

# ENFERMEDAD DE SHEEHAN CON VASCULITIS GENERALIZADA

*Drs. Alberto Jamis Muvi (\*)*

*Marcos H. Camargo (\*\*)*

*Arturo Alvarez H. (\*\*\*)*

Simonds en 1914 sugirió por primera vez que el síndrome clínico que lleva su nombre en la actualidad, se debía a una perturbación seria de la adenohipófisis. Sheehan en 1937 describió una subclasificación importante de la enfermedad al observar que ocasionalmente en algunas mujeres después de un parto complicado por una pérdida notable de sangre, y acompañado de shock, podían aparecer cuadros variables de hipopituitarismo incluso el de la enfermedad de Simonds, imputables a una necrosis de la hipófisis o de sus conexiones cerebrales por trombosis, infarto o involución de la glándula, como se ha podido comprobar en los exámenes post-mortem. En la mayoría de los casos se observó que se conservaba el peso de las pacientes y solo en un 15% se presentaba enflaquecimiento o caquexia. La intensidad del cuadro clínico corre pareja con la cantidad de glándula hipofisaria destruida, como ha sido comprobado experimentalmente en el perro por Ganong y Hume, quienes observaron que la remoción quirúrgica del 75% del lóbulo anterior no producía anomalías endocrinas aparentes y que éstas solo se ponían en evidencia con la destrucción del 97 al 99% del lóbulo anterior: atrofia de glándula tiroides, gonadas, suprarrenales y páncreas endocrino principalmente. La terapia que se aconseja en estos casos es de sustitución a base de cortisona — 12.5 a 25 mg—, tiroides desecada —50 a 150 mg—, estrógenos y sustancias anabólicas.

El caso que a continuación presentamos tuvimos oportunidad de observarlo por bastante tiempo, y vimos desarrollar en él una vasculitis generalizada, de rápida evolución a pesar de la terapia de sustitución

---

(\*) Miembro de Número, Sociedad Colombiana de Endocrinología.

(\*\*) Jefe del Departamento de Medicina Interna, Hospital de Barranquilla.

(\*\*\*) Jefe del Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Barranquilla.



con acetato de cortisona. Se conocen casos de colagenosis aparecidos durante la terapia con cortisona a la cual algunos autores le han incriminado la aparición de la enfermedad, pero no habíamos tenido noticia de la aparición de una vasculitis en una paciente afectada de un síndrome de Sheehan y sometida a tratamiento de sustitución con cortisona, por lo cual nos hemos animado a presentar el caso.

#### PRESENTACION DEL CASO

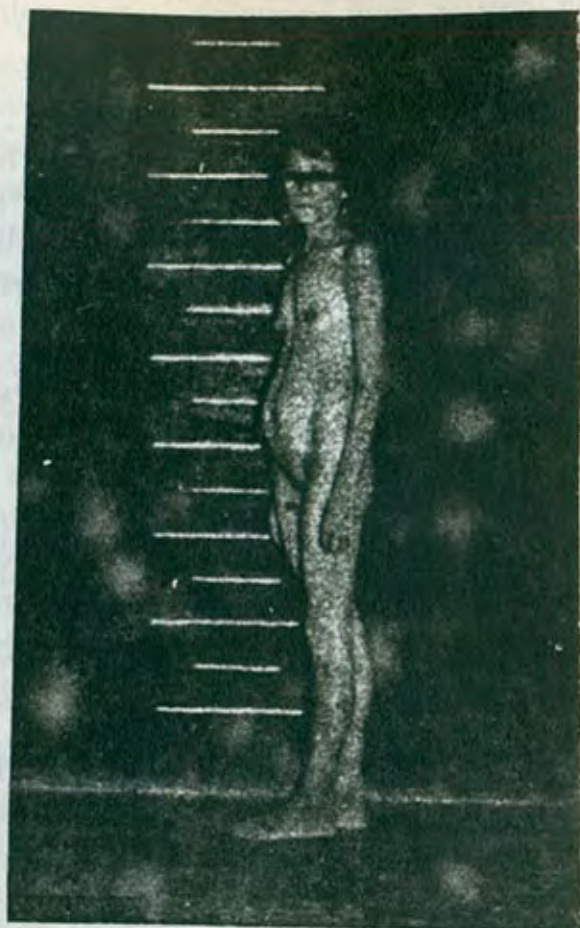
Paciente de 26 años, casada, que en septiembre de 1959 consulta en la Clínica Bautista de Barranquilla, por cefalea, decaimiento, hipotensión arterial, amenorrea de 5 meses y dolores osteoarticulares.

Antecedentes familiares y personales sin importancia. Vida marital a los 17 años; menarquia a los 15 años, ciclo 30/III, regular; 6 embarazos terminados por parto a término y por aborto 1, habiéndole sido practicado legrado post-aborto; el último hijo tiene 16 meses.



Observar facies de la paciente, el adelgazamiento, la atrofia mamaria y la pérdida de vello axilar y pubiano.





Vista lateral de la Figura N° 1.

Enfermedad actual: refiere la paciente que hace un año y medio tuvo parto laborioso con retención de placenta, con gran hemorragia y pérdida del conocimiento. Fue llevada al Hospital de Barranquilla y tratada con transfusiones sanguíneas y extracción de la placenta. Cinco meses después comenzó a notar caída del cabello y del vello axilar y pubiano, atrofia de las mamas y debilidad general. No pudo amamantar a su último hijo. En amenorrea desde hace 5 meses.

Examen físico: temperatura  $36.5^{\circ}\text{C}$ .; frecuencia de pulso: 80 por minuto, frecuencia respiratoria 20 por minuto. Estatura 150 cm., peso 36.5 kg.; paciente enflaquecida con intensa palidez de piel y mucosas, ausencia de vello axilar y pubiano, disminución del cabello y de las cejas; mamas atroficas. TA 100/60 mm Hg en decúbito, y 85/60 mm Hg en posición de pies; corazón normal; fondo de ojo normal. Abdomen negativo. Examen ginecológico: atrofia de grandes y pequeños labios, palidez de las mucosas que se encuentran lisas y poco



elásticas; matriz reducida de volumen, con 2.5 cm. de longitud, trompas muy delgadas con ovarios muy pequeños, apenas palpables. Impresión: síndrome de Sheehan.

Exámenes de laboratorio: metabolismo basal  $-19\%$ ; 17-cetosteroides en orina de 24 horas, 8.05 mg; Kahn reactiva  $+$ ; hemograma, 3.84 millones de hematíes por  $\text{mm}^3$ , 10.5 g de hemoglobina por 100 cc; 8800 leucocitos por  $\text{mm}^3$ , 21% neutrófilos, 59% linfocitos, 18% eosinófilos y 2% monocitos. Orina normal, densidad 1.019; coprológico, h. de tricocéfalos  $-$  y h. de ascaris  $+$ .

El 15 de Octubre de 1959 se inicia el tratamiento con desoxicorticosterona enantato 50 mg, enantato de testosterona 100 mg y tiroglobulina 65 mg. El 5 de Noviembre de 1959 acusa mejoría acentuada: ha desaparecido el cansancio, la fatigabilidad, los dolores osteoarticulares y los trastornos digestivos; tiene buen apetito; peso de 37 kg, frecuencia de pulso 88 por minuto, T.A. 110/75 mm Hg. Continúa con tiroglobulina, 65 mg/día. 3 de Marzo de 1960: continúa la mejoría, ya trabaja bastante y ha podido atender a sus hijos; no se fatiga aunque se siente débil; peso de 38 kg, frecuencia de pulso 108 por minuto, T.A. 90/55 mm Hg; continúa con enantato de testosterona y tiroglobulina. 14 de Marzo de 1960: la traen de urgencia porque hace 9 días tuvo un traumatismo en la cabeza y desde entonces presenta edema del cuero cabelludo y de la cara, y fiebre acompañada de vómitos; la paciente no se puede mantener de pie, por pérdida de fuerza. Al examen se encuentra una paciente en aparente estado de shock, con T.A. máxima de 50 mm Hg, frecuencia de pulso de 120 por minuto y gran adinamia. Se ordena cortisona, 300 mg diarios vía intramuscular durante tres días y luego disminución progresiva de la dosis, pasando a vía oral, 50 mg diarios como dosis de sostenimiento. El 30 de Marzo de 1960 es dada de alta bastante recuperada; T.A. 100/60 mm Hg; puede caminar sola.

La paciente continúa en aceptables condiciones con la terapia de sustitución a base de 50 mg de acetato de cortisona por vía oral diariamente; 65 mg de tiroglobulina, y enantato de testosterona a dosis de 100 mg cada 30 a 40 días, vía intramuscular, hasta el 16 de Mayo de 1960 cuando consulta por fiebre alta acompañada de adenopatías de rápido desarrollo en cuello, axilas, codos y regiones inguinales de 10 días de evolución, con intensa adinamia, por lo cual se hospitaliza para su estudio en el Hospital de Barranquilla. Paciente de mal aspecto general, delgada, pálida, asténica, que no se puede mantener de pie, con marcadas adenopatías en regiones retroauriculares y en todas las cadenas ganglionares, de ganglios duros, móviles, dolorosos, no confluentes, de



diverso tamaño, el mayor de unos 2 cm. de diámetro. Presenta atrofia mamaria con pezón retraído y areola decolorada, con pliegues. Pulmones normales; T.A. 95/55 mm Hg; temperatura 39.5°C; abdomen distendido con timpanismo moderado y no se palpa bazo ni hepatomegalia. Desaparición del vello axilar y pubiano, atrofia de genitales externos, mucosa vaginal pálida y matriz muy reducida de tamaño.

Durante su hospitalización presentó constantemente hipotensión, generalmente por debajo de 90 mm Hg, taquicardia y elevación de la temperatura hasta 40.5°C; las adenopatías mejoraron clínicamente y disminuyó el dolor, pero el estado general continuó deteriorándose con grandes oscilaciones de la curva térmica, abotagamiento de la cara y aparición de brote de pápulas y eritema en cara, cuello y tronco. El pulso se hace filiforme, presenta disnea, edema de miembros inferiores, excitación nerviosa seguida por estupor y muere 32 días después de su ingreso. Durante su hospitalización fue tratada con tetraciclinas, cortisona por vía oral 150 mg diarios, tiroides desecado 32 mg diarios, vitamina C, testosterona y dexosicorticosterona. Posteriormente las tetraciclinas se sustituyen por penicilina.

Exámenes de laboratorio al ingresar: Hematocrito 25%, hemoglobina 7.8 g/100 cc; 5700 leucocitos por mm<sup>3</sup>, neutrófilos 82% y linfocitos 18%; eritrosedimentación 53 mm en la primera hora; reacción de Khan negativa; glicemia 68 mg/100 cc, nitrógeno uréico 13.9 mg/100 cc; 17 cetosteroides en orina de 24 horas, 5.49 mg; anticuerpos heterófilos (Paul Brunnell) 1:7. Radiografías: parenquima pulmonar de aspecto normal con notorio recargo hiliar bilateral. La biopsia de un ganglio linfático reveló una vasculitis.

## RESUMEN DEL ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO

Autopsia 21-60.

### *Descripción macroscópica.*

*Cerebro.* Pesa en total 1125 g. Las meninges aparecen congestionadas y en la superficie externa del cerebelo se encuentran pequeñas zonas hemorrágicas.

*Pulmones.* El derecho pesa 275 g y el izquierdo 300 g. Presentan en la superficie pleural un punteado de color rojo oscuro y al corte exuda un material espumoso blanquecino.

*Corazón.* Pesa 175 g. Los orificios valvulares están dentro de los límites normales; coronarias permeables y miocardio sin características especiales.



*Hígado.* Pesa 1175 g, color pardo claro y consistencia elástica, mostrando al corte un color carmelita finamente granular y pequeñas hemorragias irregularmente distribuidas.

*Bazo.* Pesa 620 g. La superficie externa presenta un color púrpura punteado blanquecino que simula gotas de esperma. Es de consistencia elástica y al corte se observa una zona blanquecina endurecida triangular y de base capsular que mide 1.3 cm en su diámetro máximo y 0.6 cm en su base. Los corpúsculos son prominentes y la pulpa es escasa.

*Páncreas.* No presenta cuadros de importancia.

*Tracto gastro-intestinal.* Es permeable en todo su trayecto; la mucosa es edematosa y presenta punteado hemorrágico en estómago e intestino.

*Riñones.* Pesan juntos 230 g. La cápsula se desprende con ligereza, dejando ver una superficie cortical lisa, de color rosado amarillento, con un punteado hemorrágico difuso. Al corte la cortical mide 0.5 cm de espesor y la medula está congestionada. Los cálices, al igual que las pelvis y ureteres no revelan cuadros especiales.

*Hipófisis.* Pesa 1.5 g, es de consistencia elástica y al corte presenta una superficie blanco grisácea algo trabeculada, con pequeñas zonas de color rosado claro.

*Cápsulas suprarrenales.* Pesan juntas 4 g. Son de consistencia elástica y al corte se observa una zona cortical delgada de color amarillento, que rodea a una medula de color grisáceo.

*Tiroides.* Pesa 10 g en total. Consistencia elástica en todos sus lóbulos, color carmelita claro, y al corte revela una superficie finamente trabeculada y homogénea que mide 5 x 2.5 x 1.6 cm.

*Genitales internos.* La cavidad uterina mide 3 cm de largo y el cuello cervical 2.3 cm, estando la cavidad tapizada por una mucosa lisa y brillante y el canal cervical por una de color amarillento trabeculada. Los trompas no presentan cambios especiales. El ovario derecho mide 1.8 x 1.5 cm, es de consistencia elástica y al corte presenta un color blanco grisáceo hacia la cortical y color blanquecino hacia la porción medular. El ovario izquierdo mide 3.7 x 1.6 x 0.7 cm y presenta características semejantes al derecho.

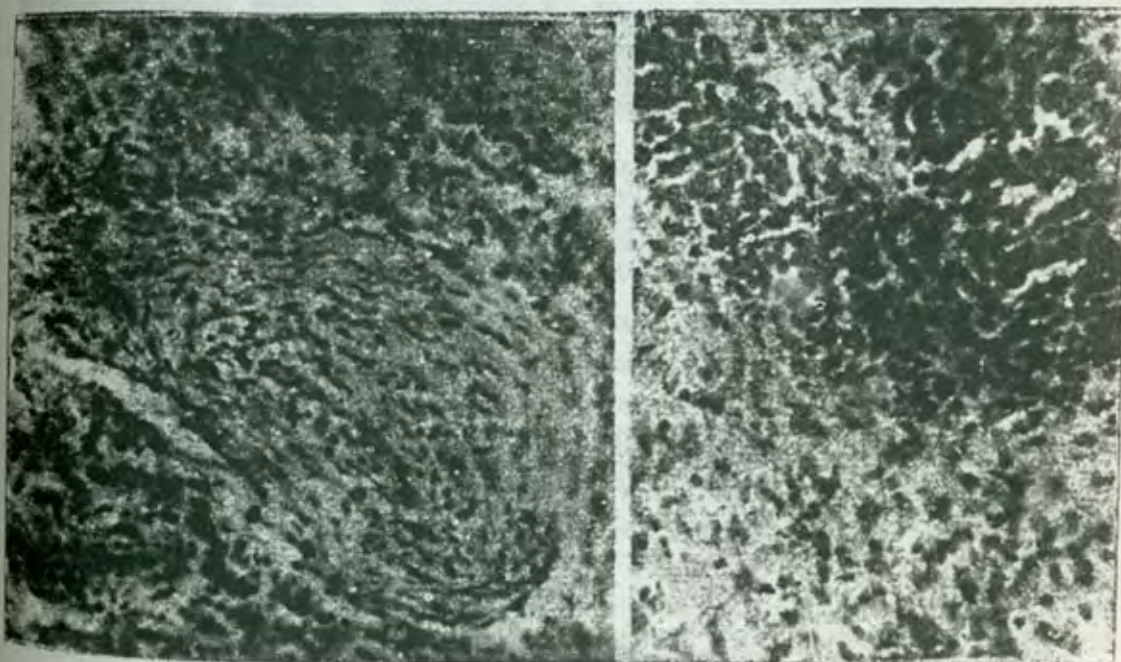
*Ganglios.* Se reciben varios ganglios que varían entre 1.5 y 0.3 cm de diámetro, de color carmelita claro, de consistencia elástica. Al corte presentan una superficie de color pardo claro y homogénea.



*Descripción microscópica.*

*Cerebro.* En las preparaciones se observan vasos sanguíneos dilatados y los espacios perivasculares ensanchados, carentes de contenido. Hay además pequeñas zonas hemorrágicas irregularmente distribuidas en la sustancia blanca. Las preparaciones del cerebelo también presentan áreas hemorrágicas con una distribución irregular.

*Pulmón.* En las preparaciones se aprecian alvéolos dilatados por la presencia, en su lumen, de un material amorfo eosinofílico mezclado con abundantes siderófagos. Hay tanto arteriolas como venas con degeneración fibrinoide de la pared, y las primeras presentan características similares a las que se describen en el corazón. En algunas de las arteriolas de medio calibre se encuentra abundante proliferación del tejido conjuntivo, de la túnica media, de aspecto cicatricial, focos de degeneración hialina en la túnica íntima, y dilatación aneurismal de la pared.



Arteriola pulmonar con engrosamiento y fibras de la pared, oclusión del lumen, dilatación trado extendiéndose al tejido vecino.

Hipófisis. Señala marcada fibrosis del lóbulo anterior. Hacia el margen superior se encuentra una pequeña zona de tejido hipofisario con células bien preservadas.

El lumen de estas arteriolas está completamente ocluido y tanto las túnicas como el tejido inmediatamente vecino se encuentran infiltrados por eosinófilos, linfocitos y células plasmáticas. No hay cambios en el epitelio vascular.



*Corazón.* En el epicardio se encuentran focos de degeneración fibrinoide, del colágeno y las arteriolas que se encuentran en los espacios intersticiales del miocardio, presentan engrosamiento de la pared debido a la degeneración fibrinoide de la íntima, y proliferación de las tunicas media y adventicia, las cuales en algunos casos toman un aspecto de láminas circulares superpuestas simulando ligeramente bulbos de cebolla. A través de estas últimas tunicas se encuentra infiltración de eosinófilos y linfocitos.

*Hígado.* Los lobulillos están bien preservados. En los espacios porta hay aumento del tejido conjuntivo y las arteriolas presentan cambios semejantes a los arriba descritos. En las venas se encuentran, además de focos de degeneración fibrinoide del colágeno, algunas células gigantes que proyectan dentro del lumen vascular provocando la casi oclusión. Tanto las tunicas como el tejido conjuntivo están difusamente infiltrados por eosinófilos y linfocitos.

*Bazo.* En las preparaciones se observan áreas hemorrágicas difusas, y una de ellas presenta necrosis total del tejido esplénico y engrosamiento de la cápsula en esta área. Las arteriolas presentan focos de degeneración fibrinoide, en la túnica íntima, algunas con oclusión total del lumen y laminaciones circulares concéntricas del resto de las tunicas dando el aspecto de piel de cebolla.

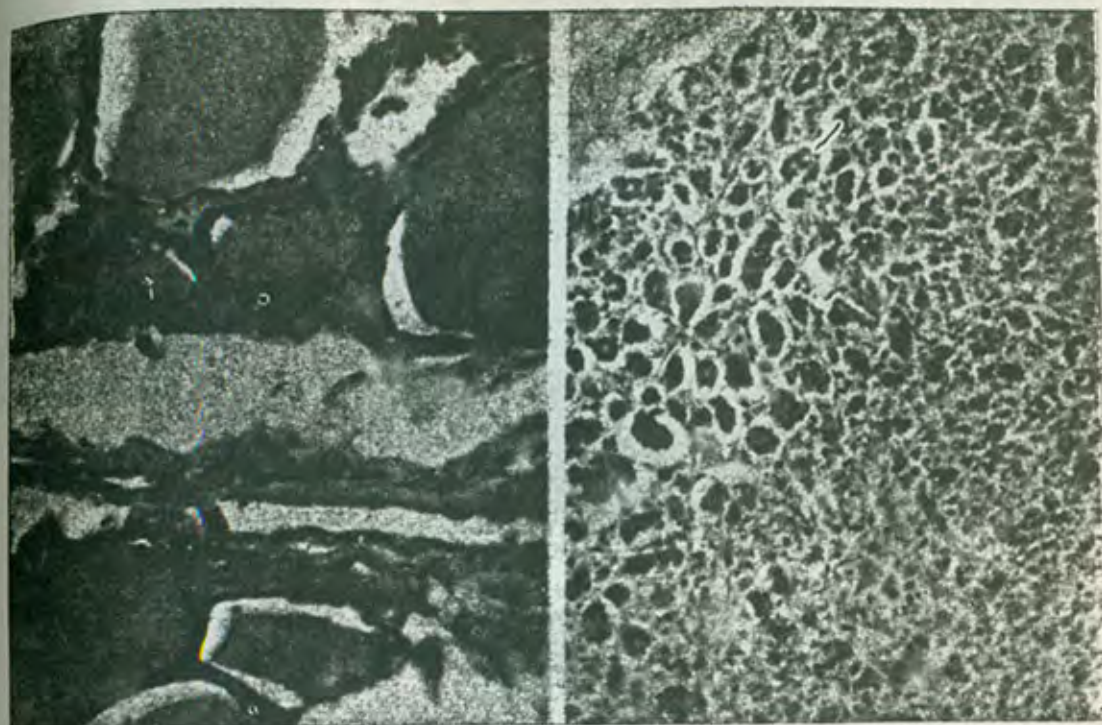
*Pancreas.* Se encuentra proliferación del tejido conjuntivo intersticial el cual contribuye a la separación de arteriolas de lumen estrecho y pared engrosada con características similares a las descritas anteriormente. El elemento epitelial, endo y exocrino, no presenta cambios especiales, sin embargo algunos de los corpúsculo de Langerhans están ligeramente aumentados de tamaño.

*Riñones.* La mayoría de los glomérulos renales aparecen isquémicos, debido a la marcada celularidad y algunas de las arteriolas aferentes de éstos presentan degeneración fibrinoide de la pared. Los túbulos no presentan cambios especiales. En el tejido intersticial se encuentran zonas hemorrágicas irregularmente distribuidas y las arteriolas encontradas en estos espacios presentan cambios similares a los descritos en otras áreas, algunas de ellas con dilatación aneurismal de la pared, la cual está infiltrada a la vez que el tejido conjuntivo vecino por abundantes eosinófilos.

*Hipófisis.* Se observa marcada atrofia debida a la proliferación difusa de tejido conjuntivo, encontrándose sin embargo acúmulos celulares incluidos en el tejido conjuntivo correspondiente a células del



lóbulo anterior. Hay además vasos sanguíneos de pared engrosada con el lumen ausente en algunos de ellos y con características similares a las descritas anteriormente.



**Suprarrenal.** En el margen superior puede verse el reemplazo de pared de la corteza por tejido conjuntivo. En la zona glomerulosa las células carecen de material lipóidico citoplásmico.

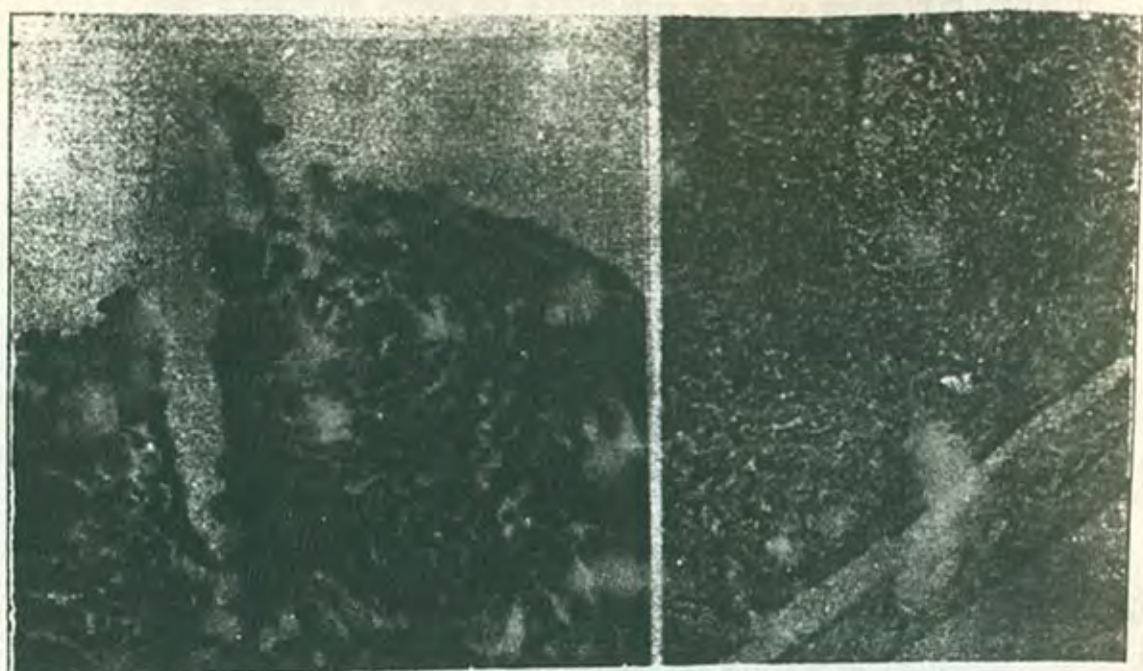
**Tiroidea.** Cuadro de atrofia con folículos tapizados por células cúbicas bajas y lleno de un material coloide eosinófilo intenso. Nótese además la moderada fibrosis intersticial.

*Cápsulas suprarrenales.* La cápsula de la corteza suprarrenal está marcadamente engrosada y algunos de los elementos de la cortical están reemplazados por tejido conjuntivo denso. En el tejido periférico de la cápsula y en la cápsula se encuentran características vasculares similares a las descritas en otros sitios. También se encuentran pequeñas zonas hemorrágicas en la cortical.

*Tiroides.* Se observan folículos tiroideos de diverso tamaño llenos de coloide intensamente eosinofílico y tapizado por una sola hilera de células cúbicas bajas. El tejido intersticial está moderadamente aumentado. Hay además vasos sanguíneos con características similares a las descritas.

*Ovarios.* Presentan marcada fibrosis de la cortical y medular e incluida en la primera se encuentran ovas jóvenes y folículos primordiales.





**Ovario.** Obsérvese la porción superficial de la cortical engrosada. La cortical carece de folículos primarios u otras estructuras de este orden.

**Pared venosa** con degeneración fibrinoide subendotelial y laminación concéntrica a expensas de la adventicia e infiltrado con eosinófilos de la misma.

*Trompas.* En las trompas uterinas se encuentra marcada proliferación de vasos sanguíneos con pared muy engrosada que revelan cambios similares a los descritos en vísceras.

*Ganglios linfáticos.* La arquitectura normal de muchos de los ganglios linfáticos está moderadamente alterada por la prominencia de los folículos linfoides con centros germinales agrandados y con fagocitosis activa. Además se ven numerosos vasos sanguíneos con los cambios arriba descritos al mismo tiempo que infiltrado difuso de eosinófilos, el cual se extiende al espesor de la pared vascular.

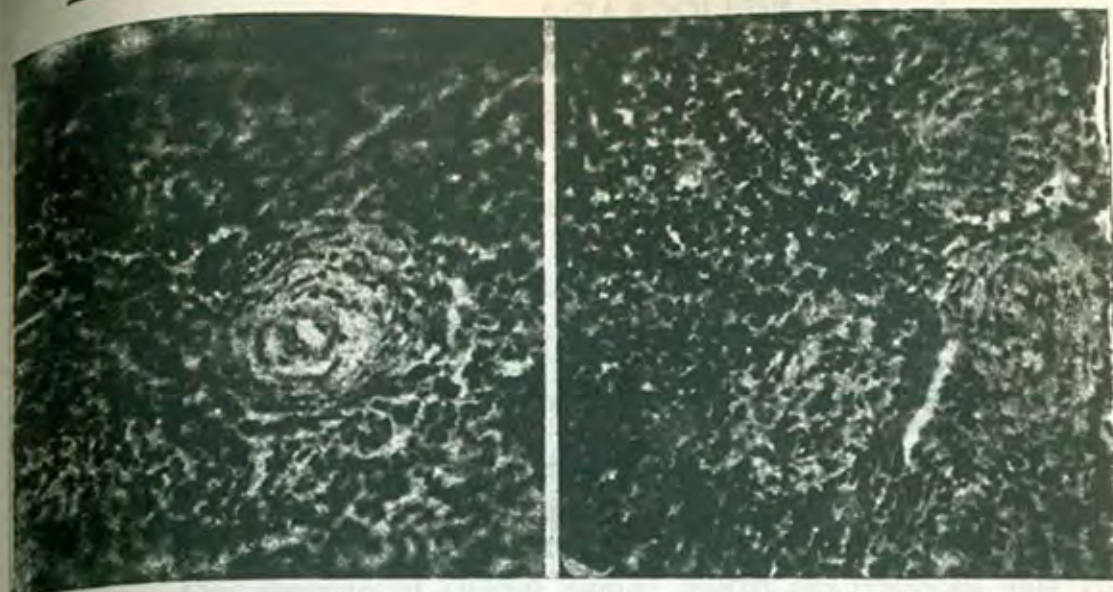
#### DIAGNOSTICO FINAL.

Vasculitis (angéitis) generalizada. Atrofia de glándulas de secreción interna (fibrosis de suprarrenales, ovarios, hipófisis, tiróides y páncreas). Edema pulmonar y cerebral. Infarto esplénico. Hemorragia en bazo, riñones, suprarrenales, cerebro y cerebelo. Glomerulonefritis aguda.

#### RESUMEN Y CONCLUSIONES.

Se presenta el caso de una paciente de 26 años que a raíz de un parto laborioso con hemorragia profusa y shock, desarrolló un sindro-





Arteriolas de pequeño calibre con lumen ocluido (sin cambio endotelial) y proliferación del resto de las tunicas e infiltrado difuso por eosinófilos y linfocitos.

Arteriola con degeneración fibrinoide la intima, proliferación de la media y adventicia y tendencia a la dilatación aneurismal. Ver infiltrado de la pared por eosinófilos y linfocitos, el cual se encuentra también en el tejido vecino.

me de Sheehan característico, con astenia, hipotensión arterial, amenorrea, baja del metabolismo basal, pérdida del vello axilar y pubiano, atrofia genital, etc., y se sometió a terapia de sustitución con acetato de cortisona (dosis media diaria 50 mg, vía oral), tiroides desecado (65 mg, diariamente, vía oral), enantado de testosterona (100 mg, vía intramuscular cada 30 a 40 días), y ocasionalmente desoxicorticosterona. Evolucionó en forma más ó menos satisfactoria durante ocho meses hasta que súbitamente presentó una vasculitis generalizada de evolución aguda, con adenopatía generalizada, fiebre alta, aumento de velocidad de sedimentación globular, erupción de discretas pápulas rosadas en cara, brazos y tórax, recibiendo aún una dosis promedio de 50mg. de acetato de cortisona por vía oral, junto con tiroides por la misma vía y testosterona por vía parenteral, y que no cedió en absoluto al aumento de la dosis de cortisona, falleciendo la paciente 42 días después de la iniciación del cuadro final. La autopsia reveló una vasculitis aguda generalizada, atrofia del lóbulo anterior de la hipófisis, con fibrosis y atrofia secundarias de las suprarrenales, ovarios, tiroides y páncreas.

Hemos preferido utilizar el término de vasculitis al de angeitis generalizada primero que todo por encontrar los cambios vasculares en los múltiples sitios descritos en los hallazgos microscópicos, los cuales no solamente estaban circunscritos a arteriolas sino en venas, simulando en las primeras unas veces la periarteritis nodosa, otras el lupus eritematoso diseminado, y en todas las estructuras vasculares presentaban cuadros semejantes a los vistos en las angeitis por hipersensibilidad ó a las granulomatosas, no encajando clínicamente en ninguna de ellas en particular.



## BIBLIOGRAFIA

1. CASTLEMAN, B. and KIBBEE, B. U.: "Case 43451: acute vasculitis, generalized, with particular involvement of the kidney" In "Case Records of the Massachusetts General Hospital". New Eng. J. Med. 257:935, 1957.
2. CASTLEMAN, B. and KIBBEE, B. U.: "Case 44481: vasculitis acute involving kidneys, brain, spleen and periadrenal tissues" In "Case Records of the Massachusetts General Hospital". New Eng. J. Med. 259:1078, 1958.
3. CASTLEMAN, B. and KIBBEE, B. U.: "Case 45181: Vasculitis, generalized, hypersensitive type". In "Case records of the Massachusetts General Hospital". New Eng. J. Med. 260: 929, 1959.
4. DECOURT, J.; MICHARD, J. P. et BERNARD-WEIL, E.: "Le coma hypopituitaire. A propos de trois observations". Sem. Hop. Paris 34:2331, 1958.
5. KEMPERER, J. W.; BAGGENSTOSS, A. H. and SLOCUMB, C. H.: "Relationships of therapy with cortisone to incidence of vascular lesions in rheumatoid arthritis". Ann. Int. Med. 46:831, 1957.
6. LEVIN, M. H.; RIVO, J. B.; SCOTT, W.; FIGUEROA, W. G.; FRED, L. and BARRETT, T. F.: "The prolonged treatment of rheumatoid arthritis with cortisone and corticotropin". Am. J. Med. 14:265, 1953.
7. RANDALL, R. and RYNEARSON, E. H.: "Clinical aspects of anterior pituitary failure". Postgrad. Med. 29:24 (Jan) 1961
8. SIGUIER, F.; BETOURNE, C.; BADIN, J.; LEVY, R.; GOGLIN, A. et SCHRAMM, B.: "Les collagenoses infracliniques". Sem. Hop. Paris, 34:161, 1958.
9. SLOCUMB, C. H.: "Rheumatic complaints during chronic hypercortisonism and syndromes during withdrawal of cortisone in rheumatic patients". Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 28:655, 1953.
10. TAUBENHAUS, M.; EISENSTEIN, B. and PICK, A.: "Cardiovascular manifestations of collagen diseases". Circulation 12:903, 1955.
11. JAMIS-MUVDI, A.: "Síndrome de Sheehan (a propósito de una observación)". Rev. Soc. Colomb. Endocrinol. 1:137, 1956.