
PACIENTE DE 26 AÑOS TRASPLANTADO DE MÉDULA ÓSEA

Reunión Anatómico-clínica realizada el 16/09/2009

Discutidor invitado: Luciano Salvano (Clínica Reina Fabiola)

Servicio de Patología: Bürgesser, María Virginia – Diller, Ana

Servicio de Clínica Médica: Garzón, María Isabel – Amuchástegui, Tomás – Caeiro, Enrique

Servicio de Diagnóstico por imágenes: Orozco, Santiago

Hospital Privado Centro Médico de Córdoba

Resumen

Paciente de 26 años trasplantado de médula ósea. Reporte de autopsia parcial

Paciente de sexo masculino de 26 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en 2006, tratado con quimioterapia, sufriendo una recaída y aspergilosis pulmonar como complicación. En 2009 recibe trasplante de médula ósea con desarrollo de enfermedad injerto versus huésped (GVH) cutánea e intestinal. Es internado por diarrea. Luego presenta disnea grado IV, infiltrados alveolares en parches en tomografía de tórax y pancitopenia con alteración de la función renal en el laboratorio. Pasa a Unidad de Cuidados Intensivos y fallece a los 7 días. El oncólogo que discutió el caso definió al paciente como de alto riesgo por el tipo de trasplante recibido, la recaída y las complicaciones. Sus hipótesis con respecto al cuadro fueron: infección por CMV, reactivación de aspergilosis pulmonar, desarrollo de GVH crónica, infección por *Pneumocystis jiroveci* o micobacterias y colitis pseudomembranosa. La anatomía patológica reveló hemorragia intraalveolar difusa, daño alveolar difuso, infarto pulmonar derecho con microtrombosis y bronquiolitis obliterante con neumonía organizante.

Palabras claves: trasplante, quimioterapia, leucemia, aspergilosis, daño alveolar difuso

Abstract

26 year-old male patient with bone marrow transplantation. Report of a partial autopsy

26 year-old male patient with diagnosis of acute lymphoblastic leukemia in 2006, who underwent chemotherapy and suffered a relapse and pulmonary aspergillosis as a complication. In 2009, he received bone marrow transplant. After it, he developed cutaneous and intestinal graft versus host disease (GVH). He was admitted for diarrhea. Then he presented grade IV dyspnea, patchy alveolar infiltrates on chest computed tomography and pancytopenia with impaired renal function as laboratory findings. He entered Intensive Care Unit, dying 7 days later. The oncologist who discussed the case defined this patient as a high risk case because of type of transplant received, relapse and complications. His diagnostic hypotheses were: CMV infection, pulmonary aspergillosis reactivation, chronic GVH, *Pneumocystis jiroveci* infection, mycobacteriosis and pseudomembranous colitis. Partial autopsy revealed diffuse intra-alveolar hemorrhage, diffuse alveolar damage, right pulmonary infarction with microthrombosis and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia.

Keywords: transplant, chemotherapy, leukemia, aspergillosis, diffuse alveolar damage

Bürgesser, María Virginia

Dirección: Naciones Unidas 346. Barrio Parque Vélez Sarsfield. Córdoba, Argentina.

CP: 5016KEH; Teléfono: 0351-4688829; Fax: 0351-4688826

Email: virburgesser@gmail.com

HISTORIA CLÍNICA

Paciente de 26 años de edad ingresó al hospital por diarrea de 10 días de evolución. Tenía antecedentes de Leucemia Linfoblástica Aguda precursora B diagnosticada en mayo del 2006. En ese momento, recibió tratamiento de inducción con quimioterapia según protocolo GATLA 2000. Presentó, como complicación secundaria a quimioterapia, aspergilosis pulmonar invasiva, que requirió lobectomía superior de pulmón derecho, insuficiencia cardíaca con caída de la fracción de eyección, neutropenia febril, sepsis y requerimiento de cuidados en Unidad de Cuidados Intensivos (UTI) por cuatro días, con buena evolución, quedando medicado con voriconazol por un año, rotándose luego a itraconazol. Sin lograr remisión, se decidió realizar quimioterapia de reinducción con protocolo FLAG-Ida. Una punción de médula ósea posterior evidenció: remisión hematológica. Se realizó segundo ciclo de FLAG-Ida. Posteriormente continuó con tratamiento de mantenimiento con protocolo GATLA 2000 hasta septiembre del 2008. Tres meses posteriores, presentó recaída de la enfermedad, por lo que recibió FLAG-Ida y reinició voriconazol. Cursando el día 18 de quimioterapia, presentó reactivación de aspergilosis pulmonar. Una tomografía axial computada (TAC) de tórax informo: lesiones fibrocicatrizales en ambas bases pulmonares, particularmente del lado derecho, en donde además se objetivó engrosamiento pleural residual. Se observaron pequeños infiltrados alveolares "acinares" en campo medio de ambos pulmones y en el superior izquierdo. Un laboratorio mostró galactomanano (+). Se agregó anfotericina, con buena respuesta a tratamiento. Sin remisión hematológica, se decidió realizar ICE, quedando en aplasia sin evidencia de blastos. Se realizó trasplante de médula ósea alogénico no relacionado no mieloablativo, en febrero de 2009. Posterior al trasplante, presentó como complicación enfermedad injerto versus huésped (GVH) cutánea e intestinal confirmada por biopsia intestinal, con insuficiencia renal aguda secundaria, CMV intestinal, diagnosticado por PCR positivo en tejido, y negativo en suero plasmático, por lo que inició ganciclovir endovenoso. Una punción de médula ósea, al día 100 pos-trasplante evidenció: quimerismo 100% donante,

ERM (-) (3). Cursando el día 110 pos trasplante, el paciente ingresó al hospital por diarrea de 10 días de evolución. Al ingreso su medicación era: valganciclovir 900mgr. c/12 hs, espirolactona 25mgr/día, carvedilol 6,25mgr. c/12 hs, loperamida, tacrolimus, voriconazol 100mgr. c/12 hs, y enalapril 2,5mgr./día. Ingresa a sala común. Un laboratorio informo: Na 142, K1.9, Cl 110, Calcio 8,4, Mg 0.3, Creatinina 1.03 (previa 0,5), urea 36, GB2.900, Hb 11.21, Htc. 32.84, plaquetas 73.270, FAL 645, LDH 437, PCR 2, GOT 57, GPT 276, GGT 582, FK-10.1. Recibió metilprednisolona 2 mgr/kgr. Presentó como complicación otitis media izquierda y mastoiditis izquierda. Un nuevo laboratorio informo: GB 400, Hb 8.8, Htc 25, plaquetas 29.100. Recibió múltiples transfusiones por pancitopenia progresiva. Permaneció internado por 23 días, con deterioro progresivo del aparato respiratorio, con progresión de disnea hasta grado IV, desaturación y requerimiento de BPAP en sala. Un laboratorio informo retro y hemocultivo positivos para E. coli BLEE, galactomanano negativo, GB 1.100, Hb 9.9, Htc 27.8, plaquetas 20.000, GOT17, GPT 17, GGT 144, FAL 194, LDH 634, Bil D .20, Bill 0.62, Bil T 1,82., gases: 7.45/35/23.7/0.6/46, ac. láctico 2. Una TAC de tórax evidenció: extensos infiltrados alveolares en "parches" en ambos pulmones, algunos en vidrio esmerilado, voluminosas bullas de enfisema tipo centrolobulillar en ambos lóbulos superiores, pequeño derrame pleural izquierdo, La exploración del abdomen superior reveló extensa neumatosis colónica y neumorretroperitoneo. Por mala evolución se decide paso a UTI. Ingresa taquicárdico, taquipneico, hemodinámicamente inestable, con mala mecánica respiratoria, con saturación de O₂ 90% (Fio₂ 1,0), por lo que se decide intubación y uso de drogas vasoactivas. Un laboratorio informo: GB 7.200, Hb 7.4, Htc 22.5, Plaquetas 11.000, gases 7.29/52/24.2/-2.5/79, ac. Láctico 1.6, Na 142, K5.6, Cl 108. Recibió tratamiento antibiótico con colistin y tigerciclina, aciclovir, meropenem, y trimetoprima/sulfametoxazol, como así también múltiples transfusiones. Permaneció en UTI durante 7 días, con requerimiento de asistencia mecánica respiratoria desde el ingreso, junto con drogas vasoactivas sin mejoría. Se constató el óbito del paciente 30 días después del ingreso

PRESENTACIÓN Y DISCUSIÓN DEL CASO

Dr. Orozco: En una TAC de tórax de diciembre del 2008 se observan, en el segmento anterior del lóbulo superior derecho, restos cicatrizales por una lesión de antigua lobectomía producida 2 años antes. Además se reconocen una pequeña lesión nodular, otras lesiones de menores dimensiones y pequeño engrosamiento pleural en la base pulmonar derecha que fueron interpretadas como de tipo residual.

En febrero de 2009 el paciente, estando en quimioterapia, presenta fiebre y disnea, realizándose una nueva TAC de tórax donde se observan infiltrados alveolares, acompañados de otras lesiones en vidrio esmerilado.

En un control en junio de 2009, el paciente consulta por diarrea. Se realiza una nueva TAC de tórax, no objetivándose ningún tipo de lesión significativa.

Luego, el paciente se internó. Pasados 20 días de esta última internación, el día 23/06, el paciente comienza con disnea. Se decide hacer una TAC de tórax en inspiración y espiración. Se puede apreciar que el lóbulo inferior tiene una densidad un poco mayor que la del segmento del lóbulo medio. Se reconocen áreas de mayor densidad con áreas de menor densidad. En las imágenes de los cortes inferiores en la base del pulmón izquierdo aparecen además, infiltrados alveolares en parches.

El paciente presentó también un cuadro de otitis por lo cual se hace una TAC de cráneo. El oído medio y la mastoides izquierdos se encuentran ocupados por secreción.

Una nueva TAC de tórax en julio de 2009, estando el paciente internado, muestra infiltrados alveolares en parches, bastante críticos desde el punto de vista imagenológico. También, se evidencian infiltrados de tipo alveolar más consolidativos. En los cortes tomográficos del abdomen superior se reconoce signo de carácter ominoso que es la neumatosis colónica.

Dr. Salvano:

Luego del diagnóstico y el tratamiento con quimioterapia, el paciente, dado el alto riesgo que tenía, tiene indicación de trasplante de médula. El paciente no accede a esa última indicación y se continúa con el mantenimiento y control.

Hace una recaída en el 2008, al año y medio de recibir el diagnóstico inicial, por lo cual se vuelve a intentar con la quimioterapia que había dado resultado. En ese momento, se reactiva la aspergilosis, con galactomanano positivo y se trata con anfotericina B. Cuando se repitió esa quimioterapia, no se logró remisión y no quedaban muchas opciones efectivas de quimioterapia así que se hizo un esquema llamado "Ice", que lleva ifosfamida, carboplatino y etopósido, que es bastante agresivo también. Se logra dejarlo sin enfermedad y se le propone un trasplante. El trasplante que se le hace es un trasplante no mieloablativo, que si bien no sería lo ideal, creo que se podría hacer dadas las comorbilidades del paciente, había tenido insuficiencia cardíaca, desarrolló aspergilosis, y, seguramente, la capacidad respiratoria funcional de él estaba alterada. Entonces se trató de buscar una alternativa que, con drogas de acondicionamiento, sea lo menos agresiva posible. Además, este tipo de trasplante tiene la particularidad favorecer lo que se llama efecto injerto vs. tumor. Con un tratamiento no mieloablativo, donde la quimioterapia no es tan intensiva, uno no pretende erradicar o reafirmar con quimioterapia la desaparición de la enfermedad pero se busca un efecto inmunológico: que las células del donante, los linfocitos T hagan una especie de ataque a la enfermedad que pueda quedar. Esto generalmente en un trasplante no mieloablativo genera el desarrollo de una enfermedad injerto vs. huésped.

El paciente presentó enfermedad injerto vs. huésped aguda cutánea e intestinal. Además, presentó una complicación de infección viral intestinal, lo cual complicó más aún el cuadro.

A mí me parece que hay varias patologías. Voy a hablar de las más probables para mí.

La enfermedad injerto vs. huésped crónica no lo podemos obviar porque está en el período para hacerlo y el ya había hecho la forma aguda. Lo que pasa después con el aparato respiratorio, uno lo podría sospechar como parte de la enfermedad injerto vs. huésped crónica.

El *Aspergillus* que tuvo en el año 2006, es muy difícil que se erradique del todo. Quedó con profilaxis, pero lo volvió a hacer en la reinducción de quimioterapia. Aunque el galactomano haya sido negativo al *Aspergillus* no lo descarta de ninguna manera.

Desarrolló el citomegalovirus intestinal, que se trató con aciclovir y tuvo muy buena respuesta pero obviamente debió quedar con profilaxis con valganciclovir. Estaba con una profilaxis excelente para eso, pero no da 100 % de seguridad que no se vaya a reactivar el citomegalovirus, así que es una cosa en la que yo también pensaría.

Otra cosa que no descartaría es una colitis pseudomembranosa. Si bien no tenía antibióticos, también se puede presentar en pacientes neoplásicos con mucha quimioterapia, porque se altera la flora. Estuvo internado mucho tiempo, puede haber estado colonizado y en algún momento en que la inmunidad se alteró, favorecer a que tenga la colitis pseudomembranosa.

Una cosa, que si bien sería rara por la afectación digestiva, sería neumonía por *Pneumocystis jirovecii* porque el paciente está en riesgo de presentarlo a esta altura del trasplante. No estaba con profilaxis por el estado hematológico.

También podría tratarse de una micobacteriosis. Le doy mucha relevancia a los siguientes diagnósticos: enfermedad injerto vs. huésped, infección por citomegalovirus y aspergilosis pulmonar invasiva.

Dra. Bürgesser:

Como biopsias previas, tenía una de médula ósea en el año 2006 donde se evidencia una infiltración de la misma por blastos. Es hiper celular y se observan células de escaso citoplasma, con núcleos redondos y azules. Además están adosadas unas a otras, correspondiendo a blastos (figura 1).

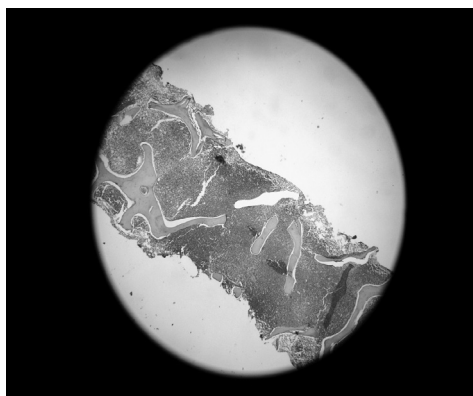


Figura 1: Biopsia de médula ósea: Infiltración de médula ósea por blastos (H/E)
Posteriormente tiene dos biopsias, un lavado

bronquioalveolar y una biopsia transbronquial donde no se evidencia patología infecciosa. Al año presenta una nueva biopsia transbronquial donde no se evidencia patología infecciosa. Y posteriormente, ante una nueva biopsia transbronquial, se evidencia un pequeño conglomerado que se vincula a *Aspergillus*, por la presencia de estructuras alargadas, eosinófilas, que se refuerzan con la tinción de PAS. Por lo tanto, el mismo año se hizo una lobectomía superior derecha donde se evidenció una cavidad, cuya pared se encuentra constituida por fibrosis, infiltrado inflamatorio, necrosis y hemorragia. En su luz se reconocen polimorfonucleares neutrófilos, fibrina y, con las tinciones de PAS y metenamina plata, se evidencian mejor estas estructuras que en parte son redondeadas, algunas alargadas, que se tapan en 45 ° y que son vinculables a *Aspergillus* y la lesión cavitada, a un aspergiloma (figura 2).

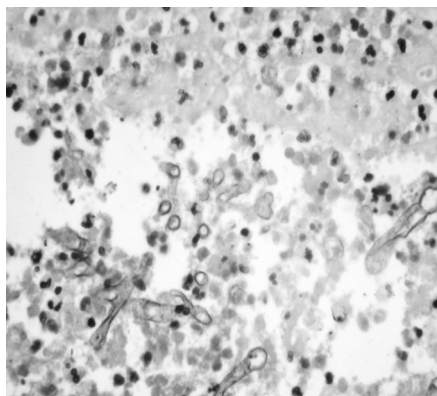


Figura 2: Biopsia de pulmón: *Aspergillus* en luz de cavidad pulmonar (Metenamina plata)

Posteriormente, en el año 2007 se le hace biopsia de médula ósea donde hay una hiperplasia mieloide joven, no hay evidencia de infiltración por blastos pero recae en el año 2008 con nueva biopsia de médula ósea donde se ve infiltración difusa por blastos.

Se realizó una biopsia de piel, posterior al trasplante de médula ósea, que evidencia hallazgos vinculables a enfermedad injerto vs. huésped grado 1. En la misma se ve epidermis con leve hiperqueratosis, leve fibrosis en la dermis y a mayor aumento vemos que hay degeneración vacuolar de la basal, un infiltrado inflamatorio con leucocitos con exocitosis. Además se evidencian

disqueratocitos. Estos hallazgos se vinculan a enfermedad injerto vs. huésped cutánea, dentro del contexto clínico.

Finalmente la última biopsia fue de colon, donde se constatan hallazgos vinculables a enfermedad injerto vs. huésped grado 1 con edema e inflamación en la lámina propia, algunos leucocitos migrando en el epitelio glandular y células apoptóticas. También se reconoce una fisura en actividad con reepitelización.

En la biopsia de colon no encontramos signos que nos indicaran efecto citopático viral por citomegalovirus.

La autopsia (n° 8/2009) fue parcial, correspondiendo a un block cardiopulmonar.

Durante el procedimiento, el pulmón derecho se encontraba adherido a la pared costal debido a la resección quirúrgica previa que había tenido. Luego de la fijación del material en formol, la serosa pleural es de aspecto despulido, tiene áreas más opacas y la pleura del lado derecho es más irregular debido a las adherencias a la pared costal. El hilio pulmonar no presenta evidencias de tromboembolismo pulmonar y en la luz bronquial se observa contenido hemático. Al corte, el parénquima pulmonar presenta aspecto heterogéneo, con moco en las luces bronquiales, áreas de aspecto hemorrágico y áreas más firmes parduzcas.

Microscópicamente tiene el 90 % de los alveolos ocupados por hemorragia intraalveolar con hematíes extravasados en las luces alveolares. No se reconoce exudado fibrinoleucocitario. Además se observan macrófagos con hemosiderina que indican una hemorragia pulmonar antigua. Acompañando estas lesiones, se evidencian membranas hialinas e hiperplasia de neumocitos tipo 2, correspondiendo a daño alveolar difuso, en etapa exudativa y proliferativa, que indica por o menos 7 días de evolución (figura 3). Se reconoce un infarto hemorrágico en pulmón derecho con microtrombosis que corresponde a la presencia de trombos hialinos en los pequeños vasos sanguíneos.

Dentro del cuadro evolutivo, se observan áreas de BOOP, correspondientes a tapones fibroblásticos que ocupan las luces de los alveolos y bronquiolos terminales y que están constituidas por tejido fibroconectivo o fibroblastos que empiezan a proliferar y a depositar colágeno (figura 4). Di-

cha lesión es vinculable a GVH por ser un transplantado de médula ósea, pero es un término inespecífico porque puede vincularse a efectos por drogas, infecciones o distress.

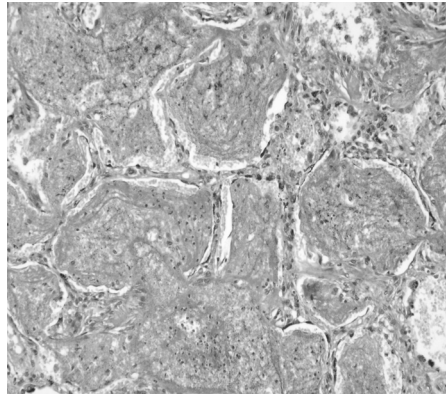


Figura 3: Autopsia: Pulmón con daño alveolar difuso y hemorragia intraalveolar (H/E)

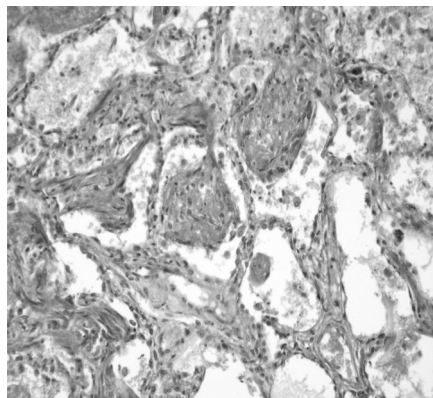


Figura 4: Autopsia: Pulmón con BOOP (H/E)

Además, tiene en la luz bronquial de los bronquios y bronquiolos moco con fibrina, polimorfonucleares neutrófilos y hemorragia.

No encontramos efecto citopático viral ni signos de aspergilosis. .

También tiene fibrosis subpleural e intersticial, resaltada con la técnica de Masson y fibrosis perivascular, vinculable a efecto de drogas y quimioterapia.

A nivel cardíaco, el corazón tiene un peso de 440 grs. El pericardio no presenta lesiones a destacar. A la apertura de las cavidades, el ventrículo izquierdo mide 22 mm de diámetro, hipertrófico,

con válvulas sin lesiones. El ventrículo derecho tiene una pared de 11 mm de diámetro. Las arterias coronarias se ven permeables sin lesiones.

Microscópicamente en ambos ventrículos se observan fibras miocárdicas onduladas, con pérdida de estriaciones y un incipiente infiltrado inflamatorio, vinculables a isquemia miocárdica de 3 a 6 horas. Tiene signos de hipertrofia muscular, fibrosis subendocárdica e hipertrofia vascular que, en este caso, pueden vincularse como efectos secundarios a drogas.

Los ganglios mediastinales tienen signos de antracosis pero llama la atención la depleción linfocitaria de los mismos.

La médula ósea, correspondiente a un fragmento de costilla, donde sólo se observa freno en la maduración hematopoyética pero no recaída de su enfermedad.

Finalmente, los diagnósticos son los siguientes:

- *Compromiso del 90% de los alvéolos pulmonares.
- *Hemorragia intraalveolar difusa reciente con hemorragia antigua focal.
- *Daño alveolar difuso. Etapas I y II.
- *Infarto pulmonar derecho con microtrombosis bilateral.
- *Bronquitis aguda focal.
- *BOOP.
- *Fibrosis subpleural e intersticial.
- *Isquemia miocárdica incipiente.
- *Cardiomegalia con hipertrofia biventricular.
- *Fibrosis subendocárdica. Hipertrofia vascular.
- *Depleción linfocitaria de ganglio linfáticos mediastinales.
- *Freno en la maduración en médula ósea.
- *Esofagitis crónica moderada.