

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

# REUNION ANATOMO - CLINICA

## Presentación del caso.

Paciente de 57 años, portador de un síndrome anginoso estable, en tratamiento durante cuatro años con propranolol 80 mg diarios, isosorbide 40 mg diarios y nitroglicerina en caso de dolor. Siete meses antes del ingreso se practicó un test de esfuerzo que debió suspenderse por dolor y que demostró isquemia subendocárdica; en ese momento su hcto era 42%, el nitrógeno ureico sanguíneo 14 mg%, la glicemia 75 mg%, el sedimento urinario era normal; la creatinemia era 1.6 mg%, la proteinemia 5.8 gr% y la albuminemia 3.8 gr%.

Permaneció estable hasta dos semanas previas al ingreso, en que presentó nueva crisis anginosa acompañada de un síncope de dos minutos de duración, hospitalizándose para practicar una coronariografía. Refería además astenia, adinamia y anorexia no selectiva desde hacía un mes, junto a sensación nauseosa, vómitos alimentarios y disminución no cuantificada de su diuresis. No acusaba disnea, tos ni expectoración; tampoco hipertensión arterial ni diabetes mellitus. Era portador de un síndrome ulceroso de 15 años de evolución y de un divertículo esofágico; había fumado veinte cigarrillos diarios por treinta años. Su padre había muerto de un infarto de miocardio.

Examen físico: buen estado nutritivo, consciente, orientado, cooperador. Piel: pálida, de tinte citrino; no se apreciaron adenopatías. La temperatura axilar era de 36° C, el pulso de 100 x' regular, la P.A. = 110/70 y la frecuencia respiratoria 15 x'. Peso = 83 Kg.

Cabeza y cuello sin alteraciones semiológicas, salvo palidez conjuntival. Tórax: pulmones sin alteraciones semiológicas; corazón choque de la punta en el 5° espacio intercostal, línea media clavicular; VD (-), Aorta (-), AP (-); R<sub>1</sub>R<sub>2</sub> regulares en dos tiempos; soplo sistólico de regurgitación irradiado a la axila 3/6; no se auscultaron frotos pericárdicos. Abdomen: blando, depresible, indoloro; hígado, bazo y fosas renales dentro de límites normales. Columna y genitales sin alteraciones. Tacto rectal: próstata levemente aumentada de tamaño, lisa, elástica, indolora. Extremidades: sin edemas, pulsos conservados. F. de ojo: aumento del brillo arteriolar, cruces de II grado, sin hemorragias ni exudados, papilas normales. Examen neurológico sin alteraciones.

**Exámenes de laboratorio y evolución:** el día de su ingreso, tenía un N. ureico en 150 mg%, el hcto = 25%, recuento leucocitario 9150/mm<sup>3</sup>, natremia =

137 mE/Lt, potasemia = 3.95 mE/Lt, glicemia = 111 mg%, transaminasa glutámico oxalacética (SGOT) = 31 u/L, creatinfosfoquinasa = 178 (normal = 8 - 132 u/L). Al ECG había hipertrofia ventricular izquierda y alteraciones inespecíficas de la repolarización ventricular.

Se plantearon los diagnósticos de: cardiopatía coronaria, angina inestable, insuficiencia mitral por disfunción o ruptura de músculo papilar?, y anemia secundaria a ¿hemorragia digestiva por úlcera péptica? Se le indicaron: propranolol 20 mg c/8 hrs., nifedipina 10 mg c/6 hrs, hidroclorotiazida 50 mg/día, cloruro de potasio 40 mEq/día y diazepam 5 mg/día. Al siguiente, una **radiografía de tórax** demostró disminución de volumen del lóbulo inferior derecho, con cisura horizontal baja; corazón y grandes vasos de tamaño normal. Tenía una proteinemia = 6.4 gr%, albuminemia = 4.1 gr%, **calcemia = 13.4 mg%**, **fosfemia = 7.5 mg%**, uricemia = 13.0 mg%, colesterolemia = 239 mg% (normal: 150 - 250 mg%), **trigliceridemia 180 mg%** (normal: 40 - 140 mg%), fosfatasa alcalinas = 99 u/L (normal: 30 - 115 u/L), **creatinemia = 16.5 mg%**, **clearance de creatinina = 1.9 ml/min** (U<sub>cr</sub> = 168, V = 270 ml) y una proteinuria de 24 hrs = 100 mgs. Una radiografía renal simple demostró sombras renales de tamaño conservado, sin imágenes de litiasis; una radiografía de manos fue informada como normal. El hemograma demostró un hcto = 26%, una hb = 9.5 gr%, 8700 leucocitos (0 - 5 - 0 - 0 - 3 - 67 - 19 - 6), plaquetas normales, frotis con microcitosis leve. El examen de orina: albúmina = 0.40 gr/l, GR = 0 - 1 GB = 0 - 1/cpo, sin cilindros ni bacterias. Se indicó régimen de Giordano - Giovannetti con 4 gr de sal.

Al tercer día de evolución, la natremia = 136 mE/L, la potasemia = 4.5 mE/L, la cloremia = 96 mE/L, el HCO<sub>3</sub> = 16 mE/L; la diferencia de iones no medida ("anion gap") era 24 mE/L; el pH = 7.37, la pO<sub>2</sub> (art) = 87 mm Hg, la pCO<sub>2</sub> = 27.7 mm Hg. La osmolaridad sérica = 337 mOs/Kg y la urinaria = 385 mOs/Kg. Permaneció en similares condiciones salvo por la aparición de diarrea sin dolor abdominal, ni carácter disentérico. Una nueva calcemia fue 11.9 mg%; se administraron suero fisiológico y furosemida I.V. sin obtenerse una buena respuesta diurética. Esa misma tarde presentó un paro cardio-respiratorio del que no se recuperó.

## Comentario pre-necropsia:

**Dr. A. Jarpa:** se trata de un hombre de 57 años, con evidencias de una cardiopatía isquémica de por lo menos cuatro años de evolución, a la que se agrega en los últimos seis meses una insuficiencia renal de etiología desconocida e hipercalcemia. Dr. F. Díaz: ¿podría Ud. comentar el estudio radiológico?

**Dr. F. Díaz:** en la radiografía de tórax, el corazón y los grandes vasos son de aspecto normal; no se aprecia derrame pleural; los pulmones están bien expandidos y sin lesiones. La radiografía simple de abdomen muestra los músculos psoas simétricos y dos sombras renales de 13 cm de longitud. No veo calcificaciones intra o extrarrenales. La radiografía de manos es normal.

**Dr. A. Jarpa:** Dr. E. Marchant: ¿qué opinión le merece la cardiopatía de este paciente?

**Dr. E. Marchant:** me parece claro que este paciente presentó una enfermedad coronaria, la que clínicamente se inició como una angina estable, la cual fue progresando en los últimos meses. Estrictamente, una angina inestable supone un curso progresivo sin factores coadyuvantes o agregados; en este caso, la anemia se sumó a la enfermedad coronaria en base, reduciendo aún más la oxigenación miocárdica (recuérdese que el miocardio extrae el 65 - 75% del oxígeno aportado). Por lo tanto, creo que estamos frente a una angina estable "desestabilizada" por una nefropatía de curso subagudo.

En los pacientes con angor por más de 10 años, la probabilidad de tener lesiones estenosantes en tres vasos es de un 70%; éstas habitualmente se ubican en el tercio proximal de las arterias y se asocian a microinfartos y fibrosis.

Creo que el soplo de regurgitación correspondió sólo a un soplo sistólico de eyección irradiado a la punta, cosa que vemos con frecuencia en sujetos mayores de 50 años, especialmente si presentan anemia. La ausencia de disnea y de alteraciones radiológicas hacen muy improbable la existencia de una insuficiencia mitral; tampoco creo que haya existido disfunción del músculo papilar. La válvula va a estar normal.

Causa de muerte: creo que la muerte súbita se debió a la hipercalcemia. Este desequilibrio electrolítico produce paro cardíaco por asistolia asociada a un gran aumento del calcio intracelular. El ECG habitualmente demuestra un espacio QT corto, una elevación de la

onda T de base ancha y un leve descenso del ST, alteraciones, como se ve, en parte similares a las producidas por la hiperkalemia.

**Dr. A. Jarpa:** Dr. J. M. López: ¿qué explicación le da Ud. a la hipercalcemia?

**Dr. J. M. López:** la combinación de insuficiencia renal e hipercalcemia es rara. La vemos cuando un paciente nefrótico crónico presenta un hiperparatiroidismo terciario o cuando sufre de otra patología paralela causal de hipercalcemia.

La insuficiencia renal, per se, afecta la homeostasis del calcio:

- agravando la hipercalcemia, cuando la filtración glomerular es mínima y se produce retención de calcio y a través de la acidosis metabólica que, también per se, eleva el calcio iónico;
- protegiendo de la hipercalcemia porque se reduce la absorción intestinal de calcio (por menor síntesis de 1,25 OH V.D.), y pues la retención de fosfato con elevación subsecuente del producto  $Ca \times P$ , reduce transitoriamente la reabsorción de calcio del hueso. Habitualmente, como se sabe, en el nefrótico crónico se encuentra casi de regla la hipocalcemia. Por otra parte, la hipercalcemia, per se, afecta la función renal, por provocar:
  - litiasis renal,
  - nefrocalcinosis masiva, con depósito de abundantes microcristales de calcio, e insuficiencia renal,
  - insensibilidad tubular a la hormona antidiurética y diabetes insípida nefrogénica.

La hipercalcemia de este paciente pudo ser secundaria a un hiperparatiroidismo primario o a una neoplasia oculta metastizada al hueso o productora de sustancias PTH similares (descritas en cáncer pulmonar) o de prostaglandinas capaces de aumentar la reabsorción de calcio óseo. Entre estas explicaciones me inclino por la posibilidad de una neoplasia oculta más una insuficiencia renal secundaria a nefrocalcinosis. No me parece que la hipercalcemia haya sido la causa última de muerte, pues el paciente estaba en tratamiento con nifedipina, un bloqueador de la entrada de calcio a la célula.

**Dr. A. Jarpa:** desearíamos ahora oír la opinión del Dr. A. Vaccarezza sobre esta insuficiencia renal.

**Dr. A. Vaccarezza:** Esta I.R. fue evolución subaguda, sin hipertensión arterial asociada y con riñones de tamaño conservado. Creo que puede explicarse por nefrocalcinosis; esta entidad provoca una nefritis in-

---

tersticial que a veces no se observa a rayos. La hipercalcemia me parece también secundaria a una neoplasia y entre éstas me inclino por un cáncer pulmonar; sin embargo, no puedo descartar la posibilidad de un mieloma múltiple, también capaz de producir un cuadro similar.

**Dr. A. Jarpa:** creo que este paciente presentó una neoplasia cuyo punto de partida no me atrevo a precisar. La causa última de muerte fue probablemente su enfermedad coronaria; sin embargo, no debemos olvidar, en un paciente con hipercalcemia, a la pancreatitis aguda o a una complicación de una úlcera duodenal. Se ofrece la palabra sobre el caso.

**Dr. R. Ortúzar:** el caso es difícil; entre las etiologías de una hipercalcemia no debe olvidarse la sarcoidosis, que puede sospecharse después de un tratamiento de prueba con prednisona que pudo haberse intentado. El mieloma me parece menos probable en ausencia de hiperproteinemia. Tal vez la anatomía patológica en este caso no nos ofrezca explicación.

**Dr. V. Valdivieso:** deseo hacer notar que no se practicó una RX vesical simple; hemos visto casos de litiasis vesical sólo diagnosticados en A.P.

**Dr. S. Soto:** La Rx de tórax no me parece normal.  
**Dr. F. Díaz:** ¿no podría haber una neoplasia oculta?

**Dr. F. Díaz:** no. La placa me parece normal.

**Dr. A. Pichard:** el deterioro de función renal podría explicarse por una estenosis progresiva de ambas arterias renales.

### Diagnósticos Clínicos:

1. Cardiopatía coronaria.
2. Angina estable descompensada por anemia.
3. ¿Infarto de miocardio reciente?
4. Insuficiencia renal de curso subagudo: ¿nefrocalcinosis?
5. Hipercalcemia: ¿secundaria a neoplasia con metástasis óseas?

---

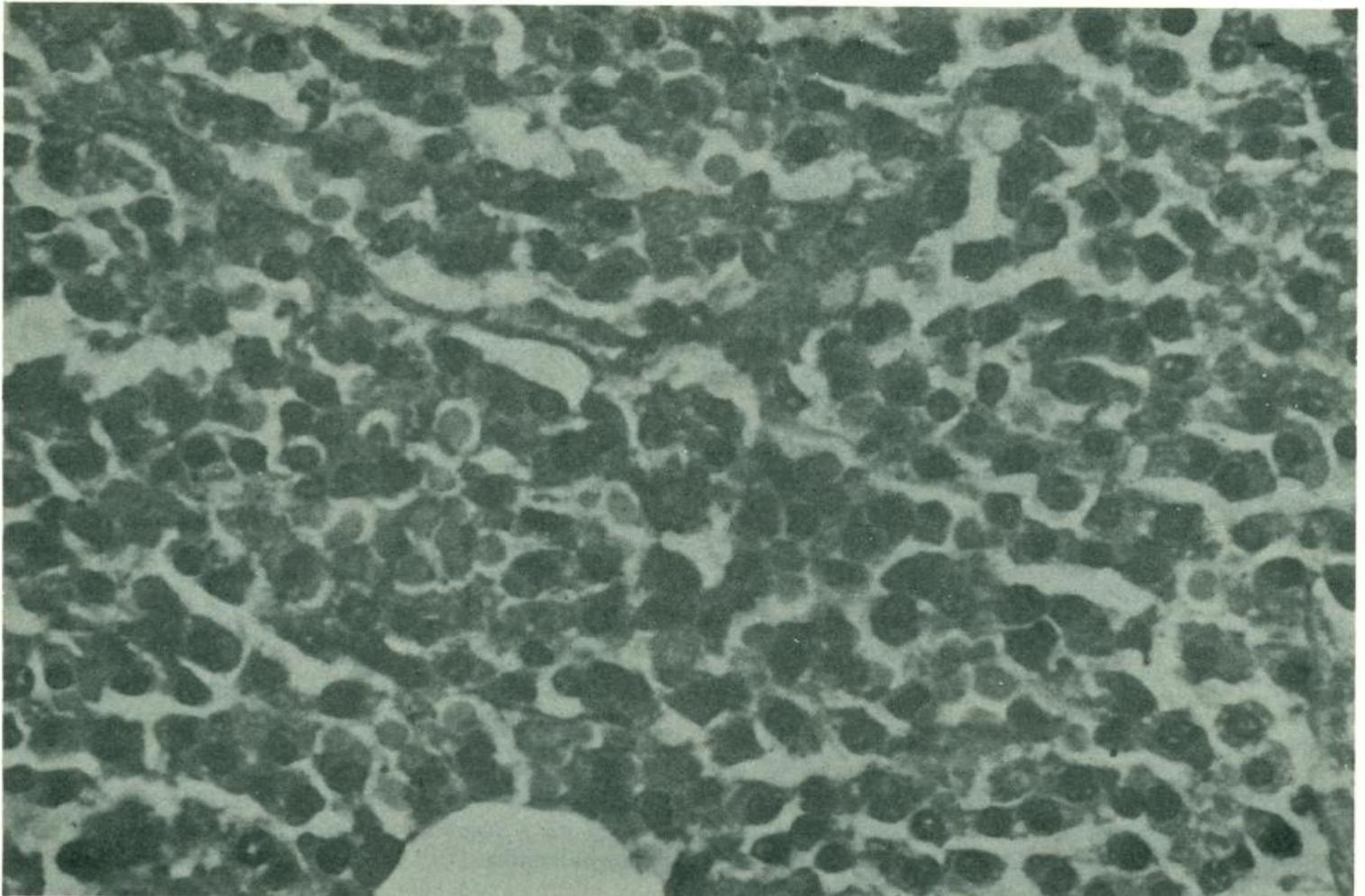
## Anatomía Patológica

**Dr. H. Croxatto:**

Los hallazgos son los siguientes:

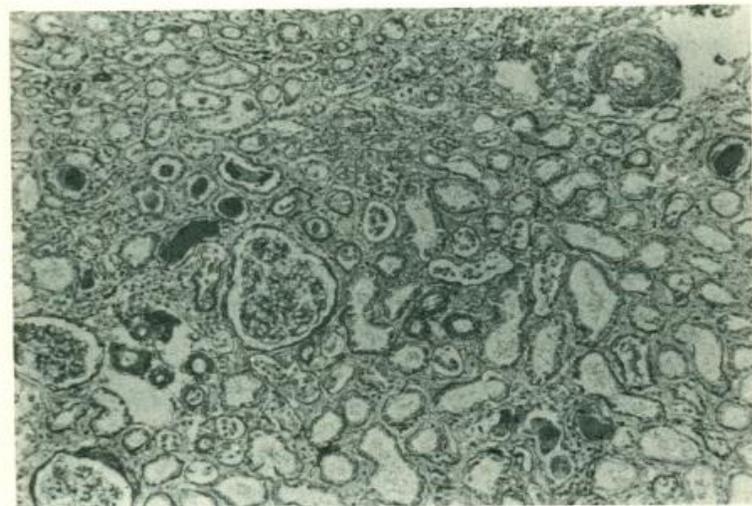
**1. Plasmocitoma de la médula ósea bien diferenciado (mieloma).**

Médula intensamente infiltrada por plasmacélulas maduras y otras levemente atípicas binucleadas y con nucléolos (Fig. 1). En otras zonas, conservación de las tres series hematopoyéticas. Focos de metaplasia mieloide esplénica.



## 2. Riñón del mieloma.

De forma, tamaño y consistencia conservados; superficie granular, blanquecino-amarillenta con pequeñas zonas hiperémicas. R.I = 172 gr; R.D. = 180 gr. (Fig. 2). Histopatología: distorsión de la arquitectura cortical con glomerulos hialinos y áreas de atrofia. Alteraciones tubulares en los distales y colectores que se ven dilatados y con masas homogéneas eosinófilas rodeadas de células gigantes; algunos túbulos están atróficos. Hay fibrosis intersticial y acumulación de linfocitos. Arterias y arteriolas con engrosamiento de la intima (Fig. 3).



## 3. Arterioesclerosis con:

Ateroesclerosis aórtica moderada calcificada y ulcerada.

Ateroesclerosis coronaria.

Trombosis de la coronaria descendente anterior. Cicatrices múltiples de infartos subendocárdicos, anteroseptales del tercio apical del ventrículo izquierdo de menos de 24 horas hasta más de un año de evolución.

**4. Hipertrofia cardíaca global concéntrica** de predominio izquierdo (508 gr). Hiperemia y edema pulmonar bilateral moderado. Hiperemia pasiva hepática leve.

5. Hiperplasia nodular de la próstata

6. Hiperplasia nodular difusa del tiroides.

7. Colesterosis de la vesícula biliar.

## Comentario Post Necropsia

Dr. Andrés Valdivieso D.

El caso presentado muestra tres patologías fundamentales:

1. **Una cardiopatía aterosclerótica**, con enfermedad coronaria y obstrucción reciente que motivó su ingreso y provocó su muerte.

Cabe destacar la cardiomegalia con hipertrofia concéntrica del V.I., la cual sólo se expresó al electrocardiograma y no en el examen físico o en la radiografía de tórax. Esto último podría deberse a la posición predominantemente vertical del corazón de este paciente. En ausencia de patología del tracto de salida aórtico y de una clara historia de hipertensión arterial, ella queda sin explicación. Sin embargo, existían nefrosclerosis y alteraciones moderadas en el fondo de ojo (tipo II).

La válvula mitral no mostró lesiones significativas, por lo que —tal como lo señalara el Dr. Marchant en su comentario— el soplo descrito como holosistólico y sugerente de regurgitación, debe ser interpretado como funcional en un paciente anémico.

2. **Un plasmocitoma**: el aspecto histopatológico de la médula lo demuestra. El diagnóstico de **mieloma múltiple**, habitualmente se hace por **la combinación** de:

- una proteína circulante monoclonal (M), superior a 3.0 gr%
- proteinuria de Bences Jones (+)
- reducción de los niveles de inmunoglobulinas normales
- infiltración medular de células plasmáticas con presencia de formas atípicas.

La proteína M aparece en la circulación en concentraciones detectables (por lo menos 0.5 gr%) cuando existen por lo menos  $5 \times 10^9$  células tumorales en la médula. Nuestro paciente no alcanzó a estudiarse en esta forma, pero es altamente probable que la haya tenido.

3. **La insuficiencia renal**: el cuadro clínico y su correlato anatómo-patológico se explican como consecuencia del mieloma. El mieloma múltiple se asocia a insuficiencia renal en un 40 - 60% de los casos. Nume-

rosos factores participan potencial o directamente en su generación; ellos son:

- daño renal como consecuencia directa de infiltración mielomatosa y toxicidad tubular por las cadenas livianas.
- hiperuricemia y uropatía obstructiva secundaria intra o extrarrenal.
- hipercalcemia, poliuria secundaria y azotemia prerrenal, o nefrocalcinosis.
- síndrome de hiperviscosidad y eventual trombosis de venas renales,
- amiloidosis,
- alta incidencia de infecciones urinarias,
- hidronefrosis secundaria a compromiso neurológico en plasmocitoma (vejiga neurogénica).

Al clínico este compromiso renal se le puede presentar básicamente en cuatro formas. Como:

- a) una insuficiencia renal crónica,
- b) una insuficiencia renal aguda,
- c) un síndrome de Fanconi,
- d) un síndrome nefrótico.

a) Insuficiencia renal crónica.- (1)

Constituye, en los mielomas, la segunda causa de muerte después de la infección. De todos los factores mencionados, el más importante es el daño renal secundario a infiltración y/o toxicidad de cadenas livianas ("Riñón del Mieloma"). En la serie revisada por R. Defronzo se estudiaron 35 pacientes cuyas edades fluctuaron entre 43 y 83 años; la proteinemia total fue mayor de 8.0 gr% en 18 de ellos; no se encontró correlación entre la magnitud de la hiperglobulinemia o el tipo de Ig y la insuficiencia renal. Existió proteinuria de BJ en 26 pacientes y proteinemia de BJ en 7, estos últimos con grave insuficiencia renal. Se demostró una **correlación inversa** entre la presencia de proteinuria de BJ y la función renal. Fue así como:

- pacientes BJ (+) tuvieron un  $C_{Cr} = 44 \pm 7$  ml/min
  - Pacientes BJ (-) tuvieron un  $C_{Cr} = 79 \pm 9$  ml/min
- Ningún paciente con  $C_{Cr}$  mayor de 12 ml/min tuvo proteinuria de BJ.

La patogenia de este cuadro se desconoce: la obstrucción intratubular por paraproteínas se ve en el 70% de los casos; la insuficiencia renal parece correlacio-

narse mejor con la atrofia tubular, degeneración y fibrosis posterior. La inmunofluorescencia suele ser positiva para cadenas kappa, gama, IgG, albúmina o fibrinógeno en los lúmenes tubulares. La nefrocalcinosi aparece entre un 20 - 60% de los casos y habitualmente no es suficientemente grave como para explicar el deterioro funcional. Se ha postulado que las cadenas livianas mismas, cuyo metabolismo es intrarenal, participan en la génesis de esta nefropatía: la inyección intraperitoneal de cadenas kappa en el animal de experimentación provoca un aumento veinte veces mayor de la proteinuria (68% cad. kappa, 30% proteína tubular y 2% albuminuria), asociado a la aparición de alteraciones histopatológicas en los túbulos proximales (cuerpos densos) con degeneración tubular posterior e indemnidad glomerular. Sin embargo, también se ha demostrado que puede existir proteinuria de BJ sin "riñón del mieloma" simultáneo. Tal vez la toxicidad de las distintas cadenas es variable, o la participación de otros factores tales como la dieta o la ingesta de agua, al modificar el volumen o el pH urinario, influyen en la aparición de insuficiencia renal. Salvo por los síntomas y signos propios de la infección y de la hipercalcemia, el cuadro clínico de la I.R. en el mieloma es semejante al de cualquier otra nefropatía crónica.

#### b) Insuficiencia renal aguda (2).

Sus causas más frecuentes son:

- la deshidratación e hipovolemia, la cual facilita la obstrucción intrarenal por cilindros.
- la nefropatía por depósito masivo de urato, habitualmente post quimioterapia, y
- el síndrome de hiperviscosidad.

Además la hipercalcemia, facilitando la hipovolemia participa también en su generación.

La IRA post urografía endovenosa probablemente sea provocada por las maniobras de deshidratación que preceden el test más que por un efecto directo del medio de contraste. Debe evitarse la deshidratación en todo paciente con mieloma y especialmente antes de una U.I.V.

El pronóstico de la IRA asociada a mieloma es sombrío: en otra serie de R. Defronzo formada por 14 enfermos, fallecieron 9; de los cinco restantes, cuatro murieron en los dos meses siguientes.

#### e) Síndrome de Fanconi (3).

Caracterizado por glucosuria, aminoaciduria, acidosis tubular proximal, uricosuria y fosfaturia, normocalcemia, elevación de las fosfatasas alcalinas y osteomalacia. Su mayor importancia radica en que puede **preceder** al cuadro clínico del mieloma, especialmente si éste es de lento crecimiento. Se asocia a proteinuria de BJ y en la biopsia a cuerpos de inclusión citoplasmática en la célula tubular proximal. No se encontró en nuestro paciente.

#### d) Síndrome nefrótico (4).

Si bien un 60-90% de los pacientes con mieloma presenta proteinuria, ésta rara vez se asocia a un síndrome nefrótico. Más aún, sus principales componentes **no** son la albúmina sino globulinas o fracciones de éstas, de alto peso molecular, por lo que no se les identifica con las tiras reactivas (falso negativo).

La presencia de un síndrome nefrótico genuino debe hacer pensar en **amiloidosis**, material que se encuentra en aproximadamente un 10% de estos pacientes en autopsia.

La **hipercalcemia**: está descrita en un 10 a 50% de los mielomas en diferentes series. Sería secundaria a la presencia de un factor PTH activante de los osteoclastos, independientes de PTH, metabolitos de la vitamina D o prostaglandinas.

El **tratamiento** de la nefropatía mielomatosa comienza con la **prevención** de todos los factores mencionados previamente. Debe insistirse especialmente en la necesidad de una buena **hidratación**. A esto debe agregarse el empleo de alopurinol y alcalinizantes urinarios. La hemodiálisis, asociada a quimioterapia se ha utilizado en algunos pacientes, con buena tolerancia. La experiencia con diálisis peritoneal es aún muy escasa. El trasplante renal no está contraindicado totalmente, pero el pronóstico general está dado por la enfermedad basal. La plasmaféresis se ha utilizado con éxito en casos complicados con síndrome de hiperviscosidad.

Nuestro paciente es un buen ejemplo de las dificultades que presenta el diagnóstico de esta patología.

---

## REFERENCIAS

1. De Fronzo RA y col: Renal function in patients with multiple myeloma. *Medicine* 57: 151-166, 1978.
2. De Fronzo RA y col: Acute renal failure in multiple myeloma. *Medicine* 54: 209-213, 1975.
3. Martínez-Maldonado M and Garayalde G.: Renal involvement in multiple myeloma. *The Kidney in Systemic Disease*. Pág. 197-209. Ed. Wadi Suki. John Willey & Sons, Inc. 1981.

