



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

REUNION ANATOMO CLINICA

Moderador:
Dr. Gabriel Letelier L.

Historia clínica : N° 75/4290
Necropsia : N° 89/75
Ingresa : 7-VII-75
Fallece : 8-VII-75

I. RESUMEN DE LA HISTORIA CLINICA

a) Anamnesis:

Paciente de 15 años de edad, que consulta por primera vez en marzo de 1974, por adenopatías cervicales; desde hacía 2 años presentaba ganglios en cuello que se interpretaron como secundarios a infección y que oscilaban de tamaño, pero que no desaparecían; no presentaba fiebre; sudoración ni compromiso del estado general.

El examen físico en esa oportunidad reveló adenopatía cervical izquierda de 3 cm. de diámetro y adenopatías cervicales y supraclaviculares derechas de hasta 2.5 cm. Resto negativo.

Se practica:

- Hemograma: Hb 12.5 gr.% Leucocitos 5.530. Plaquetas normales. VHS 12 mm/hora.
- Rfía.tórax: Moderada prominencia mediastino en región aorta ascendente que impresiona más como vascular que adenopatía.

- Un examen citológico ganglionar sugiere linfoma de Hodgkin y la biopsia concluye en ese diagnóstico, tipo histológico linfocitocitario difuso.

El 19 de abril de 1974, se interviene, practicándose esplenectomía, biopsia de hígado y de ganglios lumbo aórticos. En el bazo, como en el hígado y ganglios, había compromiso por Hodgkin.

En vista de ser un Hodgkin etapa clínica IV se inicia quimioterapia asociada y cíclica cada mes con MOPP (Mostonitrogenada, Oncovin, Prednisona y Procarbazona) en mayo de 1974.

La tolerancia al tratamiento fue buena, observándose desaparición total de las adenopatías a partir del 2° ciclo de MOPP.

En agosto 1974 presenta cuadro catalogado como resfrío, que cede con Dominales, Vibramicina y Codelaza; queda decaído y se le practicó hemograma que reveló caída de Hb a 8.3 gr.%; reticulocitos 6.5%, microesferocitos, crenocitos y esquistocitos. Se realizan Coombs directo, hemoglobina plasmática, crioglobulinas y haptoglobina, que estuvieron normales o negativas.

Quince días después, un control reveló alza espontánea de Hb a 11 gr.% y desaparición de los signos de hemólisis.

En octubre de 1974, después del 5° ciclo de MOPP hace leucopenia y trombopenia, que ceden al distanciar los ciclos y agregar anabólicos.

Después del 6° ciclo de MOPP en noviembre de 1974, se continúa con ciclos cada 2 meses sin Prednisona; la tolerancia al tratamiento fue buena, salvo la dificultad para las inyecciones intravenosas por la presencia de flebitis secundaria.

En mayo de 1975 recibe el último ciclo de MOPP y es controlado el 1° de julio, encontrándose asintomático con examen físico negativo y hemograma normal.

Se indicó ciclo de MOPP que debía iniciarse el 7 de julio, pero el día antes presenta dolor epigástrico y cefalea de poca intensidad, luego aparece fiebre que aciende hasta 41 °C, decaimiento, vómitos y manchas violá ceas en la cara, que se extienden en las horas siguientes al resto del cuerpo; al día siguiente (7 de julio) persiste en estas condiciones y se hace evidente dificultad respiratoria, por lo cual ingresa al hospital a las 17.00 horas.

Antecedentes: Episodios de lipotimia en 1973, con E.E. G. normal, por lo cual le indicaron Luminal.

b. Examen Físico (17.00 horas)

- Paciente conciente, orientado, angustiado
- Febril (40 °C)
- Manchas violáceas en cara y extremidades. Petequias en tronco. Cianosis ungueal y labial.
- P.A.: 80.50. Pulso 140 x'.
- Respiración profunda y rápida
- Petequias conjuntivales
- Faringe con exudado sanguinolento
- Rigidez de nuca esbozada
- Corazón: taquicardia, sin soplo, R.R.T.T.
- Respiración ruda, M.V. presente, no se auscultan estertores ni crépitos.
- Hígado: a 2 cm. Bazo ausente.
- Extremidades: en 4° ortejo lesión necrótica ulcerada de 1.5 cm. Kernig esbozado.

c. Evolución y tratamiento

Se realizan exámenes de urgencia que revelan alteraciones de coagulación propios de una C.I.D., hemograma con reacción leucemiode y trombopenia marcada; una P.L. da salida a líquido turbio y el Gram revela neumococos abundantes.

Se inicia terapia con hidratación a base de suero glucosado, bicarbonato, plasma, penicilina 5 millones c/6 hrs., gentamicina 80 mg. c/8 hrs., y esteroides.

En las horas siguientes se compromete la conciencia, aparece excitación, cae la P.V. a 0 y aumentan los signos meníngeos.

Se agrega Cedilanid y Laxur al tratamiento. A media noche se aprecia tendencia al opistotonos, P.A. 105/60, pulso 160 x', frecuencia respiratoria de 44, continuando en coma.

Fallece a las 2.30 hrs. del 8 de julio de 1975.

d. Exámenes de laboratorio

- Hemograma: 14,7 gr.%. Hb; 46% Hto; 0.5% retic. Leucocitos 4.900 (0-30-6-14-31-42-3-4). Plaquetas 22.00 x mm³.
- Protrombina: 32% -% concentración: 9%.
- Tiempo de tromboplastina parcial activada: 60". Control normal: 39".
- Tiempo de trombina: 20". Control normal: 15".
- Test de protamina: Positivo 1/0.
- Fibrinógeno: 130 mg.%.

enfermedad neoplásica; este déficit no se debe a desplazamiento del tejido inmune por el tumor, sino que más bien es parte de la enfermedad o incluso su causa. En el Hodgkin hay un déficit precoz en la inmunidad celular, la que no se relaciona a desplazamiento de la línea de linfocitos T. Se comprueba en este sentido alteraciones de la hipersensibilidad retardada (PPD por ej.) que se presenta desde el inicio de la enfermedad, aunque este defecto se hace mucho más intenso cuando dicha enfermedad se ha generalizado. Esto mismo se ha comprobado con otros antígenos (Ej.: antígeno papera), y en la actualidad puede comprobarse lo mismo en forma fácil, estudiando la respuesta inmune-celular con dinitroclorobenceno. Este defecto inmunecelular guarda relación con el nivel de avance de la enfermedad y con su estado de actividad.

Con respecto a la inmunidad humoral, en el Hodgkin no hay alteraciones de los anticuerpos circulantes, salvo en etapas muy tardías. Las infecciones bacterianas con o sin septicemia pueden complicar al Hodgkin en cualquier etapa, los gérmenes causantes son variados: estafilo, pseudomonas, coli, habiéndose descrito últimamente también infecciones por hemófilos, estreptococos y neumococos, que producen cuadros clínicos muy severos si los pacientes están esplenectomizados.

Una revisión de pacientes esplenectomizados por distintas causas da una incidencia de infecciones letales asimilables a la esplenectomía de 1.2 a 1.4%, y cuando el curso de la infección no es letal, esta se comporta en forma distinta con relación a pacientes no esplenectomizados (1, 2).

Especial mención merecen las infecciones a neumococo en el esplenectomizado por Hodgkin, tanto por su curso rápidamente letal como por su incidencia, que parece ser mayor de lo que originalmente se había planteado. En lo que se refiere a la bacteriología del neumococo debe recordarse que éste habitualmente no produce infecciones subclínicas que pudiesen provocar respuesta inmune, ya

que es habitualmente un comensal que no alcanza a estimular el sistema inmunocompetente; de allí que al romperse esta barrera se desencadena una enfermedad muy seria, en la que interviene su endotoxina, que presenta una actividad inmunitaria baja.

Se ha estudiado el comportamiento de clearance de una suspensión de neumococo inyectado por la vía endovenosa en ratas: existe una primera fase de clearance rápido (1.3 horas), en la que juega un rol el SRE hepático y el SRE pulmonar. Una segunda etapa de horas o días se caracteriza por la caída en forma lenta del recuento de bacterias circulantes. Y en una tercera etapa habitualmente después de 6 a 8 horas, se presenta un aumento del recuento de colonias en sangre, apareciendo en este momento el cuadro clínico. Es aquí donde el bazo juega un papel protagónico importante. (4,5). En el hombre no está claro que se produzcan estas tres etapas, ya que hay informes contradictorios con respecto a bacteremias en pacientes con Hodgkin tratados o no, o esplenectomizados o no. En todo caso, el rápido aumento de bacterias que aparece en los esplenectomizados limita las posibilidades de uso de antibióticos, a la vez que es factor de competencia con las células por el consumo de oxígeno. De este modo, la letalidad dependerá de :

1. masa del sistema invasor
2. limitación de la fagocitosis
3. cinética bacteriana tardía
4. bloqueo del sistema retículoendotelial.

Dr. Letelier: Este paciente llegó con un estado séptico grave y síndrome hemorrágico, lo que induce a plantear el diagnóstico de síndrome de Waterhouse Friedericksen. El laboratorio demostró una CID. Me gustaría saber la opinión del Dr. Grebe al respecto.

Dr. Grebe: En la coagulación intravascular diseminada se producen dos problemas : 1) invasión del torrente circulatorio por factores procoagulantes con consumo de estos factores y 2) al producirse la coagulación

hay obstrucción de la microcirculación. Esto genera dos grandes fenómenos: sangramiento derivado del consumo, e isquemia tisular.

La intensidad del consumo dependerá de la intensidad y cantidad de los factores que entran al vascular. Además se activan factores fibrinolíticos, que al actuar sobre la fibrina liberan factores de degradación del fibrinógeno, que también son anticoagulantes.

Factores procoagulantes son:

1. Tromboplastina tisular, mecanismo extrínseco de coagulación, que lleva a la formación de trombina que lleva el fibrinógeno a fibrina y posteriormente hay activación secundaria de factores de fibrinólisis. Este mecanismo se observa en tumores generalizados y accidentes obstétricos.
2. Factores proteolíticos que activen el fibrinógeno, llevándolo a fibrina. Ej: venenos de serpiente.
3. Daño vascular: Al producirse daño de la pared endotelial, el colágeno activa los profactores de coagulación: mecanismo intrínseco (factor 12-plaquetas). Este daño vascular generalizado se ve en algunas vasculitis y sepsis con gran cantidad de endotoxinas.

¿Qué se sabe del neumococo y alteraciones en la hemostasis?

Experimentalmente la inyección intradérmica de concentrados de neumococos produce una reacción purpúrica en el sitio de la inoculación. En series antiguas de neumonía neumocócica, se describía una trombopenia leve y alargamiento del tiempo de coagulación. Pero en los casos de neumococemia grave en no esplenectomizados, no se han visto asociados a un síndrome hemorragiárico como el de este caso.

Desde el punto de vista fisiológico el SRE juega un rol en el clearance de los factores de coagulación activados. En estos pacientes se produciría un bloque del sistema reticuloendotelial por la bacteremia severa; este bloqueo impide que fisiológicamente se retiren estos factores, los que aumentarían en forma geométrica, como también los productos de la fibrina llevando a CID.

Es llamativo también que la bacteremia en la sepsis neumocócica es enorme, ya que incluso se ha efectuado el diagnóstico al ver los gérmenes en la tinción para hemograma.

El síndrome de W.F. es un síndrome hemorrágico generalizado de piel y mucosas que se describe en meningococemias y en el cual en A.P. se encuentra hemorragia a nivel suprarrenal. En todos los casos de sepsis neumocócica que fallecen hay hemorragia suprarrenal. Antes se postulaba que este hecho era lo que llevaba a la muerte. Hoy se piensa que la hemorragia suprarrenal es consecuencia de la coagulación intravascular diseminada y una manifestación más del síndrome hemorrágico en los distintos parenquimas. Sólo en A.P. se puede demostrar si lo que predomina es el fenómeno hemorrágico o lo trombótico.

Dr. Ortúzar: Me preocupa el problema terapéutico, ya que aunque esta quimioterapia y esplenectomía en series grandes ha demostrado una mayor y mejor supervivencia; en casos como el actual el desenlace parece ligado a su empleo.

Pienso que en estos casos en que se asocia esplenectomía y citolíticos en el tratamiento de la enfermedad neoplásica, puede llegarse al extremo en que el paciente no muere del tumor sino de sepsis. Antiguamente los Hodgkin presentaban sepsis, pero estas eran tratables. En este caso no hubo tiempo para el tratamiento, pues el paciente falleció en horas.

En una serie del BRIT. Med. Journal, en que analizan pacientes con leucemias y linfomas tratados con citolíticos, concluyen que la depresión del sistema inmune era del tal magnitud que explicaba que el 30% del grupo falleciera de infecciones de este tipo y los autores se planteaban si estarían o no en un camino correcto.

Esta es la duda que debe surgirnos: ¿Porqué es te muchacho, con una enfermedad aparentemente controlada fallece en 9 horas con una sepsis intratable?, ¿qué hubie ra pasado si no se hubiera esplectomizado? hubiera si do mejor el resultado?

Dr. Letelier: El mayor riesgo provocado por el tratamien to se ve en muchas ocasiones en medicina. Así, por ejemplo, tratamiento con cortisona, que en mu chos casos lleva a efectuar quimioprofilaxis con HIN, por el riesgo TBC. Yo no sé si en estos casos se justifica ría un tratamiento preventivo de las infecciones, y cuál podría ser. Pero que este riesgo invalide el tratamiento me parece discutible.

Dr. Lira: El tratamiento de la enfermedad de Hodgkin no aumenta el riesgo de infecciones, ya que no se produce depresión medular y pancitopenia como en el tra tamiento de las luecemias agudas, en que prácticamente se llega a agranulocitosis. Por el contrario, en el Hodg kin, como decía el Dr. Foradori, la inmunidad medida por las pruebas mencionadas, mejora cuando el paciente está en control.

La radioterapia en etapa I da una sobrevida de 80 a 90% a los 5 años o incluso curación. En casos avan zados, en grandes series se obtiene sobrevida de 40 a 50% a los 5 años. Reconozco que en éste, como en todos los tra tamientos hay riesgo, se ha descrito por ejemplo mayor in cidencia de tumores en transplantes renales tratados con inmunosupresión. Pero a pesar de los riesgos, son mayores los resultados que las complicaciones.

gos so

Sobre la esplenectomía, en adultos, incluso en niños mayores de 4 años, la esplenectomía no da riesgo mayor de infección. Sí en niños menores, en los que debería hacerse profilaxis de neumococo o hemophilus con penicilina, ya que es en este grupo donde las sepsis son más fulminantes.

Dr. Foradori: Como a estos enfermos con la terapia se les permite sobrevivir mayor puede que vivan más, llegando a etapas tardías, en las cuales es conocido el mayor riesgo de infección.

Al aumentar también los años de sobrevivida, aumenta también la oportunidad de infección. Con respecto a la inmunodepresión, esta es habitualmente corregida después de un ciclo de tratamiento. Si esto no sucede es un signo de mal pronóstico de la enfermedad.

Dr. Lira: En A.P. de pacientes con Hodgkin tratados con este esquema se ha visto que o existe Hodgkin aislado o existe curación. Estudios de personas que han sobrevivido más de 10 años de su Hodgkin y han muerto lo hacen por:

- a) Enfermedad diseminada, por lo que una sobrevivida de más de 10 años no significa que se esté exento de los riesgos de la enfermedad.
- b) En casos de pacientes que fallecen por otras causas se demuestran focos aislados de enfermedad, y otros casos en que no hay lesión histológica.

Este paciente no sabemos en qué etapa estaba, pero clínicamente estaba en remisión.

Dr. Ortúzar: Si en A.P. no encontramos signos de Hodgkin y tampoco neumonia, sino signos de sepsis grave, quiere decir que junto con mejorarlo del Hodgkin alteramos de tal modo su inmunidad que permitimos que llegara a la muerte.

Dr. Grebe: En las series revisadas no se encontró un foco séptico en los pacientes que fallecen por linfoma. Los autores concluyen que no es la enfermedad basal, sino la ausencia del bazo la que permite la progresión logarítmica de los bacterios, y la CID consiguiente.

Dr. Letelier: Esto haría ser cauto con la esplenectomía en adultos jóvenes.

Dr. Grebe: Siempre que se demuestre que la incidencia de la sepsis es alta.

V. RESULTADO DE LA AUTOPSIA Y DIAGNOSTICO ANATOMO PATOLOGICO

1. Estado séptico tóxico agudo.
 - Leptomeningitis purulenta difusa
 - Hepatitis de tipo séptico, con necrosis mediolobulillar focal.
 - Orquitis aguda, difusa, moderada.
 - Tumefacción turbia renal.
2. Hemorragia suprarrenal bilateral acentuada.
 - Hemorragia pulmonar focal.
 - Hemorragia testicular intersticial.
 - Equimosis diafragmáticas bilaterales.
 - Equimosis y petequias cutáneas extensas.
 - Petequias pericárdicas.
 - Petequias cerebrales.
 - Petequias mediastinales.
3. Antecedentes de enfermedad de Hodgkin por biopsia anterior N° 71.125 del 9.10.75. Diagnósticos: enfermedad de Hodgkin de predominio linfocitario.
 - Esplenectomía antigua.
4. Necrosis del área medular de ganglios linfáticos, reciente.
5. Ausencia de la serie celular germinal testicular.

Examen microscópico:

- Suprarrenal:** Hemorragia de la corteza suprarrenal extensa y acentuada, dejando islotes de células de disposición trabecular. Hemorragia del tejido adiposo periadrenal y leve reacción leucocitaria.
- Pulmón :** Estructura conservada. Hiperemia y edema acentuado con focos hemorrágicos.
- Miocardio :** Estructura conservada.
- Timo :** Estructura conservada.
- Ganglios linfáticos:** Tumefacción turbia, degeneración y necrosis reciente de células del área medular. Estructura folicular cortical conservada.
- Médula ósea :** Disminución global de la celularidad.
- Intestino delgado:** Estructura conservada. Folículos linfáticos submucosos de caracteres normales.
- Hígado :** Hiperemia acentuada con moderada dilatación de la vena central; áreas de necrosis trabucular e hiperemia intensa en zona medio lobulillar, focal, con escasos polinucleares. Espacios porta con leve fibrosis e infiltrado linfocitario (normotípico) escaso.
- Riñones :** Hiperemia acentuada. Tumefacción turbia moderada.
- Testículo :** Hemorragia intersticial. Orquitis aguda moderada intersticial; túbulos seminíferos con desaparición de la línea germinal y necrosis aisladas de las células intersticiales.

VI. COMENTARIO FINAL POST NECROPSIA (Dr. Montiel)

La existencia de un cuadro séptico con presuntas hemorragias suprarrenales pueden ser desencadenadas

en infecciones por los siguientes agentes microbianos:

- Neumococo pneumoniae
- N. meningitis
- S. piogenes
- S. aureus
- H. influenzae
- Pseudomona aeruginosa
- Enterobacteriaceas

Son factores desencadenantes la existencia de endotoxina en los gérmenes Gram (-), y el desarrollo de coagulación intravascular diseminada. Hay generalmente vasculitis difusa, y a nivel del miocardio vasculitis aguda con necrosis focal, hemorragias e infiltración neutrófila. Estos hallazgos se encuentran en el 75% de los casos que fallecen con meningitis meningocócica.

El diagnóstico bacteriológico es importante para recurrir al antibiótico más específico, y el germen puede aislarse del líquido cefaloraquídeo o de la sangre.

Cuando se trata de infección por S. pneumonide, los tipos más frecuentes son los 3, 7 y 8, que son los serotipos más resistentes a la fagocitosis por poseer cápsula gruesa.

Son factores predisponentes la edad, ambos extremos de la vida; la enfermedad concomitante o incial, especialmente los mielomas y el Hodgkin, y la ausencia del bazo. Esta circunstancia altera la fagocitosis, así como la función de eliminación de las partículas más opsonizadas de la sangre y producción rápida de anticuerpos específicos, propias de este órgano.

B I B L O G R A F I A

1. Bisno, A.L.; Freeman, J.C.: The syndrome of asplenia, pneumococcal sepsis, and disseminated intravascular coagulation.
Ann. Int. Med. 72: 389, 1970.
2. Maron, B.J.; Maloney, J.R.: Septicemia following traumatic or incidental splenectomy.
Johns Hopkins Med. J., 130: 266, 1972.
3. Robson, H.G.; Chiff, L.E.: Experimental pneumococcal and staphylococcal sepsis: effects of hydrocortisone and phenoxybenzamine upon mortality rates.
J. Clin. Invest. 45: 1421, 1966.
4. Constantopoulos, A. ; Najjar, V.A.; Wish, B.: Defective phagocytosis due to tuftsin deficiency in splenectomized subjects.
Am. J. Dis. Child 125: 663, 1973.