

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>

Hemoptisis masiva en un paciente inmunocomprometido

Editor: DR. RICARDO GAZITUA
Departamento Medicina Interna

Participantes: DR. FERNANDO CHUECAS
Becario Departamento Hematología y Oncología
DR. GONZALO GREBE
DR. PABLO LIRA
Departamento Hematología y Oncología
DR. HELMAR ROSENBERG
Departamento Anatomía Patológica

RESUMEN DE LA HISTORIA CLINICA

Dr. Fernando Chuecas

Se trata de un paciente de 19 años, de sexo masculino, a quien en noviembre de 1988 se le diagnosticó un linfoma de Hodgkin, celularidad mixta, en estadio III-B, por síntomas sistémicos y compromiso ganglionar cervical, axilar, inguinal y esplenomegalia. El estudio de etapificación reveló además adenopatías retroperitoneales y una masa mediastínica importante. No se encontró compromiso de médula ósea.

Recibió 9 ciclos de quimioterapia alternada tipo COPP-ABVD (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona-doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina). Se efectuó, además, radioterapia en manto entre julio y agosto de 1989.

Evaluable en diciembre de ese mismo año, se evidenció refractariedad a este tratamiento por persistencia de masas mediastínicas y aumento de síntomas sistémicos, planteándose la necesidad de realizar quimioterapia intensiva con trasplante autólogo de médula ósea, para reconstitución hematológica. El procedimiento fue aceptado por el paciente y sus familiares.

Ingresó al hospital el 19 de marzo de 1990. Se encontraba enflaquecido, pálido, sin adenopatías periféricas. Pulso: 80 por minuto, regular; PA: 120/70 mmHg; Temperatura axilar: 36,8°C. Examen cardiopulmonar normal. En abdomen se palpaba el borde inferior del hígado a 1 cm bajo el reborde costal, de consistencia blanda, y se apreció una proyección hepática de 11 cm. Bazo no se logró palpar.

Evolución clínica: El 20 de marzo de 1990 se efectúa cosecha de médula ósea, que se criopreservó hasta su reinfusión posterior a la quimioterapia. Se instaló un catéter central tipo Hickman. A partir del 24 de marzo se realizó quimioterapia intensiva (ciclofosfamida 1,5 mg/m², días 1 al 4; etopósido 200 mg/m², días 1 al 3; carmustina 300 mg/m², día 1). En general, fue bien tolerada, salvo aparición de fiebre sobre 38°C, por lo que se inició cobertura antibiótica con ceftazidimamamikacina. Se reinfundió la médula ósea, que se mantenía criopreservada el 30 de marzo. Se mantuvo con nutrición parenteral total, antibióticos y apoyo transfusional, cuya secuencia se encuentra esquematizada en las Figuras 1 y 2.

La evolución fue febril, con algo de tos y polipnea. Por la persistencia de la fiebre se agregó anfotericina. Una radiografía de tórax mostró un infiltrado en el lóbulo superior derecho del pulmón, que clínicamente daba pocos signos. En la madrugada del 20 de abril de 1990, y en forma brusca, presentó una hemoptisis masiva que llevó al paciente a un paro cardíaco del cual no se recuperó.

EXAMENES DE LABORATORIO

Exámenes al ingreso:

- Hemograma: hematócrito: 28%; hemoglobina: 9,2 g%; recuento de leucocitos: 4.800 x mm³; eosinófilos: 1%; baciliformes: 0%; segmentados: 73%; linfocitos: 11%; monocitos: 15%; recuento de plaquetas: 292.000 mm³; sedimentación: 120 mm a la hora.

- Perfil bioquímico: calcio: 9,5 mg/dl (V.R.: 8,5-10,5 mg/dl); fósforo: 3,8 mg/dl (V.R.: 2,5-4,5 mg/dl); glucosa: 95 mg/dl (V.R.: 65-110 mg/dl); nitrógeno ureico: 8 mg/dl (V.R.: 10-26 mg/dl); ácido úrico: 4,7 mg/dl (V.R.: 2,5-8,0 mg/dl); colesterol: 153 mg/dl (V.R.: 130-200 mg/dl); proteína: 6,6 g/dl (V.R.: 6,0-8,0 g/dl); albúmina: 4,1 g/dl (V.R.: 3,5-5,0 g/dl); bilirrubina: 0,1 mg/dl (V.R. 0,3-1,2 mg/dl); fosfatasa alcalinas: 99 U/L (V.R.: 30-115 U/L); LDH: 262 U/L (V.R.: 100-225 U/L); SGOT: 19 U/L (V.R.: 7-40 U/L).
- Examen de orina: normal
- Radiografía de tórax: pulmones normales; ensanchamiento mediastínico
- Tomografía axial computarizada de tórax y abdomen: adenopatías mediastínicas y retroperitoneales; esplenomegalia.

Exámenes efectuados durante la evolución intrahospitalaria

- Serología para cándida: negativa; serología para *Aspergillus*: no disponible; anticuerpos anti CMV: negativos
- Radiografía de tórax (8 abril de 1990): en el tercio medio del campo pulmonar derecho hay sombras densas, parcialmente confluentes, mal delimitadas, que con toda probabilidad corresponden a un foco de neumopatía aguda en relación al lóbulo superior y segmento superior del lóbulo inferior derechos
- Gases arteriales con FIO₂ 0,28 (12 abril de 1990): PaO₂: 81 mmHg; PaCO₂: 28 mmHg; pH: 7,448; bicarbonato actual: 18,9 mEq/dl
- Hemocultivos: negativos
- Perfil bioquímico (18 abril de 1990): calcio: 7,2 mg/dl; fósforo: 3,8 mg/dl; glucosa: 99 mg/dl; nitrógeno ureico: 14 mg/dl; ácido úrico: 1 mg/dl; colesterol: 91 mg/dl; proteína: 4,9 g/dl; albúmina: 2,5 g/dl; bilirrubina: 3,2 mg/dl; fosfatasa alcalinas: 245 U/L; LDH: 257 U/L; SGOT: 54 U/L; creatinina: 0,5 mg/dl
- Cultivo de expectoración (19 abril de 1990): desarrollo de flora habitual y escasa proporción de *Aspergillus fumigatus*.

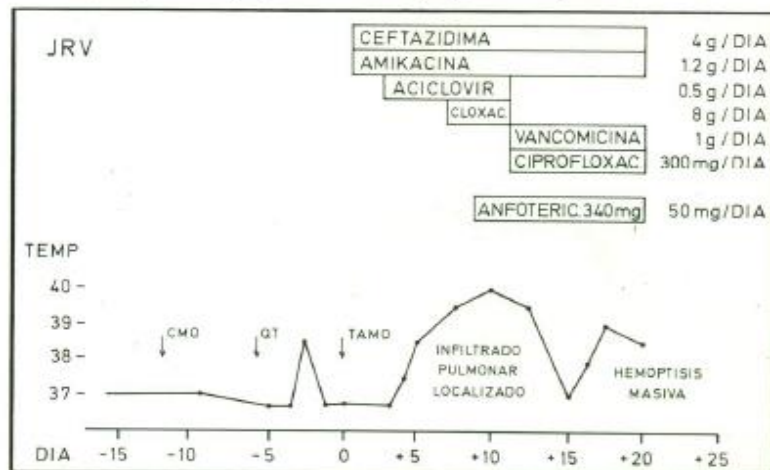


Figura 1. Descripción del tratamiento efectuado y evolución de los parámetros hematológicos.

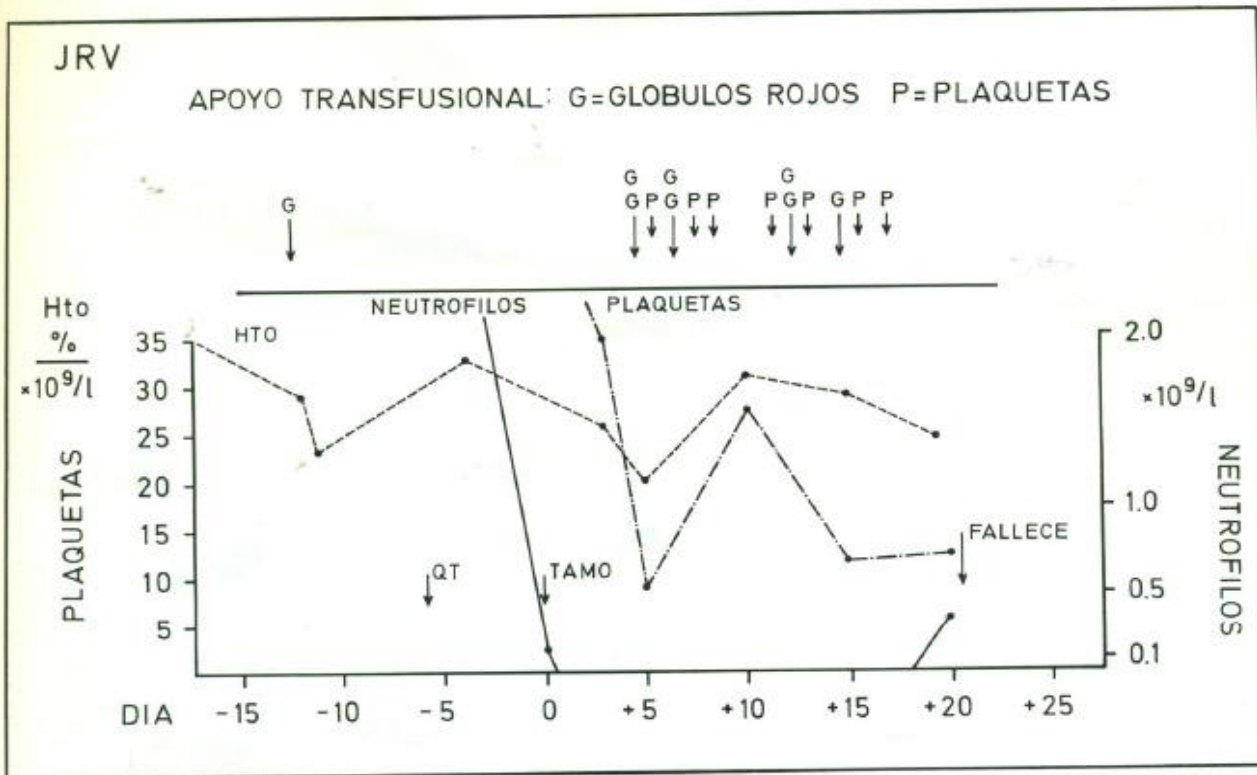


Figura 2. Evolución de la curva febril y esquemas antibióticos usados.

DIAGNOSTICOS CLINICOS

- Enfermedad de Hodgkin refractaria al tratamiento
- Quimioterapia intensiva con autotrasplante de médula ósea
- Aplasia medular secundaria
- Neumopatía infecciosa: ¿bacteriana?, ¿micótica?
- Hemoptisis masiva

COMENTARIO PRE NECROPSIA

Dr. Pablo Lira

Se analiza un paciente con enfermedad de Hodgkin refractaria al tratamiento, que recibió una quimioterapia intensiva con autotrasplante de médula ósea, aplasia medular secundaria, neumopatía infecciosa de origen bacteriano o micótico y hemoptisis masiva.

La enfermedad de Hodgkin, en un porcentaje importante de los casos, puede curar si se aplica en etapas tempranas un tratamiento adecuado, que consiste esencialmente en radioterapia, con quimioterapia asociada o sin ella.

En estadios avanzados, el tratamiento con quimioterapia agresiva, que puede ser asociada a radioterapia en los sitios con gran compromiso tumoral, ha permitido una respuesta en el 75% a 80% de los casos, de los cuales aproximadamente un 50% puede tener una supervivencia de larga duración y hasta curación. Estas cifras dejan, en todo caso, alrededor de un 20% de pacientes que no responden a ningún tratamiento. Otro porcentaje de pacientes recae a pesar de una terapia adecuada. Estos enfermos refractarios o que recaen requieren de terapias diferentes a las usadas en un comienzo. Para este grupo de pacientes se ha propuesto realizar una quimioterapia agresiva seguida de autotrasplante de médula ósea.

¿Cuáles son las bases para plantear este tipo de tratamiento?

Por una parte, se sabe que existe una relación clara y directa entre la dosis de una quimioterapia y el efecto antitumoral obtenido. El aumento de esta dosis está limitado por un problema bastante grave, que es la mielosupresión o miolodepresión. Es posible revertir esta

situación si al paciente se le ha extraído previamente parte de su médula ósea, la que posteriormente se reinfunde, constituyendo así el autotrasplante autólogo.

Este tipo de trasplante no tiene los inconvenientes de los trasplantes alogénicos: no requiere de encontrar un dador HLA idéntico, no tiene el problema del rechazo, ni reacción injerto contra huésped.

¿Cuáles son los inconvenientes que puede tener el autotrasplante?

Se podría pensar que se estarían reinfundiendo células tumorales. Lógicamente, la biopsia de médula ósea no asegura que ésta no pueda estar afectada por la enfermedad tumoral que se está tratando. Aun así, la importancia de reinfundir células tumorales en el trasplante autólogo no está totalmente definida, como tampoco el rol de procedimientos dirigidos a remover estas células tumorales con métodos *in vitro*.

Otro inconveniente de este tratamiento se relaciona a la quimioterapia intensiva. Esta produce tanto una mielosupresión importante, como daño a distintos órganos, como pulmón, corazón, hígado, intestino y mucosas. En el caso del paciente que se analiza, la carmustina puede ser dañina para el pulmón. Estos efectos secundarios favorecen las infecciones, que son las que frecuentemente hacen fracasar los esfuerzos implementados.

Los autotrasplantes se deben efectuar en el momento adecuado. Con esto queremos decir que el paciente no se encuentre en una condición "terminal", ni que esté tan tratado con radioterapia y/o distintas quimioterapias, que ya tenga daño de órganos.

La quimioterapia intensiva seguida de autotrasplante se reserva a pacientes con enfermedad de Hodgkin refractarios al tratamiento, con recaída precoz y en estado avanzado de enfermedad. Ofrece la posibilidad de una remisión de la enfermedad en cerca del 50% de los casos. Una proporción de aproximadamente un 30% de los pacientes que responden pueden tener una supervivencia de larga duración e incluso curación.

Se sabe que todo este procedimiento requiere de una infraestructura muy importante, así como trabajar con un equipo multidisciplinario, debido a las complicaciones relacionadas con los daños a órganos y con las infecciones que se pueden agregar. También hay que estar conscientes del alto costo involucrado en este tratamiento.

En el caso particular de este paciente se desarrolló un cuadro febril, por lo que se cubrió con ceftazimida y amikacina, como habitualmente se hace en pacientes neutropénicos. Apareció un cuadro pulmonar que comprometía el lóbulo superior derecho. Ante la posibilidad de infección por hongos se agregó anfotericina. Hacia el día 20 después del trasplante ya había signos de sangre periférica que indicaban que el autotrasplante estaba prendiendo. Desgraciadamente, hacia esa fecha el paciente fallece de una hemoptisis masiva.

En vida del paciente se planteó una micosis pulmonar, específicamente una aspergillosis. Se comprobó posteriormente, en un cultivo de expectoración, desarrollo de *Aspergillus fumigatus*. Esto, lógicamente, no asegura que este hongo sea la causa de la enfermedad, pero, dadas las características clínicas, lo hace muy probable. Respecto a la hemoptisis final, se sabe que la aspergilosis pulmonar es capaz de producir bronconeumonías necrotizantes y dar origen a esta complicación.

RESULTADO DE LA NECROPSIA

Dr. Helmar Rosenberg

En la biopsia de ganglio linfático cervical efectuada en vida del paciente (17 noviembre de 1988), se aprecia una enfermedad de Hodgkin de celularidad mixta, muy característica (Figura 3). También se realizó en noviembre de 1988 una biopsia de médula ósea que muestra gran celularidad, sin evidencias de infiltración por tumor.

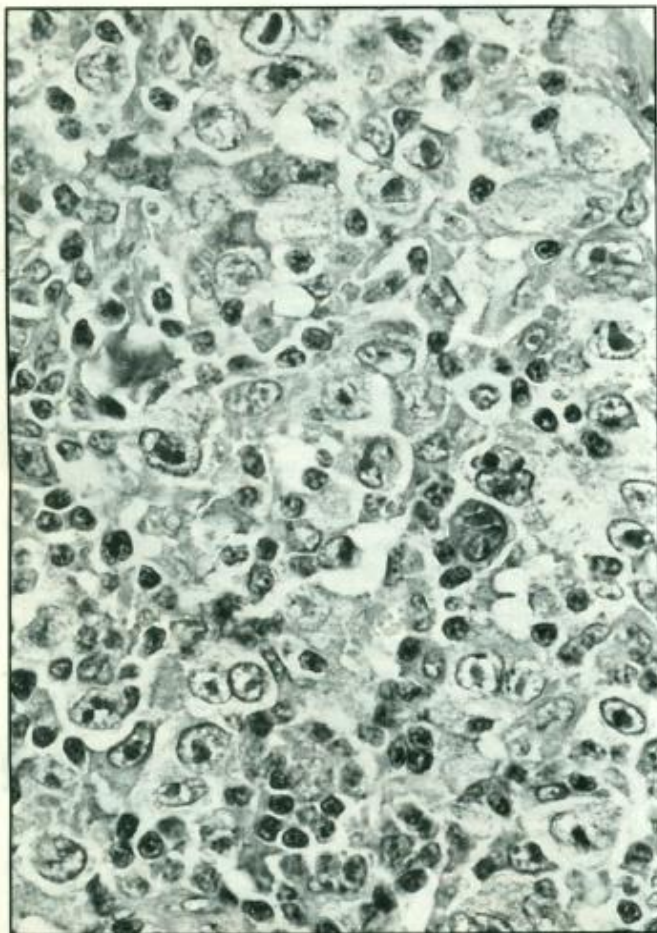


Figura 3. Biopsia de ganglio linfático; linfoma de Hodgkin, algunas células gigantes, linfocitos y plasmocitos. Hematoxilina eosina x 500.

En la necropsia se encontró lo siguiente: en la médula ósea hay una ausencia de células, aunque ya hay algunos focos de elementos hematopoyéticos que están apareciendo. No tenemos experiencia con este tipo de trasplante, de modo que no podemos decir si lo que aquí se observa está bien o está mal; preferimos decir sólo que existen elementos de la médula hematopoyética. Hay zonas de la médula ósea que tienen más celularidad y otras prácticamente sin células, dando un aspecto irregular y, suponemos, que unos días antes no debe haber habido focos de hematopoyesis.

En un corte en bloque de la tráquea, se aprecia una erosión cerca de la carina infiltrada por hongos del género *Aspergillus*. Los ganglios linfáticos vecinos, paratraqueales, muestran zonas eosinófilas, hialinas, donde hay elementos celulares tumorales de Hodgkin (Figura 4).

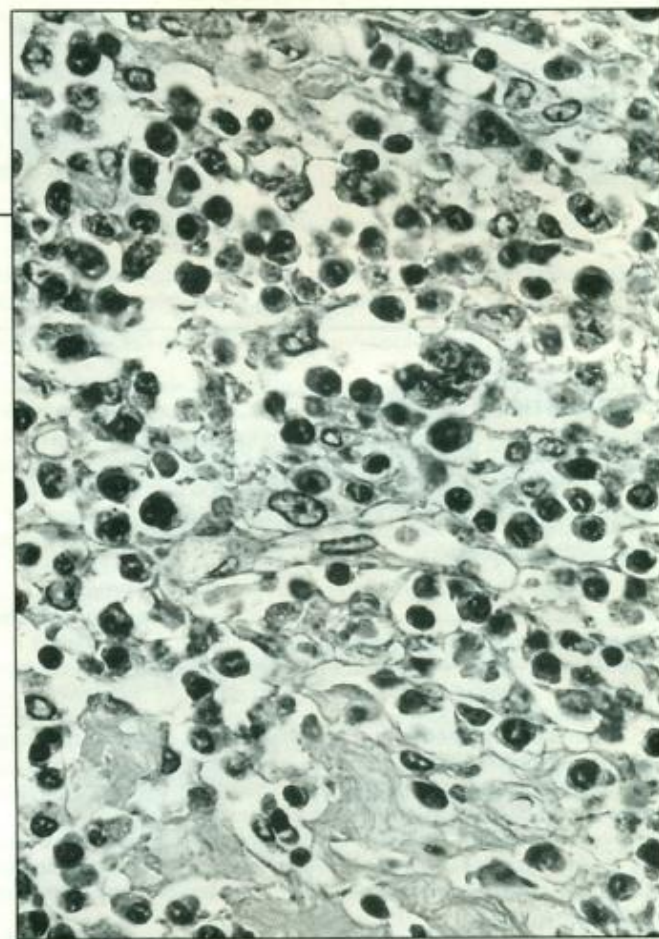


Figura 4. Ganglio linfático mediastínico, con arquitectura distorsionada, con células atípicas, una gigante, linfocitos y escaso material hialino (eosinófilo) intersticial. Hematoxilina eosina x 500.

Retrospectivamente, nosotros pensamos que estas zonas hialinas deben de haber sido áreas extensamente infiltradas por el Hodgkin. Alrededor de los ganglios linfáticos, en el tejido adiposo, no se aprecia infiltración por la enfermedad tumoral. En las zonas hialinas de los ganglios que recién describíamos se observa, con mayor aumento, la presencia de células atípicas. Se aprecian células de todo tipo: gigantes, reticulares atípicas, algunas plasmocitoides, de regeneración, etcétera, las que hemos interpretado como tumorales malignas. En otros ganglios linfáticos mediastínicos y periaórticos abdominales se observa lo

mismo. La enfermedad de Hodgkin también estaba presente en el bazo, que pesó 234 g, en el intestino grueso, en la médula ósea del fémur en forma aislada y escasa.

Los pulmones fueron los órganos más comprometidos macroscópicamente. Pesaron 530 g el derecho y 407 g el izquierdo. En el lóbulo superior del pulmón derecho se aprecia un área hemorrágica de 6 cm de diámetro en la que hay una inflamación por hongos del género *Aspergillus*, que infiltra y compromete una rama de la arteria pulmonar; de aquí se produjo una inundación hemorrágica bronquial (Figura 5). Dentro de esta masa hemorrágica se observan abundantes colonias de hongos del tipo *Aspergillus*. En los bronquios se encontró una bronquitis aguda, con exudado leucocitario escaso. El pulmón tiene algo más que es muy difícil de interpretar. Hay una lesión intersticial, que en partes corresponde a una fibrosis difusa leve, y otra productiva con descamación de células alveolares, que puede estar relacionada con el tratamiento antitumoral previo.

En el resto de las vísceras no hay alteraciones morfológicas significativas.



Figura 5. Pulmón, zona hemorrágica del lóbulo superior. Extensa infiltración por *Aspergillus*, con compromiso de vasos sanguíneos. Grocott x 80

Diagnóstico Anatómo-Patológico:

- Linfoma de Hodgkin, celularidad mixta con compromiso de ganglios mediastínicos, periaórticos abdominales, bazo, médula ósea e intestino grueso.
- Inflamación subcrónica y extensa del lóbulo superior derecho por *Aspergillus*, hemorrágica, con inundación bronquial.
- Signos incipientes de regeneración de médula ósea.

COMENTARIO POST NECROPSIA

Dr. Gonzalo Grebe

El presente comentario corresponde a los hallazgos de necropsia de un paciente joven, portador de una enfermedad de Hodgkin, refractaria a tratamientos convencionales, el que es sometido a quimioterapia intensiva junto a un trasplante autólogo de médula ósea. En el periodo de neutropenia grave relacionada a la terapia, cursa un cuadro febril asociado a una imagen de condensación pulmonar, por lo que recibe antibióticos sobre una base empírica y, posteriormente, anfotericina B frente a la persistencia de fiebre, siendo los cultivos bacterianos negativos. A los 20 días del trasplante de médula ósea, y habiendo recibido sobre 300 mg de anfotericina B, presenta una hemoptisis fulminante relacionada a infección pulmonar por *Aspergillus* y fallece. En esa fecha ya había escasos neutrófilos circulantes que suponían prendimiento del trasplante de médula ósea en el plazo que frecuentemente se ha señalado.

La infección por *Aspergillus* constituye una complicación temible en pacientes con las características del presente caso. La gran mayoría es diagnosticada en la necropsia o con métodos invasivos, cuando hay manifestaciones pulmonares, como en el presente caso. Es frecuente que estas infecciones sean refractarias al uso de anfotericina B. Debido a esto, el éxito terapéutico depende muchas veces de la intervención quirúrgica de la lesión neumónica, con lo que se previene la invasión y destrucción vascular que determina la hemoptisis. Hay que destacar que estamos muy limitados para hacer un diagnóstico precoz de aspergilosis, ya que no se cuenta con métodos microbiológicos e inmunológicos confiables, lo que obliga a recurrir a métodos invasivos directos. Teniendo un diagnóstico precoz y recurriendo a un tratamiento con anfotericina y, eventualmente, a cirugía, se podría evitar una evolución fatal.

Otro hallazgo importante es la lesión descrita como neumonitis intersticial, que muy probablemente está relacionada a la quimioterapia intensiva, especialmente al uso de agentes tales como la carmustina. Este daño se suma al que pudiera existir previamente, por efecto de la radioterapia en manto empleada con anterioridad.

Un aspecto muy importante de la necropsia es la persistencia de enfermedad de Hodgkin en ganglios linfáticos supra e infraclavículares, en el bazo y en focos escasos de médula hematopoyética y en el intestino grueso. Esto avala una extensa enfermedad antes del tratamiento y confirma la refractariedad a la quimioterapia intensiva y, obviamente, a la quimioterapia convencional. La negatividad de la biopsia de médula ósea efectuada antes del tratamiento no excluye totalmente que esté comprometida por tumor. Esto ha justificado protocolos de tratamiento de la médula ósea *in vitro* para eliminar la virtual, probable o segura infiltración y, por consiguiente, una siembra posterior. Este aspecto ya fue comentado por el Dr. Lira y constituye todavía un tema en evaluación y controversia.

Dados la extensión de la enfermedad, el tiempo transcurrido desde la administración de la médula ósea y el genio de la enfermedad en relación a los tratamientos recibidos, estaríamos frente a una enfermedad insensible a la terapia citotóxica.

Si bien el desarrollo de la radioterapia curativa y de la quimioterapia para enfermedad de Hodgkin constituye uno de los capítulos más exitosos de la oncología moderna, existen aún pacientes, como este caso, que fracasan al alcanzar una remisión completa, o bien, recaen precozmente. En ellos, estrategias como el trasplante autólogo o alogénico, asociado a una quimioterapia intensiva, permiten rescatar un número importante de pacientes. En todo caso, hay que reconocer que son procedimientos con limitaciones determinadas por la toxicidad sistémica, las complicaciones asociadas a la mielodepresión (infecciones oportunistas que no cuentan con tratamientos eficaces) y también por insensibilidad de algunos clones celulares a los agentes quimioterápicos existentes en la actualidad, como sería el presente caso.

Finalmente, en la necropsia se demuestran focos de hematopoyesis que certifican el prendimiento del trasplante de médula ósea, tal como se presumió al aparecer neutrófilos en sangre periférica pocos días antes del fallecimiento.

*