

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>

Presentación del caso

1a. Hospitalización

Mujer de 37 años que ingresó por diarrea y compromiso del estado general. Relató presentar diarrea desde hacía tres años, sólo diurna, no lientérica y sin dolor abdominal. Simultáneamente acusó una baja de peso no cuantificada y disnea de medianos esfuerzos.

Antecedentes: Gastrectomía subtotal (Billroth II) por úlcera duodenal sangrante hace tres años.

Colecistectomía hace 10 años.

Cesáreas 8 y 10 años atrás.

Su exámen físico general fue normal. En el examen segmentario destacó una hepatoesplenomegalia. El hemograma demostró un hematocrito de 32^o/o, un recuento leucocitario de 80000, con una fórmula: 7-0-6-15-19-41-8-1. Al frontis 1 eritroblasto por cada 100 eritrocitos, 1^o/o de blastos y 2^o/o de promielocitos. Recuento de plaquetas 533.000. Las fosfatasas alcalinas de los neutrófilos fueron bajas (90^o/o nl : 16-45) y una biopsia de médula ósea confirmó el diagnóstico de **leucemia mieloide crónica**. Fue dada de alta dos semanas después tomando busulfán 4 mg/día.

Un mes más tarde normalizó el hemograma; se suspendió el busulfán al completar dos meses de tratamiento. Continuó en control mensual, presentando sólo episodios aislados de diarrea e infección urinaria que respondieron a tratamiento ambulatorio. Completó así un año sin busulfán. Siete meses más tarde acusó dolores óseos, bajó 2 Kg de peso y aumentó la esplenomegalia. El hemograma demostró 60.500 leucocitos, reacción leucemoide y 1^o/o de blastos. Se reinició el busulfán reduciendo-

se la leucocitosis en un mes. Se continuó con esta droga en forma intermitente por los diez meses siguientes.

Cuatro años y medio después de su primer ingreso apareció mayor susceptibilidad a las infecciones bronquiales, leucopenia, trombocitopenia, púrpura y anemia. Una nueva biopsia de médula ósea demostró mielofibrosis. Se trató entonces con transfusiones, antibióticos en relación a infecciones y analgésicos.

2a. Hospitalización

Cuatro años y nueve meses después del primer ingreso, se hospitalizó por síndrome febril, diarrea y rectorragia asociada a dolor en el hipocondrio izquierdo. Al examen físico: palidez, petequias y equimosis en piel y mucosas. Pulso 126 x', PA 90/55, polipnea y temperatura axilar de 38,5 °C. En el examen segmentario hepatoesplenomegalia; abdomen distendido, levemente sensible en forma difusa. El hematocrito fue 15^o/o, el recuento de leucocitos 2.000/mm³, el tiempo de protrombina 100^o/o, la glicemia 194 mg^o/o, el nitrógeno ureico sanguíneo 24 mg^o/o, el sedimento de orina normal, tres hemocultivos y un urocultivo negativos. Fue tratada con hidratación parenteral, transfusiones de eritrocitos y plaquetas, trimetoprim-sulfasoxazole e.v. y prednisona 10 mg/día oral. No se precisó la etiología de la infección entérica; la diarrea y rectorragia remitieron y fue dada de alta a las dos semanas.

3a. Hospitalización

Reingresa 10 días después por dolor lumbar derecho, de carácter cansado, irradiado al flanco correspondiente y acompañado de ardor miccional y alza térmica

de 40 °C de una semana de evolución. Tres días antes de ingresar se practica un sedimento urinario que demuestra piuria por lo que recibe cefradina oral 1.5 gr/día. El día de su ingreso acusa hematuria macroscópica. El examen físico fue similar al de la segunda hospitalización. Con el diagnóstico de pielonefritis aguda se trata inicialmente con penicilina y gentamicina e.v. Siete días más tarde persiste febril y se agregan tos y espectoración purulenta. Se cambia el esquema a cefotaxima 1 gr e.v. c/8 horas y se transfunden plaquetas y glóbulos rojos.

Laboratorio: Hemograma: Hb 6.2 gr^o/o, Hcto 18^o/o, leucocitos 1300 (2-0-0-4-24-16-48-4), blastos 1^o/o, plaquetas 1000/mm³. Orina: hematíes: 10-12/cpo, piocitos 25-30/cpo, gérmenes escasos (cocáceas), cilindros granulados escasos. Nitrógeno ureico sanguíneo: 20 mg^o/o, glicemia 64 mg^o/o, proteinemia 5.5 gr^o/o, albuminemia 2.5 gr^o/o, colesterol 121 mg^o/o, uricemia 4.9 mg^o/o, calcemia 6.6mg^o/o, fosfemia 1.9 mg^o/o. T^r protrombina 100^o/o, hemocultivos (2) negativos. Fosfatasas alcalinas 320 U/L (nl: 30-115), SGOT 61U/L (nl 7-40), LDH mayor de 600 U/L. Urocultivo (con ATB): negativo. Clearance de creat.: 52 ml/min.

Dos semanas después, la fosa lumbar derecha se encontró abombada, palpándose una masa que impresionó como renal. Una ecografía sugirió la existencia de un absceso intrarenal. Por la marcada insuficiencia medular no se practicó procedimiento invasivo alguno y se modificó el esquema antibiótico a ampicilina-amikacina-cloxacilina e.v. El dolor descrito fue en aumento requiriendo analgésicos potentes. Veinticinco días después de ingresar presentó una convulsión generalizada, falle-

ciendo horas más tarde.

Comentario pre-necropsia

Dr. Gonzalo Grebe: En resumen se presenta el caso de una mujer de 42 años, con antecedentes de gastrectomía subtotal (Billroth II), que a raíz de síndrome dia-reico febril se constata a los 37 años hepatoesplenomegalia, anemia, leucocitos de $\pm 80.000 \times \text{mm}^3$, reacción leucemoide y trombocitosis moderada. Este cuadro motivó su ingreso a este hospital, en donde se estudia. Estos elementos, sumados a una hiperplasia granulocítica y megacariocítica en el mielograma y en la biopsia de médula ósea, más un descenso de las fosfatasas alcalinas de los neutrófilos configuraron el diagnóstico de leucemia mieloide crónica. En el estudio histológico de médula ósea existía un discreto incremento del retículo.

Desde el momento del diagnóstico hasta el fallecimiento transcurrieron aproximadamente 57 meses. Inicialmente recibió busulfán (Mylerán), con lo que se obtuvo en un plazo relativamente breve, regresión de la hepatoesplenomegalia y de la leucocitosis hasta cifras vecinas a los 10.000/mm³, suspendiéndose en ese momento y transitoriamente el alquilante. Es controlada periódicamente en el policlínico de hematología, siendo suplementada con hierro en algunas oportunidades por deficiencia que motiva descenso de hemoglobina independiente a la actividad de su leucemia y, que creo, tiene relación con su gastrectomía subtotal.

Durante los dos primeros años se observó en algunas oportunidades elementos de actividad de su leucemia, que fueron cohibidos rápidamente con busulfán por períodos relativamente cortos; hasta debió quedar con dosis de mantención por la

reaparición de leucocitosis y esplenomegalia al suspender el tratamiento.

Durante los últimos meses de su evolución creció lentamente el bazo, se comprometió el estado general, apareció en primer lugar anemia progresiva, leucopenia, algunos blastos en circulación y trombopenia. Inicialmente se planteó la sospecha de metamorfosis o transformación a una proliferación blástica medular, por lo que se efectuó una biopsia de médula ósea que no fue concluyente; este procedimiento se repitió meses después, dado que la paciente siguió progresando en su pancitopenia sin que apareciera en sangre periférica un cuadro hematológico constituido de crisis blástica. El cuadro histológico medular básicamente se caracterizó por una desaparición de elementos hematopoyéticos y reemplazo por trama de tejido reticular, lo que configuró el diagnóstico de una mielofibrosis. No existiendo tratamiento específico para esta patología, sólo se mantuvo a la paciente en los últimos meses de evolución con transfusiones de glóbulos rojos para paliar su síndrome anémico y concentrados plaquetarios frente a síndrome hemorragíparo de mucosas, más prednisona en dosis mínima dirigida a disminuir la permeabilidad del pequeño vaso. La neutropenia siguió profundizándose y motivó en los últimos meses infecciones especialmente del árbol bronquial, que fueron combatidas con antibióticos, hasta finalmente presentar su episodio terminal, febril, con dolor y aumento de volumen en fosa lumbar y flanco derecho con las alteraciones descritas en el sedimento urinario y ecográficas, que serán comentadas posteriormente.

De esta manera, estamos frente a un caso de leucemia mieloide crónica (LMC),

cuyos fundamentos clínicos de laboratorio y citológicos son indiscutibles.

Desde un punto de vista histórico debemos señalar que la sobrevida de estos pacientes ha cambiado en este siglo, pues gracias a tratamientos dirigidos a reducir la masa proliferativa granulocítica, ella se ha ido prolongando hasta lograr en las últimas décadas una sobrevida promedio de 30 a 40 meses, lo que ha sido alcanzado desde el advenimiento del busulfán como droga de elección. Sin embargo, constituye hoy una afección inminente fatal condicionada por la aparición de la metamorfosis o transformación blástica, es decir, perdiendo la capacidad de maduración que se conserva en la fase crónica de la enfermedad. En este caso no estamos autorizados a diagnosticar una transformación blástica; si bien en los últimos meses se observó un incremento de formas blásticas en sangre periférica, ellas nunca fueron más allá del 10% de las células nucleadas circulantes y en la médula ósea no tenemos una blastosis, sino un reemplazo del espacio medular por tejido reticular. Si bien sabemos que en un número aproximado al 10% de los casos es posible observar una transformación blástica en sitios extramedulares (ganglios, bazo, hígado, hueso, etc.) y siendo éste un caso de larga evolución, es posible que ella exista. Sin embargo, por la evolución final con características de una insuficiencia medular progresiva, nosotros pensamos que es la transformación en mielofibrosis la condicionante de la evolución complicada de infecciones y del accidente terminal. Esta es una forma relativamente infrecuente de evolución terminal y se desconocen los mecanismos y condiciones que la producen. Se ha involucrado a las drogas alquilantes y al fósforo 32; sin embargo, no

hay nada establecido. Interesante es recordar que en la fibrosis medular observada en la mielofibrosis y en la trombocitemia esencial se han involucrado las plaquetas a través del factor mitogénico.

Sea el evento final la transformación blástica o, como ocurre con menor frecuencia, la mielofibrosis, no existe en la actualidad un tratamiento adecuado que prolongue más la vida. Ello ha llevado a revisar la terapia actual y elaborar protocolos terapéuticos dirigidos no sólo a la reducción de la masa granulocítica proliferante en la fase crónica, sino que a la eliminación del clonus anormal en el compartimiento troncal.

Dado que en el 80% de los pacientes portadores de LMC existe un marcador único citogenético, que es el cromosoma Philadelphia, la eficacia terapéutica se puede medir no solamente a través de la regresión de la leucocitosis y reacción leucomoide, sino que a través de su persistencia en los cariotipos. Ni el tratamiento con busulfán ni los nuevos protocolos han conseguido su desaparición en médula ósea y ello explica que, por la persistencia de estos clonus anormales, a la larga ésta sea una afección irremediamente fatal.

El episodio terminal, cuyos elementos anamnésicos, semiológicos y de laboratorio y radiológicos orientaron a una complicación renal, será comentado a continuación por el Dr. Hugo Cisternas.

Dr. H. Cisternas: En el caso de hoy el diagnóstico está bastante bien fundamentado: una infección urinaria alta que a pesar del tratamiento antibiótico lleva a la formación de un absceso renal, siendo la causa determinante del fallecimiento de la paciente.

La infección urinaria en conjunto tiene

una frecuencia enorme, siendo sólo superada por el resfrío común. De estas infecciones se estima que alrededor del 50% son altas o tienen compromiso alto clínico o escondido. Sin embargo, pese a esta enorme incidencia la mortalidad por esta causa es bajísima ya que, la infección cura sin problema aún sin tratamiento gracias a los buenos mecanismos del riñón para limitar y eliminar estas infecciones. En el animal experimental se ha demostrado que las pielonefritis agudas por E. Coli curan clínicamente en 2 a 4 semanas y el riñón es estéril antes de 6 meses. Lo mismo se ha demostrado, aunque en plazo más largo, con Proteus, Klebsiella y Enterococo.

Este buen pronóstico sin embargo, no se da en un grupo de enfermos que llamaremos de alto riesgo para contraponerlos a la gran mayoría de ellos en que el problema es autolimitado o es fácil de tratar. Este grupo está formado fundamentalmente por enfermos con obstrucción de la vía urinaria en cualquier nivel o por diabéticos a lo que se agregan en menor frecuencia diversas patologías que condicionan una mayor susceptibilidad a las infecciones o una mala respuesta frente a ellas. En el caso de nuestra enferma su profunda alteración hematológica basta para explicar el curso arrollador de la infección.

El absceso renal es una patología poco frecuente y del punto de vista fisiopatológico puede dividirse en dos grupos:

- 1, El absceso cortical o carbunco renal, producido por estafilococos que llegan por vía hematógena a partir generalmente de infecciones de la piel.

2. El absceso originado en la médula renal infectada por vía ascendente, que en un tercio de los casos se asocia a diabetes y en la casi totalidad a obstrucción.

El carbunco renal se ha hecho hoy en

día poco frecuente (menos de un tercio de los abscesos renales) probablemente por el mejor tratamiento de la estafilococias de la piel.

El diagnóstico de absceso se basa en la presencia de un cuadro clínico de gran infección asociado a crecimiento renal clínico apoyado por métodos radiológicos entre los cuales el más útil es la angiografía.

El tratamiento de un absceso es casi siempre quirúrgico, y digo casi porque, en los últimos años han aparecido casos reportados de abscesos corticales estafilocócicos mejorados por tratamiento antibiótico solamente.

El drenaje quirúrgico, única posibilidad de salvar la vida a esta enferma, fue rechazado por la sala planteando que dada las condiciones generales cualquier cirugía era inaceptable, criterio que dados los antecedentes que poseemos parece ser correcto.

Un último comentario se refiere a la po-

sibilidad de que una obstrucción litiásica hubiese condicionado parte del problema. Esta idea podrá encontrar algún apoyo en la dilatación de la pelvis que se ve en la segunda ecografía. Clínicamente, se estimó sin embargo, como algo muy poco probable siendo además la dilatación pélvica frecuente en infecciones altas no obstructivas. La certeza diagnóstica sólo era posible con una pielografía pero ésta se desestimó porque cualquiera fuese su resultado la enferma estaba más allá de una corrección quirúrgica.

Diagnósticos Clínicos.

1. Leucemia mieloide crónica tratada
Mielofibrosis secundaria. ¿Insuficiencia medular?
2. Infección del tracto urinario
Sepsis de origen urinario
Absceso intraparenquimatoso del riñón derecho.

Anatomía Patológica: Dr. David Oddó

Los hallazgos en la autopsia realizada una hora post mortem, son los siguientes:

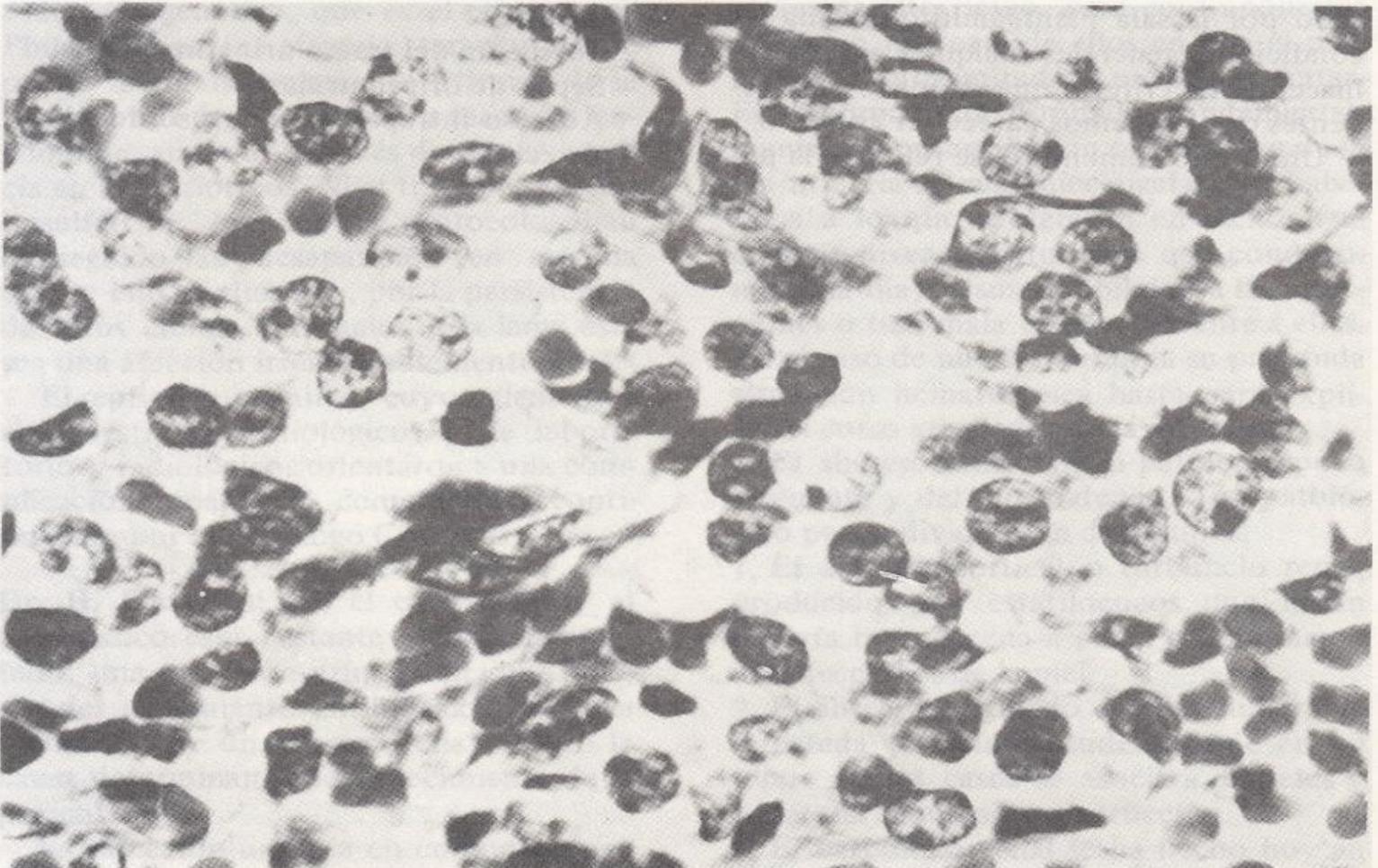
1. Leucemia mieloide crónica con predominio de formas blásticas (crisis blástica)

Infiltración leucémica de médula ósea lumbar y femoral, bazo (1075 gr), hígado (2319 gr), ganglios linfáticos, pulmonar bilateral, renal bilateral y miocárdica.

Estado hemorrágico: petequias y equimosis cutáneas de serosas pericárdicas, pleural, de mucosa gastrointestinal y génitourinaria. Hemorragia digestiva gástrica (200 ml).

Examen microscópico de médula ósea hematopoyética: arquitectura normal reemplazada por múltiples áreas de fibrosis y tejido adiposo con extensas zonas fibrosas con fragmentos disgregados de tejido óseo. En el espesor de este tejido, numerosos islotes constituidos por células hematológicas blásticas, de núcleo basófilo finamente vacuolar, membrana cromatínica moderadamente marcada y nucléolo poco prominente.

Bazo: extensa infiltración de células blásticas de tipo mieloide (Fig. 1), algunas constituyendo nódulos con fibrosis perifocal de la pulpa roja.



Infiltración por elementos blásticos mieloides, del bazo (HE x 1250)

2. Zigomicosis sistémica.

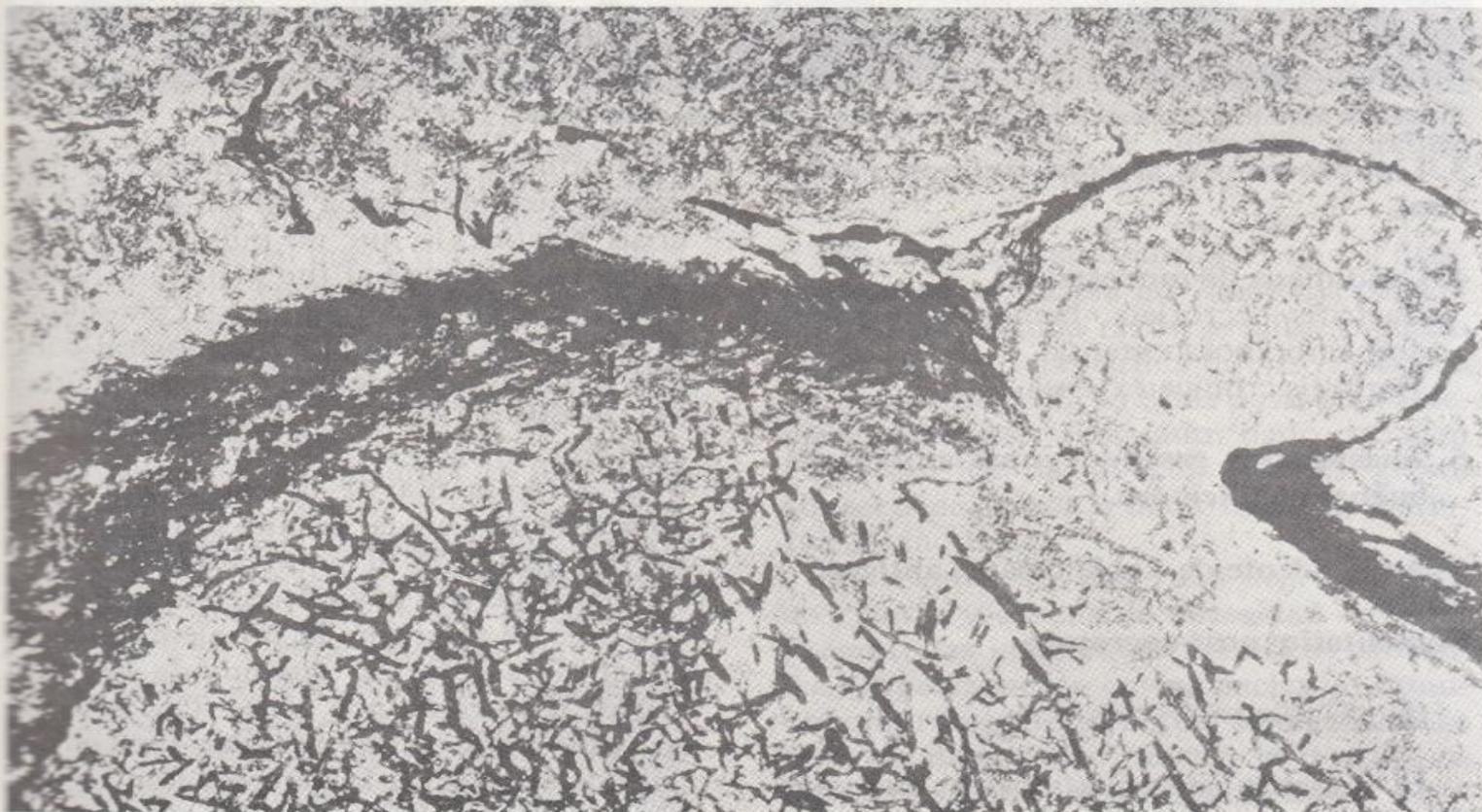
- Bronconeumonía granulomatosa -supurada acinar confluyente bilateral.
- Infartos sépticos hemorrágicos múltiples en centro semioval anterior derecho del encéfalo, recientes.
- Infarto séptico del riñón derecho, reciente (315 gr).
- Trombosis séptica, reciente, oclusiva de los troncos de la arteria y vena renal con embolías trombóticas sépticas de ramas arteriales intrarenales.
- Perinefritis aguda necrótico hemorrágica derecha.
- Pielitis y peripielitis necrótico hemorrágica derecha.
- Infartos sépticos hemorrágicos del hígado (2318 gr).
- Infarto séptico hemorrágico reciente

del tercio distal del asa ciega del duodeno.

- Signos morfológicos de shock en pulmón, páncreas, miocardio y suprarrenales.

Examen neuropatológico.

- Infartos hemorrágicos y hemorragias múltiples sépticas, en centro semioval, anterior derecho, con abundantes elementos micóticos correspondientes a la clase zigomicetes (Figs. 2 y 3), de aproximadamente 4 días de evolución.
- Edema perifocal y cerebral difuso.
- Hemorragia subaracnoídea laminar frontal derecha.
- Foquitos hemorrágicos recientes en protuberancia y pedúnculo cerebeloso medio derecho.



Microaneurisma micótico cerebral y trombo con abundantes elementos micóticos filamentosos propios de la clase Zygomycetes (Grocott-HE x 80)



Elementos micóticos filamentosos propios de la clase Zigomycetes (Grocott-HE x 500)

3. Lipoproteinosis alveolar pulmonar bilateral.

4. Candidiasis de mucosas.

Gastritis necrótico hemorrágica pseudomembranosa extensa.

Vaginitis crónica extensa.

5. Anastomosis gastro-yeyunal antigua en buenas condiciones.

6. Antecedente de doble cesárea antigua.

Comentario post-necropsia

(Dr. Guillermo Acuña L.)

El presente caso nos mostró dos sorpresas:

a) la primera es que efectivamente su leucemia mieloide pasaba por un período de crisis blástica, lo que no pudo demostrarse en vida aunque sí fue planteado y discutido por el Dr. Grebe en su comentario pre-necropsia. No se pudo demostrar dado que la biopsia de médula ósea reveló áreas de fibrosis y no tomó zonas de infiltración leucémica;

b) la sorpresa mayor la constituye la zigosomicosis sistémica, la que por otro lado no fue planteada ni siquiera por el anatómo-patólogo con la visión macroscópica.

Antes de referirme al problema micótico quisiera enfatizar algunos de los conceptos discutidos por el Dr. Cisternas en su comentario y que también fueron discutidos en vida de la paciente por sus médicos tratantes. Se trataba de una paciente

inmunocomprometida que parecía tener un foco séptico urinario y sin embargo el urocultivo era negativo. En estas condiciones se pudiera plantear varias alternativas:

- la existencia de una piohidronefrosis con obstrucción total de modo que no fluye orina de ese riñón,
- la existencia de un proceso séptico que no se comunica con el sistema pielocalicular (esto constituye el llamado carbunco renal) o de un absceso perinefrítico,
- por último existe la posibilidad de que el germen no se desarrolle en los medios de cultivos usados, como es el caso de la tuberculosis y pudiera ser el caso de los gérmenes G+, dado que en general, los medios de transporte como el Uridip, están orientados más bien a la recuperación de bacilos G(-), de manera que teóricamente un enterococo o stafilococo pudiera no desarrollarse adecuadamente.

El estudio ecográfico no demostraba una imagen compatible con piohidronefrosis por lo que se planteó el carbunco renal y el tratamiento antibiótico se orientó a esa patología. Me parece interesante destacar que el mismo fenómeno de absceso cortical renal puede darse por bacilos gram negativos en especial en un paciente inmunocomprometido como en el presente caso. Era llamativo que un presunto foco séptico renal de gran magnitud no se acompañara de fiebre.

La infección por zigomicetes puede ser dada fundamentalmente por *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia* y *Cunninghamella*, de los cuatro el más frecuente de encontrar es el *Mucor*, un hongo que puede encontrarse en el polvo de habitación y que sin embargo es difícil de recuperar de los tejidos. Es un hongo filamentoso no septado que ingresa por vía respiratoria y sus presentaciones más habituales son la forma rino-

cerebral y la forma pulmonar.

El hongo tiene gran avidez por invadir vasos sanguíneos, produciendo trombosis y por lo tanto necrosis por anoxia tisular.

Es un germen oportunista por excelencia y se describe infección por él en pacientes en acidosis diabética o con una hemopatía maligna, ya sea leucemia o linfoma siendo más frecuente la forma rino-cerebral en la acidosis diabética y la forma pulmonar y diseminada en la hemopatías malignas.

El diagnóstico debe sospecharse por la clínica y se corrobora solamente con biopsia; un cultivo + puede ser interpretado como contaminación. No existen buenos métodos serológicos.

El caso de esta paciente es especialmente extraño ya que no existen evidencias de patología nasofaríngea, sino que a partir de los pulmones se produjo una diseminación sistémica que llevó a la trombosis de vena y arteria renal, consecuente necrosis del riñón, e invasión cerebral con la catástrofe terminal.

No es de extrañar entonces que el diagnóstico no se hiciera en vida de la paciente, y si por alguna razón se hubiese hecho, la alternativa terapéutica que es el empleo de Anfotericina B en altas dosis probablemente hubiese fracasado dado la gran extensión de la infección y las graves consecuencias por la necrosis de los distintos parénquimas.

Creo que este caso nos deja una gran enseñanza y destaca la necesidad de tener presente las infecciones micóticas profundas, especialmente en los pacientes inmunocomprometidos, ya que, solamente si se hace un diagnóstico precoz, la terapia antimicótica tiene alguna oportunidad.

REFERENCIAS

- Chandler F.W. et al. Histopathology of Mycotic Diseases. Pag. 122 - 127. Wolpe Medical Publications. Ltd. London, 1980.
- Bergsagel D.F. Chronic Granulocytic Leukemia In: Current Hematology Editor: Fairbanks V.I. Vol. 2. Wiley and Sons pp. 1 - 26, 1983.
- Goldman Y.M., Dao-Pei Su. New approaches in Chronic G.L. - Origin, prognosis and treatment. Sem Hemat 19, 241, 1982.