

Conferencia clínico patológica (CPC): insuficiencia corticosuprarrenal debida a infiltración crónica granulomatosa con necrosis de caseificación

Juan Carlos Cataño Correa¹, Juan Diego Gamba Villamil², Diana Marcela Lozano-Bohórquez³, Ariel Arteta Cueto⁴

RESUMEN

Se presenta y discute el caso de una paciente de 39 años de edad, en embarazo, quien consultó el 29/07/2010, hacia la semana 28 de la gestación, por dolor en el hemiabdomen superior de 20 días de evolución. Entre sus antecedentes de importancia tenía los de una comunicación interauricular tipo *ostium secundum*, corregida quirúrgicamente el 20/07/2009, y prolapso leve de la válvula mitral. A su ingreso al hospital se le encontró actividad uterina, por la que había estado hospitalizada durante 13 días en otra institución en la que le administraron medicamentos para útero-inhibición y maduración pulmonar fetal; se le diagnosticaron además diabetes gestacional e hidropesía fetal no inmune. Evolucionó tórpidamente con irritabilidad uterina, dolor abdominal, taquicardia y taquipnea, y al tercer día de estancia en la unidad de cuidado intensivo tuvo parto vaginal difícil, que requirió el uso de fórceps; posterior al alumbramiento presentó dolor lumbar y colapso hemodinámico que obligaron a la administración de tratamiento vasopresor con norepinefrina y vasopresina; sin embargo, siguió acidótica e hipotensa, con tendencia a la bradicardia, y finalmente falleció.

PALABRAS CLAVE

Complicaciones del Embarazo; Granulomas; Hidropesía fetal

SUMMARY

Clinico-pathological conference (CPC): adrenal insufficiency due to chronic granulomatous infiltration with caseous necrosis

We present the case of a 39-year-old woman who came to *Hospital Universitario San Vicente de Paúl (HUSVP)*, in Medellín, Colombia, on July 29, 2010, around the 28th week of her first

¹ Médico Internista e Infectólogo. Profesor de la Sección de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Residente de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

³ Médica, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁴ Médico, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Juan Carlos Cataño Correa; kataju@hotmail.com

Recibido: junio 08 de 2011

Aceptado: septiembre 21 de 2011

pregnancy, because of upper abdominal pain during the last 20 days. She had suffered from an *ostium secundum* atrial sept defect that was surgically corrected on July 20, 2009. A mild prolapse of the mitral valve was also present. On admission, she was found to have uterine activity for which she had been treated with different drugs, during 13 days, at another institution; medication to induce fetal lung maturation had also been administered. During her hospital stay diagnoses of gestational diabetes and non-immune fetal hydrops were made. At HUSVP she continued to have uterine irritability and abdominal pain, and developed tachycardia and tachypnea. On the third day of stay in the ICU she had a difficult vaginal delivery requiring the use of forceps. After childbirth, she experienced pain in the back and hemodynamic collapse. Despite vasopressor treatment with norepinephrine and vasopressin, she remained acidotic, hypotensive and bradycardic, and died.

KEY WORDS

Granuloma; Hidrops Fetalis; Pregnancy Complications

HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 39 años, natural y residente en Medellín, soltera sin hijos, vendedora ambulante, estudió bachillerato incompleto, vive con la madre y hermanos. Consultó el 29/07/2010 al Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín por dolor abdominal de 20 días de evolución.

Antecedentes

Patológicos: comunicación interauricular de tipo *ostium secundum*, corregida quirúrgicamente el 20/07/2009. Un ecocardiograma hecho el 13/05/2010 reveló prolapsos e insuficiencias leves de la válvula mitral, esclerosis e insuficiencias leves de la válvula aórtica, fracción de eyección del 78% y diástole normal. Clase funcional (I/IV) luego de la cirugía. Alérgica a la penicilina.

Quirúrgicos: apendicetomía siete años antes por apendicitis perforada con peritonitis.

Ginecológicos: menarca a los 18 años, grávida 1, partos 0, fecha de la última menstruación (FUM): 28/12/2009, fecha probable de parto 04/10/2010; no planificaba.

Gestación actual: tres controles prenatales normales, grupo sanguíneo A Rh positivo, edad gestacional por FUM 29 semanas y por ecografía del segundo trimestre 28 semanas, VDRL del primer trimestre negativo, antígeno de superficie de hepatitis B negativo, VIH negativo, *Toxoplasma* IgG positivo pero IgM negativo, citomegalovirus (CMV) IgG positivo pero IgM negativo. Vacunación completa; no tenía historia, en el transcurso del embarazo, de episodios de infección urinaria, sangrado vaginal, diabetes gestacional o retardo del crecimiento intrauterino. Desnutrición crónica en tratamiento por nutricionista.

Tóxicos: no fuma. Fue bebedora de alcohol cada ocho días, hasta la embriaguez, durante 10 años hasta nueve años antes de la enfermedad actual.

Familiares: padre con cáncer pulmonar, madre hipertensa, hermana con hipotiroidismo.

Enfermedad actual

Consultó el 29/07/2010 al Hospital Universitario San Vicente de Paúl, de Medellín, por dolor en el hemiabdomen superior de 20 días de evolución; al ingreso al hospital tenía actividad uterina, por la que había estado hospitalizada durante 13 días en otra institución donde la trataron con útero-inhibidores y medicamentos para la maduración pulmonar fetal; se le diagnosticaron diabetes gestacional e hidropesía fetal no inmune. Evolucionó tórpidamente con irritabilidad uterina, dolor abdominal, taquicardia y taquipnea.

Examen físico

Malas condiciones nutricionales, emaciada, consciente. Presión arterial: 115/76 mm Hg, frecuencia cardíaca: 105 x minuto, frecuencia respiratoria: 33 x minuto, peso: 50 kg, talla: 156 cm, índice de masa corporal (IMC) 20; SaO₂: 93% con FiO₂: 0,28 y 86% con FiO₂: 0,21; temperatura: 37 °C. Mucosas rosadas y húmedas, cuello móvil sin masas. Ruidos cardíacos rítmicos con soplo protosistólico grado III/VI en focos de la base y P2 reforzado. Murmullo vesicular conservado sin ruidos agregados, tiraje supraclavicular. Abdomen grávido, altura uterina de 30 cm, feto longitudinal, cefálico dorso derecho, frecuencia cardíaca fetal 135 x minuto, actividad uterina de 2 en 10 minutos con buena intensidad, borde hepático palpable a tres cm por debajo del reborde costal derecho, con circulación colateral. Genitales: cuello posterior largo, cerrado,

sin leucorrea, ni sangrado. Extremidades inferiores: edema grado III y fovea. Neurológico sin déficit.

Evolución

Trasladada a la unidad de cuidados intensivos, se inició tratamiento inodilatador con milrinone. En el primer día de estancia tuvo fetocardia negativa y amniorrea. Al segundo día evolucionó tórpidamente con temperatura máxima de 38,1 °C, presión venosa central de 2 cm H₂O, taquicardia y oliguria; por sospecha de sepsis de origen urinario o corioamnionitis se inició clindamicina 600 mg IV cada 8 horas y gentamicina 160 mg en bolo y continuó con 80 mg IV cada 24 horas. Al tercer día de estancia en la UCI tuvo parto vaginal difícil, que requirió el uso

de fórceps; después del alumbramiento presentó dolor lumbar y colapso hemodinámico, para lo que requirió soporte vasopresor con norepinefrina y vasopresina. Persistieron la acidosis y la hipotensión, con tendencia a la bradicardia y falleció.

Exámenes paraclínicos

Ecocardiograma (30/07/2010): ventrículo izquierdo de tamaño normal, fracción de eyección del 80%, disfunción diastólica por compromiso de la relajación; cavidades derechas de tamaño, contractilidad y función sistólica normales, tabiques intracavitarios normales.

Radiografía de tórax tomada con equipo portátil (31/07/2010): infiltrado miliar (figura 1). Exámenes de laboratorio (tabla 1).

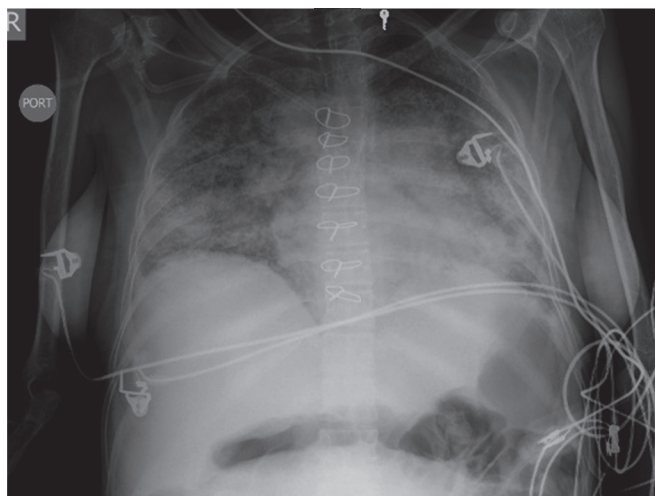


Figura 1. Radiografía de tórax con infiltrado miliar

DISCUSIÓN DEL INTERNISTA

En resumen, se trata de una primigestante de 39 años, con una comunicación interauricular corregida, cuya gestación se complicó por hidropesía fetal no inmune, quien presentó dolor abdominal persistente y amenaza recurrente de parto pretérmino, disnea y edema de miembros inferiores. En este contexto el diagnóstico diferencial es amplio; se descarta la cardiomiopatía periparto por la adecuada función ventricular en el último ecocardiograma; no es probable el síndrome de Eisenmenger porque la malformación cardíaca

ya estaba corregida; la preeclampsia es improbable porque no había presentado hipertensión arterial ni hemoconcentración; también lo es la sepsis materna por corioamnionitis o pielonefritis dadas su evolución clínica y la poca elevación de la PCR; en cuanto a las enfermedades desgastantes de tipo tuberculosis, aunque cumple con el criterio epidemiológico, la evolución clínica y la presentación radiológica no son las más típicas. Finalmente, en vista de que la hidropesía fetal es una enfermedad rara (cinco casos por cada 10.000 partos) mi enfoque inicial empieza con este hallazgo.

Tabla 1. Exámenes paraclínicos de la paciente a lo largo de su evolución

FECHA	18/07/2010	26/07/2010	27/07/2010	29/07/2010	31/07/2010	31/07/2010	31/07/2010
Leucocitos (x μ L)	13.390	13.610	12.800	14.100	14.100		
Neutrófilos (%)	73	81	77	82	62		
Linfocitos (%)	11	7	8,2	10	10		
Monocitos (%)	14	10	13	7,3	22		
Eosinófilos (%)	1	0,7	1,1	0,2	2		
HB (gm/dL)	10,7	12,3	12,9	12,4	11	8,3	5,7
Hematocrito (%)	31	36	37	37	37	25	20
VCM (fL)	75	76	75	80	80		
PLT (x μ L)	267.000	213.000	198.000	142.000	132.000		
PCR (mg/dL)	1,49	3,67	4,97		7,32		
TP (seg)				9,9	9,5		
TTPa (seg)				33,2	33		
Cr (mg/dL)			0,5	0,5	0,5		
BUN (mg/dL)				11	13		
Sodio (mEq/L)				133	131		
Potasio (mEq/L)					4,7		
Cloro (mEq/L)				103	105		
Albúmina (gm/dL)			2,5	2,5			
BT (mg/dL)			1,56	1,01			
BD (mg/dL)			1,35	0,76			
FA (UI/L)			195				
AST (UI/L)			48	46			
ALT (UI/L)			54	32			

HB: hemoglobina; **VCM:** volumen corpuscular medio; **PLT:** plaquetas; **PCR:** proteína C reactiva; **TP:** tiempo de protrombina; **TTPa:** tiempo de tromboplastina parcial activada; **Cr:** creatinina; **BUN:** nitrógeno ureico; **BT:** bilirrubina total; **BD:** bilirrubina directa; **FA:** fosfatasa alcalina; **AST:** aspartato-aminotransferasa; **ALT:** alanina-aminotransferasa

Se define la hidropesía fetal no inmune como la presencia en el feto de exceso de volumen extracelular evidenciado en dos o más sitios (hidrotórax, ascitis, edema de la piel, polihidramnios) sin evidencia de anticuerpos antierytrocitarios (1); se pueden dividir las causas entre las de aparición temprana, antes de la semana 20, asociadas a alteraciones cromosómicas

en especial aneuploidías, y las tardías asociadas a anemia, falla cardíaca, disminución de la presión oncótica o infecciones fetales. Las repercusiones sobre la madre son muy importantes: parto pretérmino, el síndrome en espejo, aún no bien comprendido, y complicaciones hemorrágicas del tercer período del parto con alta mortalidad perinatal.

Desde la primera descripción en 1892 del síndrome en espejo, por John Ballantyne, la literatura médica solo ha aportado informes de casos lo que indica el subregistro de esta condición clínica. Una revisión sistemática publicada en marzo de 2010 (2) recopiló los informes de casos de los últimos 60 años: en la presentación clínica prevalecen el edema materno (89%) y la hipertensión arterial (60,7%); además puede haber anemia y hemodilución (46,4%), albuminuria y proteinuria (42,9%), elevación de la creatinina y el ácido úrico (25%), leve aumento de las enzimas hepáticas (19,6%), oliguria (16,1%) y cefalea con alteraciones visuales (14,3%); el pronóstico materno-fetal es malo con edema pulmonar materno grave (21,4%) y muerte perinatal (95%).

En cuanto a los eventos finales de la vida de la paciente, tuvo un parto vaginal difícil, con colapso hemodinámico inmediatamente posterior al alumbramiento; dada la caída brusca de la hemoglobina (cinco gramos en menos de 12 horas), con mala respuesta a los vasopresores, considero que presentó un choque hemorrágico irreversible. Es difícil confirmar el choque refractario en el contexto de una insuficiencia suprarrenal aguda, dadas las condiciones clínicas descritas y la no disponibilidad de pruebas paraclínicas para probarlo. En este caso, en ausencia de sangrado vaginal significativo, son pocas las causas de choque hemorrágico irreversible: la disección aórtica es improbable en ausencia de hipertensión arterial grave y porque no presentaba anomalías estructurales que la predispusieran a dicho desenlace; aunque su parto fue difícil, no parecen probables el sangrado y/o el hematoma retroperitoneal porque en ellos el deterioro hemodinámico es más paulatino dada la necesidad de disección de los tejidos blandos; finalmente, la ruptura de un hematoma subcapsular hepático (3), descrita por primera vez por Abercrombie en 1844, es una complicación rara de las gestantes, con elevada morbimortalidad, usualmente asociada a preeclampsia grave y síndrome HELLP, aunque se la ha informado en otras enfermedades; su sintomatología es inespecífica y puede explicar el dolor abdominal y el deterioro hemodinámico súbito que presentó la paciente.

Conclusión del internista

En conclusión, considero que se trata de una primigestante añosa cuyo embarazo se complicó por hidropesía fetal no inmune; tuvo afectación

sistémica dada por el síndrome en espejo (edemas, síndrome de dificultad respiratoria aguda, oliguria, trombocitopenia y hemodilución) y hematoma subscapular hepático; presentó un parto vaginal complicado seguido de choque hipovolémico irreversible debido a ruptura del hematoma y muerte.

ANATOMIA PATOLÓGICA

Al examen externo se encontró el cadáver de una mujer caquética con edad aparente mayor que la cronológica; no se le hizo autopsia al feto porque no fue solicitada. En el examen interno se observaron adherencias en la cavidad torácica principalmente entre el pericardio y la pared (cirugía previa). El encéfalo estaba recubierto por meninges congestivas, sin opacidades, no tenía anormalidades en la superficie y al corte se descartó la presencia de masas o áreas de sangrado; el sistema ventricular no presentaba dilataciones.

En el corazón se observó una cicatriz antigua de forma ovalada con material de sutura en la pared interauricular; las válvulas no presentaban calcificaciones ni vegetaciones, su perímetro estaba dentro de los límites normales, la válvula mitral presentaba ligero engrosamiento; las coronarias y sus ramas eran permeables; el hallazgo más llamativo fue el aumento en el grosor de la pared del ventrículo derecho (0,6 cm), que se correlacionó con hallazgos histológicos compatibles con remodelación cardíaca. En la aorta se observaron estrías grasas, sin puntos de ruptura ni dilataciones aneurismáticas.

El útero correspondía al posparto con escasos coágulos en la cavidad endometrial; había un hematoma en una de sus caras, restringido a la serosa tras cortes seriados de la pared, sin ruptura uterina; el estudio histológico del útero fue negativo para proceso inflamatorio en la decidua. Los riñones, el hígado y el bazo tenían la superficie congestiva, sin lesiones llamativas internas; el estudio histológico de todos estos órganos reveló la presencia de granulomas con necrosis de caseificación y células gigantes multinucleadas (figura 2). En el riñón se observaron cambios histológicos de necrosis tubular aguda.

En ambos pulmones se encontraron nódulos blanco-amarillos que medían entre dos y tres mm de diámetro, se distribuían en todos los lóbulos y tenían aspecto similar al millo (del latín *milium* 'mijo') (figura 3).

El estudio histológico de los pulmones fue negativo para hipertensión pulmonar, tromboembolismo, daño alveolar difuso, edema o neumonía; en el intersticio se observaron granulomas caseificantes similares a los descritos en otros órganos.

Las glándulas suprarrenales eran de aspecto necrótico, blanco-amarillas, friables; su estudio histológico mostró necrosis isquémica y hemorrágica que las afectaba en su totalidad (figura 4). Se observaron además macrófagos

con estructuras ovales eosinófilas en su citoplasma, que medían entre tres y cinco micrómetros (figura 5). Dichas estructuras intracelulares fueron positivas con la coloración de plata metenamina y tenían gemación única de base estrecha, lo que corresponde a *Histoplasma* spp., (figura 6). La coloración de plata metenamina fue igualmente positiva en pulmones, hígado, bazo, riñones y páncreas. Se hicieron coloraciones de Ziehl-Nielsen y mucicarmín en los mismos órganos, las cuales fueron negativas.

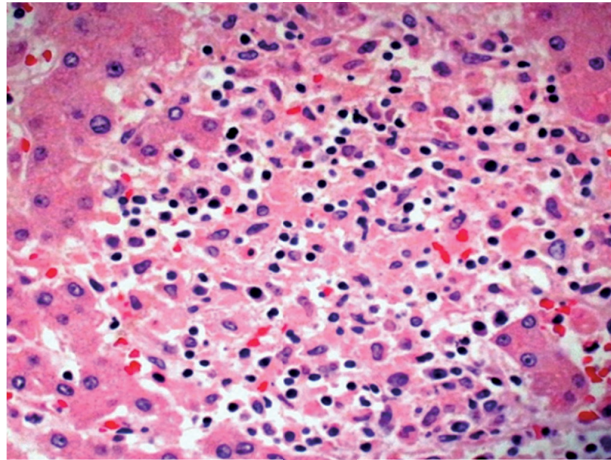


Figura 2. Hígado (Hematoxilina Eosina 40X): parénquima hepático con acúmulos de histiocitos epitelioides y necrosis central



Figura 3. Pulmón, aspecto macroscópico: nódulos blanco-amarillos de entre 2 y 3 mm, que recuerdan el millo

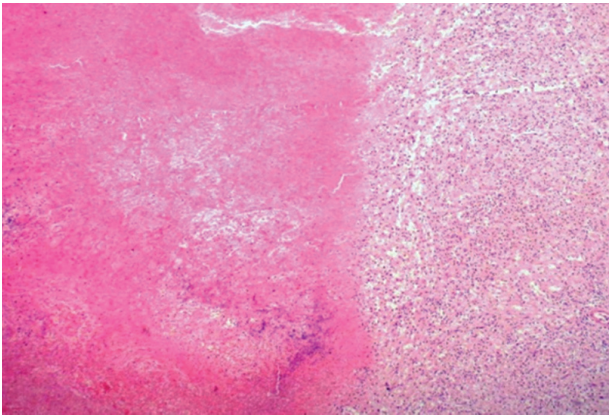


Figura 4. Glándula suprarrenal (Hematoxilina Eosina 40X). Se observa necrosis isquémica y hemorrágica que reemplaza la totalidad de la glándula

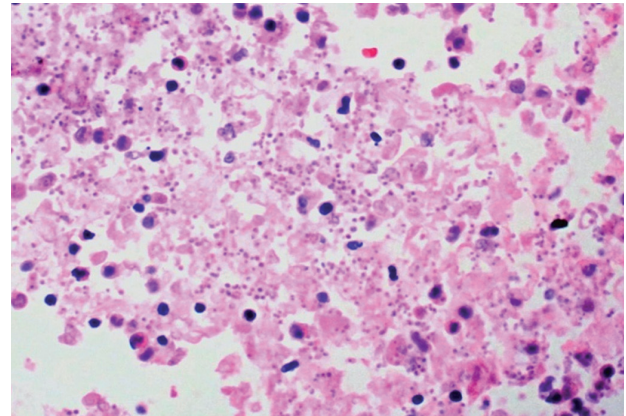


Figura 5. Glándula suprarrenal (Hematoxilina Eosina 40X). Macrófagos con estructuras ovales eosinófilas en el citoplasma

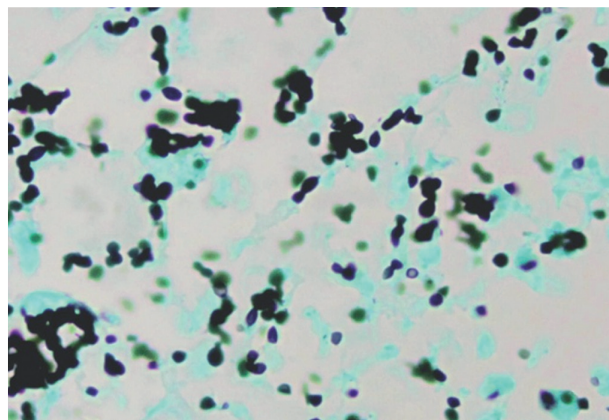


Figura 6. Glándula suprarrenal (Plata metenamina 40X). Estructuras micóticas ovales que miden entre 3 y 5 micras, con gemación única de base estrecha compatibles con *Histoplasma* spp

Conclusión del patólogo

Choque vasogénico secundario a insuficiencia suprarrenal aguda debida a necrosis adrenal masiva bilateral por histoplasmosis diseminada, con afectación además de pulmones, hígado, bazo, riñones y páncreas.

DISCUSIÓN FINAL

Hay evidencia paraclínica de hipoproteinemia e hipoalbuminemia, que sumadas al hallazgo de

pérdida de la grasa muscular e hipotrofia muscular generalizada sustentan el diagnóstico de desnutrición crónica, secundaria muy probablemente a sus condiciones sociales; esta es una causa conocida de inmunosupresión, al igual que el embarazo *per se* (4,5).

Los hallazgos histopatológicos son los de una histoplasmosis diseminada y existen varios reportes de casos de infección por *Histoplasma* spp., en mujeres embarazadas sin comorbilidades, explicados solamente por la disminución en la inmunidad celular que ocurre durante el estado fisiológico del embarazo (5).

El grado de diseminación de la enfermedad, sumado a algunos de los signos y hallazgos de laboratorio es suficiente para el diagnóstico de *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica*, que pudo ser el desencadenante del parto pretérmino de la paciente; se considera que este evento tuvo relación directa con la descompensación hemodinámica y por ende con la insuficiencia suprarrenal aguda.

Aunque los cambios observados en el estudio histológico de las glándulas suprarrenales suponen un proceso agudo, el cuadro clínico larvado de deterioro y de enfermedad infecciosa diseminada hace pensar en una afectación crónica de la función adrenal. La insuficiencia suprarrenal crónica o enfermedad de Addison es una condición clínica con manifestaciones diversas, lo que en muchos casos dificulta el diagnóstico, más aún en el contexto clínico de una paciente embarazada (6,7), con antecedente de cardiopatía congénita, en la que había diagnósticos de trabajo mucho más probables; la clínica de la enfermedad de Addison puede ir desde ligera fatiga hasta choque fulminante, el cual aparece si hay destrucción aguda de las glándulas, como describieron Waterhouse y Friderichsen (8); las infecciones por hongos y la tuberculosis son causas importantes de insuficiencia suprarrenal primaria.

En conclusión, el choque asociado a la insuficiencia corticosuprarrenal se debió a la infiltración crónica por *Histoplasma* spp., la cual causó una deficiencia crónica de glucocorticoides, que ante una situación de estrés (parto instrumentado) llevó a vasodilatación generalizada e hipoperfusión sistémica aguda con necrosis tubular aguda que finalmente la llevaron a la muerte.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bellini C, Hennekam RCM, Fulcheri E, Rutigliani M, Morcaldi G, Boccardo F et al. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review. *Am J Med Genet A*. 2009 May;149A(5):844-51.
2. Braun T, Brauer M, Fuchs I, Czernik C, Dudenhausen JW, Henrich W, et al. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther*. 2010 Jan;27(4):191-203.
3. Poo JL, Góngora J. Hepatic hematoma and hepatic rupture in pregnancy. *Ann Hepatol*. 2006;5(3):224-6.
4. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Jun;63(6):425-33.
5. Whitt SP, Koch GA, Fender B, Ratnasamy N, Everett ED. Histoplasmosis in pregnancy: case series and report of transplacental transmission. *Arch Intern Med*. 2004 Feb 23;164(4):454-8.
6. Fux Otta C, Szafryk de Mereshian P, Iraci GS, Ojeda de Pruneda MR. Pregnancies associated with primary adrenal insufficiency. *Fertil Steril*. 2008 Oct;90(4):1199.e17-20.
7. Wålinder O. [Addison disease during pregnancy a diagnostic dilemma. Symptoms are similar to normal pregnancy problems]. *Lakartidningen*. 2005;102(26-27):1988-90.
8. Araújo S de A, Lana AMA, Garcia PP, Godoy P [Puerperal septic shock due to beta-hemolytic *Streptococcus* and Waterhouse-Friderichsen syndrome]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2009;42(1):73-6.

