. Los riñones pesaban 300g el izquierdo y 500g el derecho, estaban compuestos por múltiples quistes de diferente tamaño, que ocupaban tanto corteza como médula con contenido claro o sanguinolento (Figura 2). Histológicamente se observa parénquima renal atrófico entre los quistes y calcificación de la pared de los mismos, y calcificación metastásica en la pared de las arterias. La aorta presenta leve a moderada ateromatosis, por encima de las renales tiene unas pocas placas fibrosas y calcificadas. El hígado también tenía quistes, de 2 a 5cm, de paredes lisas y contenido claro, traslúcido (Figura 3). Había sido colecistectomizada y el colédoco estaba dilatado, medía 3.3cm de circunferencia sin litiasis residual. La hepatitis C no había evolucionado a cirrosis, tenía acentuada fibrosis portal con proliferación ductular e infiltrados predominantemente linfocitarios; tenía, además, hígado de sepsis. El corazón estaba agrandado, pesaba 520 g, el ventrículo izquierdo medía 17 mm, con hipertrofia concéntrica y miocardiopatía. Tenía pericarditis fibrinosa en organización, seguramente urémica. No se encontraron lesiones que justificaran la hemorragia de la paciente, tenía el orificio de traqueostomía limpio, sin signos de hemorragia, y había sangre en la cara posterior de la faringe, tal vez como consecuencia de las maniobras de intubación. Los pulmones estaban aireados, de color herrumbroso, la condensación en el lóbulo inferior que mostró la radiografía estaba resuelta, quedaban algunos macrófagos con hemosiderina. No se encontró signos de infección, había lesiones de daño alveolar difuso con hiperplasia del revestimiento alveolar y algunas membranas hialinas, y calcificación metastásica de paredes alveolares y de las arterias. Había, además, tromboembolismo pulmonar. Tenía pancreatitis crónica con metaplasia escamosa del epitelio de los conductos. El hueso estaba desmineralizado con trabéculas óseas delgadas con osteoide. En la médula había hiperplasia de la serie roja.

**Diagnóstico anatómico (A 3207)**

*Insuficiencia renal crónica en hemodiálisis durante 15 años.*

1. *Poliquistosis renal bilateral (riñón derecho 525 g, riñón izquierdo 300g). Poliquistosis hepática (2850 g). Calcificación metastásica pulmonar y renal. Hepatitis crónica (virus C); hígado de sepsis. Espleno-megalia*

*congestiva (875 g). Pericarditis fibrinosa en organización. Daño alveolar difuso. Tromboembolismo pulmonar.*

2. *Ateromatosis moderada de aorta y ramas. Cardiomegalia (525 g). Hipertrofia concéntrica del VI (17 mm). Miocardiopatía. Calcificaciones valvulares. Diverticulosis colónica no complicada.*

-----

**Objetos y textos en el Museo de Ciencias de Londres (*Science Museum, Exhibition Road, London SW7 2DD*)**

**Mesopotamian Medicine 3000 BC, ASU and ASIPU, cuneiform tablets and cylinder seals**  
(ASU and ASIPU were two different approaches and treatments)

**ASU (1500 BC)**

*If a man while walking down the street falls forward, his eyes remain wide open ... and he does not jerk hands or feet; a galludemon has possessed him in the manner of the epilepsy demon, he will continue to influence him from time to time... meat of a firstling... ewe and plant alkali you shall dry, bray; mix with ...and the breast milk taken during the period of uncleanness of a woman who has given birth to a son. Recite an incantation over it and anoint him regularly (with the mixture) keeping above a piece of washed hematite placed about his neck until the demon has been drawn out of him.*

**ASIPU (1500 BC)**

*If a man as he walks, falls forward, his eyes open without being able to return (to their normal state), if he is not able to move himself, neither his hands nor his feet, this man the gallum-demon knows him... it is an extreme crisis.*

**Medicina Mesopotámica 3000 A.C., ASU y ASIPU, tablas cuneiformes y sellos cilíndricos**  
(ASU y ASIPU eran dos diferentes enfoques y tratamientos)

**ASU (1500 A.C.)**

Si un hombre cuando camina calle abajo cae hacia delante y sus ojos quedan bien abiertos... y no levanta bruscamente sus manos o pies: un *galludemonio* lo ha poseído en forma de demonio de la epilepsia, y continuará influenciándolo cada tanto... carne de pez... carnero y planta alcalina que secará, rebuzne, mezcle con... y la leche obtenida en el período de impureza (menstruación) de una mujer que ha dado a luz un hijo. Recite un encantamiento sobre esto, y úntele como unguento esta mezcla periódicamente, manteniendo encima una pieza de hematita lavada, colocada a la altura de su cuello hasta que el demonio haya sido expulsado de él.

**ASIPU (1500 A.C.)**

Si un hombre cuando camina cae hacia delante, sus ojos abiertos sin poder volver a su estado normal, si él es incapaz de moverse, ni de mover sus manos o sus pies, este hombre ha sido reconocido por el *gallum-* demonio... y ésta es una crisis extrema.