

EJERCICIO CLÍNICO PATOLÓGICO

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional "Siglo XXI" IMSS

Coordinador: Manuel de la Llata-Romero

Colaboradores: Juan Urrusti-Sanz

Jesús Aguirre-García

Trasplante de médula ósea

Rocío Ramírez-Aceves,** Enrique Gómez-Morales,** Elizabeth Sánchez-Valle,** Enrique Blanco-Lemus,* Erik Pimentel-Cruz,** Javier Pizzuto-Chávez,** Ma. de Lourdes Cabrera-Muñoz*

Caso clínico

Hombre de 37 años de edad, originario del norte del país, arquitecto de profesión y con exposición ocasional a fertilizantes. Sin antecedentes patológicos personales de importancia. Inició su padecimiento en septiembre de 1997 con un evento vascular cerebral obstructivo que produjo hemiplejía del lado derecho y afasia, con terapia de rehabilitación hubo recuperación *ad integrum*. Además, cursó con hemorragia del tubo digestivo causada por úlcera gástrica tratada mediante gastrectomía parcial y piloroplastia; se realizó esplenectomía por laceración incidental del bazo.

Tenía leucocitosis y trombocitosis, por lo que se diagnosticó leucemia mieloide crónica (LMC). Recibió tratamiento con busulfán, interferón, hidroxurea y anagrelide, sin lograr respuesta hematológica. Pese a 8 meses de estar en tratamiento, persistió con leucocitosis acentuada, basofilia, eosinofilia y trombocitemia, por lo que se catalogó en fase acelerada.

Al contar con un donador compatible en los antígenos de histocompatibilidad clase I y con una diferencia en los antígenos clase II al nivel molecular, fue sometido a trasplante de médula ósea (TMO) con donante compatible en el sistema ABO. El régimen de acondicionamiento fue con busulfán 16 mg/Kg, ciclofosfamida 120 mg/Kg y etopósido 40 mg/Kg. La profilaxis de la enfermedad del injerto en contra del hospedero (EICH) fue con ciclosporina "A" y metotrexate. El enfermo estuvo en aislamiento inverso en un cuarto con flujo laminar, recibió

trimetoprim con sulfametoxazol previo al TMO y posterior al injerto, dos veces por semana; quinolonas para descontaminación selectiva del tubo digestivo; antimicótico (itraconazol) mientras toleró vía oral, posteriormente anfotericina "B" profiláctica a dosis bajas y nutrición parenteral total como terapia de apoyo.

Como complicaciones del régimen de acondicionamiento, presentó insuficiencia medular transitoria, mucositis grado II, alopecia y acidosis metabólica, así como neutropenia y fiebre que ameritó doble esquema antimicrobiano.

El injerto ocurrió al día + 18, sin incidentes; las complicaciones del régimen inmunosupresor profiláctico fueron hipertensión arterial y nefropatía, lo que obligó a modificar la dosis de ciclosporina "A" al 75%. El día + 23, presentó eritema generalizado y cuatro días después se agregó enterocolitis hemorrágica y finalmente ictericia; en los siguientes 10 días, se integró el diagnóstico de EICH grado IV.

Recibió tratamiento con metilprednisolona 2 mg/Kg, ciclosporina "A" (3 mg/Kg). Por falta de mejoría se agregó globulina antilinfocito a dosis de 10 mg/Kg, por 5 días. Posteriormente a esta intervención terapéutica, el paciente presentó hiperglucemia, hipertensión, neurotoxicidad por ciclosporina "A", con ceguera occipital y más adelante insuficiencia medular moderada, sin requerimientos transfusionales. En el transcurso de dos a tres semanas hubo mejoría clínica. No se identificaron infecciones oportunistas, y recibió terapia empírica con ganciclovir, por este lapso de tiempo, para virus citomegálico.

* Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Especialidades. CMN Siglo XXI. IMSS. ** Servicio de Hematología. Trasplante de Médula Ósea. Hospital de Especialidades. CMN Siglo XXI. IMSS.

Cursó asintomático y estable, con paraclínicos con tendencia a lo normal y cuatro días después, de manera súbita, presentó disnea y expectoración hemorrágica que ameritó soporte ventilatorio; la radiografía de tórax mostró infiltrado intersticial difuso, y 24 horas después falleció, en insuficiencia respiratoria aguda, por hemorragia pulmonar (día + 58 post-trasplante).

Estudio anatomopatológico

Se practicó la autopsia parcial (no se incluyó cerebro) al cadáver de un hombre con disminución generalizada del tejido adiposo y muscular, múltiples hematomas en tórax y miembros superiores e inferiores. Los datos más relevantes que se encontraron fueron:

Los pulmones pesaron 900 g el derecho y 850 g el izquierdo, con múltiples petequias subpleurales, depósito difuso de pigmento antracótico; al corte, la superficie de ambos pulmones mostró hemorragia extensa que afectó la totalidad del parénquima. La mucosa de la laringe y de la tráquea de coloración blanco-grisácea, con zonas congestivas y hemorrágicas recientes.

El tubo digestivo (esófago, estómago, intestino delgado y colon) contenía 300 mL de sangre fresca y la mucosa mostró aplanamiento de las vellosidades; el hígado pesó 4550 g, de color rojo vinoso y tinte verdoso con datos de congestión.

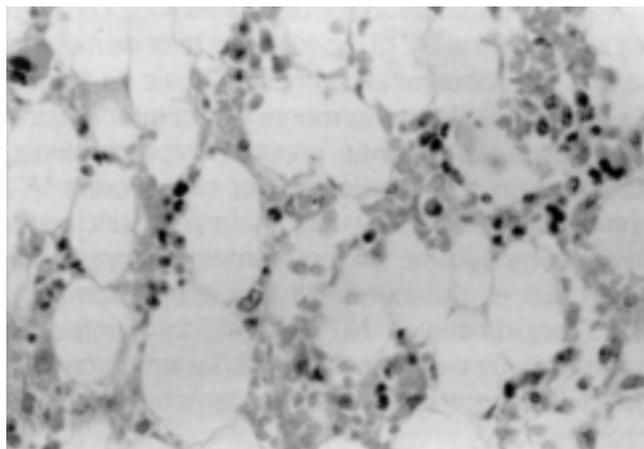


Figura 1. Presencia de células de las tres series formes de la médula ósea (injerto exitoso).

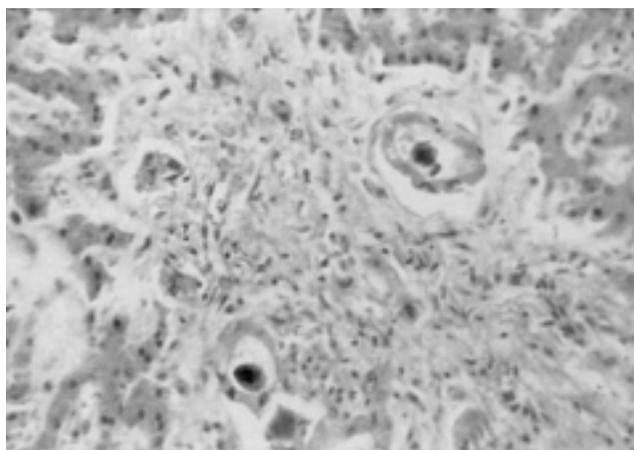


Figura 2. Los cambios por la enfermedad injerto en contra del hospedero aguda en el hígado incluyen hepatocitos binucleados, degeneración del epitelio de los conductos interlobulillares y colestasis intracanalicular.

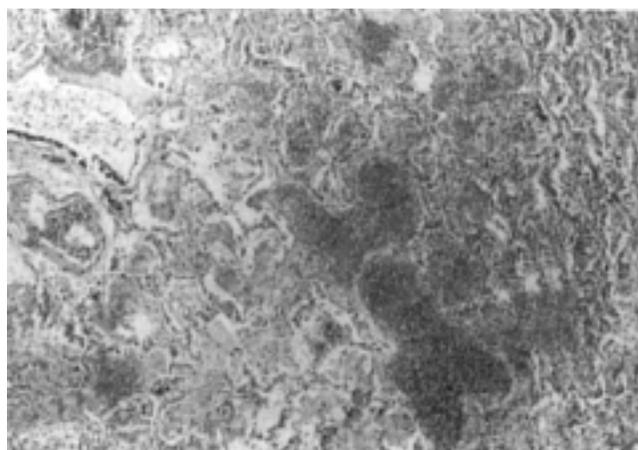


Figura 3. Hemorragia intraalveolar masiva reciente.

Los riñones pesaron 175 g el derecho y 125 g el izquierdo, con superficie externa lisa y al corte la corteza de color café grisáceo y la médula café oscuro, de aspecto congestivo. En la vejiga, la mucosa de color gris claro, con zonas hemorrágicas.

En la glándula tiroides se halló un nódulo blanquecino de 0.5 cm, de bordes bien limitados.

Se tomaron cortes representativos de cada órgano, se sometieron a proceso de deshidratación y se incluyeron en parafina; se realizaron cortes a 4 micras y se tiñeron con hematoxilina y eosina; se observaron al microscopio de luz estableciéndose los siguientes diagnósticos finales:

Enfermedad principal

Leucemia mieloide crónica (Cromosoma Pg 100%) tratada con quimioterapia y trasplante alogénico de médula ósea.

Alteraciones concomitantes:

Enfermedad injerto contra hospedero (EICH) aguda en piel, riñón, hígado y pulmón
 Datos anatómicos de choque: necrosis tubular aguda, miopatía visceral hipóxico-isquémica en tubo digestivo y hemorragias multiviscerales
 Cistitis crónica y aguda hemorrágica
 Laringotraqueitis aguda hemorrágica
 Gastritis y colitis aguda hemorrágicas
 Atrofia testicular
 Ausencia quirúrgica del bazo

Alteraciones independientes

Carcinoma medular de tiroides (0.5 cm)
 Esofagitis péptica
 Aterosclerosis aórtica
 Antracosis pulmonar
 Colecistitis crónica litiásica

Causa de la muerte

Hemorragia pulmonar masiva

Discusión clínica

Se presenta el caso de un hombre joven con diagnóstico de LMC en fase crónica que viró a fase acelerada en breve tiempo, a pesar de terapia intensiva combinada. Inició su padecimiento con un evento vascular cerebral, presentación poco frecuente.¹

Se recomendó TMO alogénico por su pobre respuesta al tratamiento inicial. En el curso habitual de la LMC más del 70% de los enfermos logran remisión hematológica con la aplicación del interferón alfa, sin embargo, en este paciente, la enfermedad progresó.² El TMO en la fase acelerada de la LMC tiene resultados limitados por la agresión de la enfermedad.

De acuerdo a los factores pronósticos del Grupo Europeo de Trasplantes,³ el paciente sumaba tres puntos, lo cual permitía ofrecer una probabilidad de respuesta de 34%, con sobrevida global de 56%, mortalidad relacionada al procedimiento de 47% y riesgo de recurrencia de 36%. La probabilidad reducida de éxito en este paciente se debía a que el donante era incompatible en un antígeno clase II, a la fase acelerada, y a su edad.

Una condicionante adversa en la evolución del paciente fue su baja tolerancia a la ciclosporina "A", lo cual tiene que ver con el sistema enzimático metabólico específico del fármaco.⁴ En su condición ideal el tratamiento profiláctico permite que 50% de los pacientes presenten EICH⁵ leve o moderada, pero la baja tolerancia del enfermo nos obligó a modificar las dosis ideales y de ahí la progresión de esta complicación.

El diagnóstico diferencial de EICH tan agresiva es con EICH asociada a transfusión de productos sanguíneos que no fueron radiados. Es política de nuestro hospital radiar los productos sanguíneos. Resalta la presencia de hemorragia pulmonar súbita cuando parecía haber remisión total de la EICH aguda, y razonablemente, el paciente recibía antibióticos para descontaminación selectiva del tubo digestivo, un antimicótico y un antiviral. Adicionalmente, no había trombocitopenia o trastorno de la coagulación que indicara la posibilidad de hemorragia. Las complicaciones pulmonares⁷ en esta etapa del trasplante tienen una incidencia del 40 al 60%, sus causas son las infecciones y los problemas relacionados directamente con la EICH, como la neumonitis idiopática, la alveolitis hemorrágica, la bronquiolitis obliterante y la bronquitis linfocítica.

El cuadro hemorrágico súbito nos obligó a considerar los siguientes diagnósticos diferenciales: infecciones por *Aspergillus*, *Klebsiella*, *Pneumocystis carinii* y virus citomegálico, y como diagnóstico de exclusión la alveolitis hemorrágica.

La teleradiografía de tórax en los días previos no mostraba evidencia de afección pulmonar o infiltrado pulmonar. El enfermo, previo a la hemorragia, había recibido un curso de tres semanas de ganciclovir y el cuadro enteral había cedido, lo que hace poco probable al virus citomegálico como causa del evento. Recibió anfotericina "B" en dosis profiláctica de 15 mg/día, dosis recomendada por O'Donnell⁸ para centros de trasplante en donde la

incidencia de aspergillosis es alta, lo cual ha sido común en nuestra experiencia.

Un aspecto que ha sido determinante para la presentación de EICH además del grado de compatibilidad en el sistema HLA entre el donador-receptor, son los eventos fisiopatológicos del tracto gastrointestinal.⁹ Se conoce que el alto grado de colonización bacteriana de esta región, o la liberación de lipopolisacáridos de la membrana bacteriana, favorecidos por la mucositis y la neutropenia intensa, pueden activar el sistema inmune intestinal. Las células T CD4+ del donador generan interferón gamma, que a su vez favorece la proliferación del epitelio intestinal y posteriormente la activación de células mononucleares con producción de altas cantidades de factor de necrosis tumoral que lleva a daño a la célula tallo de la cripta intestinal, produciendo atrofia celular. Múltiples patógenos virales y bacterianos pueden desencadenar esta reacción y pueden dar origen a la EICH aguda generalizada; por esta razón, el concepto de descontaminación selectiva de tubo digestivo ha cobrado gran trascendencia.¹⁰ Sin embargo, ha sido controversial si las dosis de quinolonas empleadas son suficientes para lograr suprimir esta colonización bacteriana y, por ende, prevenir la EICH. Algunos autores señalan que las dosis requeridas para lograr el objetivo superan los 1,500 mg de ciprofloxacina y que la aparición de *Escherichia coli* resistente ofrece otra desventaja. Estos fenómenos pueden generar un sistema de retroalimentación que perpetúa la reacción injerto contra el hospedero, efecto que finalmente será generalizado.

La alveolitis hemorrágica¹¹ es la expresión localizada de una EICH aguda generalizada caracterizada por insuficiencia respiratoria aguda, fiebre, eritema, retención de líquidos, hipoalbuminemia y finalmente edema agudo de pulmón, sin asociarse a un proceso infeccioso. Los factores de riesgo documentados para esta complicación son la incompatibilidad parcial entre el donador y el receptor, el empleo de etopósido y la EICH grado IV.

Los cultivos microbiológicos y para hongos que se realizaron durante la intubación endotraqueal, así como los hemocultivos, fueron negativos. Habitualmente el tratamiento inmunosupresor prolongado eleva la incidencia de infección micótica como el principal diagnóstico a diferenciar que no fue

posible documentar, por lo que se concluye que el enfermo tuvo alveolitis hemorrágica por EICH.

La complicación más frecuente del TMO es la EICH, que se puede presentar de manera aguda o crónica; los órganos más afectados por orden de frecuencia son: piel, riñón, hígado, pulmón, tubo digestivo, sistema nervioso central, sistema cardiovascular, sistema genitourinario y sistema endócrino (hipófisis, páncreas y glándulas adrenales); otra complicación frecuente, dado que los pacientes se encuentran en estado de inmunosupresión, son las infecciones, que pueden ser bacterianas (*Pseudomona*, *Klebsiela*, *E coli*, *Tb*), micóticas (*Candida*, *Aspergillus*, *Pneumocistis carinii*), parasitarias (*Toxoplasma*) o virales (Herpes virus, citomegalovirus, Herpes zoster, Herpes simple, virus de Epstein Barr) y finalmente la persistencia o recaída de la enfermedad principal.¹²

La EICH en piel puede ser aguda (Grado I-IV) o crónica; en el tubo digestivo puede observarse necrosis celular individual, abscesos crípticos con degeneración y denudación completa del epitelio; en el hígado los cambios pueden ser tan sutiles como la presencia de colestasis, datos de hepatitis aguda hasta daño al epitelio de los conductos lobulillares y septales, y en el pulmón puede encontrarse neumonía intersticial, daño alveolar difuso e incluso bronconeumonía.¹³

Las dificultades del clínico para controlar a este tipo de enfermos, dependen de la variabilidad biológica y de la tolerancia a los tratamientos inmunosupresores. Este paciente presentó complicaciones poco habituales para su enfermedad y también mostró baja tolerancia a la terapéutica específica de las complicaciones, situaciones que permitieron que la evolución de la enfermedad siguiera un curso clínico poco común.

Referencias

1. **Lichtman MA, Heal J, Rowe JM:** Hyperleukocytic Leukaemia. Baillieres Clin Haematol 1987;1:725.
2. **Morris SW, Daniel L, Ahmed CMI, et al.** Relationship of bcr breakpoint to chronic phase duration, survival, and blast crisis lineage in chronicmyelogenous leukemia patients presenting in early chronic phase. Blood 1990;75:2035.
3. **Grathwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al.** Risk assesment for patients with chronic myeloid leukemia before allogeneic blood or marrow trasplantation:

- Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998;352:1087-1092.
4. **Ptachcinski RJ, Venkataramanan R, Burckart GJ.** Clinical pharmacokinetics of cyclosporin. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:107-132.
 5. **Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al.** Clinical manifestations of graft versus host disease in human recipients of marrow from HL-A matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18:295-304.
 6. **Anderson KC, Weinstein HJ.** Transfusion associated graft versus host disease *N Engl J Med* 1990;323:315-321.
 7. **Krowka MJ, Rosenow ECD, Hoagland HC.** Pulmonary complications of marrow transplantation. *Chest* 1985;87:237-246.
 8. **O'Donnell MR, Schmidt GM, Tegtmeier BR, et al.** Prediction of systemic fungal infection in allogeneic marrow recipients; impact of amphotericin prophylaxis in high risk patients. *J Clin Oncol* 1994;12:837-834.
 9. **Mowatt Allan.** Intestinal Graft Versus Host Disease. In: Ferrara JLM, Deeg HJ, Burakoff SJ. *Graft Versus Host Disease*. 2nd Edition. Ed. Marcel Dekker. 1997. Chapter 13:337-384.
 10. **Hill GR, Ferrara JLM.** The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft versus host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 2000;95:2754-2759.
 11. **Robbins RA, Linder J, Stahl MG, et al.** Diffuse alveolar hemorrhage in autologous marrow transplantation recipients. *Am J Med* 1989;87:511-518.
 12. **Sale GE, Shulman HM.** *The Pathology of bone marrow transplantation*. New York. Masson 1994.
 13. **Williams DM, Krick JA, Remington JS.** Pulmonary infection in the compromised host. Part 1. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:359-394.

