



11201 7  
24-

**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**ANALISIS RETROSPECTIVO DE ESTUDIOS POST-MORTEM  
EN PACIENTES POST-TRANSPLANTADOS DE MEDULA OSEA**

**TESIS DE POSTGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN ANATOMIA PATOLOGICA**

**P R E S E N T A:  
DRA. PAULA VILLALOBOS ACEVEDO**

**MEXICO. D. F.**

**1997**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



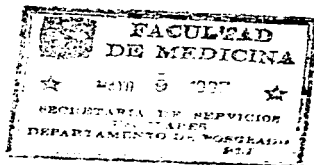
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ANALISIS RETROSPECTIVO DE ESTUDIOS  
POST-MORTEM EN PACIENTES POST-TRANSPLANTADOS  
DE MEDULA OSEA



AUTORES:

Dra. Paula Villalobos Acevedo.  
Médico Residente de tercer año de la especialidad de Anatomía Patológica de la UNAM con sede en el Hospital de Especialidades, del Centro Médico La Raza. IMSS. México.

Dra. Laura Díaz de León.  
Asesor de la tesis.  
Médico patólogo adscrito al Servicio de Anatomía Patológica - del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza. -- IMSS. México.

Dr. Jorge Vela Ojeda.  
Hematólogo adscrito al Servicio de Hematología en la Clínica de trasplante de médula ósea del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza. IMSS. México.

*Laura Díaz de León*

*Jorge Vela Ojeda*  
*Dr. González Acevedo*  
*Jefe de Departamento*



hospital de especialidades

DIVISION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION MEDICA

**ANALISIS RETROSPECTIVO DE ESTUDIOS POST-MORTEM EN PACIENTES POST-TRANSPLANTADOS DE MEDULA OSEA. Villalobos AP, Díaz de León LS, Vela OJ. Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades del - Centro Médico "La Raza". Instituto Mexicano del Seguro Social.**

Resumen: El trasplante de médula ósea se ha convertido en una terapia utilizada para pacientes seleccionados con neoplasias linfohematopoyéticas, fallas medulares y ciertos estados de deficiencia inmune. El éxito en el manejo de estos pacientes depende en gran medida del reconocimiento y del tratamiento de varias condiciones patológicas que pueden ocurrir como complicación a este procedimiento. Con el propósito de estudiar estas complicaciones, nosotros realizamos un análisis retrospectivo, observacional de 17 autopsias de pacientes con trasplante de médula ósea allogénico. Todos los pacientes recibieron quimioterapia previa y durante el trasplante de acuerdo a los protocolos establecidos en esta institución. El diagnóstico y el estado de la enfermedad fué previamente confirmado por biopsia medular. Todos los tejidos fueron fijados en formol y colocados en bloques de parafina. Todas las laminillas se tificaron con hematoxilina y eosina y revisados por dos patólogos. Resultados: Nosotros encontramos que las complicaciones infecciosas son las más frecuentes (88%) en pacientes post-trasplantados. Las bacterias se presentaron en 76% de los casos, *Candida* sp en 29%, *Aspergillus* en 41%, Herpes simple y citomegalovirus en 17%. La frecuencia de infecciones múltiples fué del 64% de los casos. En nuestro estudio, las infecciones bacterianas se localizaron con mayor frecuencia en el pulmón y en la laringe en el 64%, *Candida* y *Aspergillus* se encontró en el sistema cardiovascular en el 41% de los casos y Herpes virus se encontró en el aparato digestivo en el 66% de los casos. La cistitis hemorrágica secundaria a agentes quimioterapéuticos se encontró en el 58% de los casos y la displasia de epitelios de revestimiento se encontró en el 47% de los casos. La enfermedad injerto contra huésped se presentó en el 29% de los casos estudiados, con alteraciones histológicas en hígado y en piel. Comprender estas complicaciones ayudará a mejorar los resultados terapéuticos de pacientes con trasplante de médula ósea.

**Palabras clave:** Enfermedad injerto contra huésped, trasplante de médula ósea.

**Summary:** The bone marrow transplantation is a mode of therapy used for selected patients with lymphohematopoietic malignancies, bone marrow failure, and certain immune deficiency states. The successful management of these patients with transplant depends largely on the recognition and treatment of the various pathologic conditions which may occur as complications of this procedure. In order to study the secondary complications we performed a retrospective, observational analysis of 17 autopsy cases from patients who received allogeneic marrow transplants. All patients received allogeneic marrow from a sibling or twins determined to be HLA-identical by study of the family with serologic typing and mixed leukocyte culture. The chemotherapy given to the patients before referral for marrow transplantation is according to the protocol at the referring institution. Remission status and diagnosis was confirmed by marrow examination, previously. All tissue sections were fixed in formalin and embedded in paraffin. Hematoxylin-eosin stained sections from all cases were reviewed. All slides were reviewed by two pathologists. Results: We found, in a review of 17 autopsy, that the infectious complications were the most frequent (88%) in allogeneic bone marrow recipients. The presence of bacterial infections is 76%, Candida sp is 29%, Aspergillus is 41%, Herpes simple and cytomegalovirus is 17%. The incidence of multiple infections are 64%. In our study, bacterial disease was located to the lung and larynx in 64% of cases, Candida and Aspergillus was located to the cardiovascular system in 41% and Herpes virus was located to the tract gastrointestinal in 66% of cases. Chemotherapeutic agents may produce hemorrhagic cystitis in 58% of cases and dysplasia in 47% of cases. The acute graft-versus-host disease was found in 29% of cases and it was located to the skin and the liver. Improvement in results of bone marrow transplantation can be anticipated understanding these complications.

**Key words:** graft-versus-host disease, bone marrow transplantation.

## I N T R O D U C C I O N

A principios de 1950, se demostró que las infusiones de médula ósea eran capaces de salvar la vida de ratones expuestos a dosis supraletales de radiación corporal total. Estudios subsecuentes establecieron que ésta protección se debió a la repoblación de la médula ósea y de órganos linfoides receptores por células donadoras, induciendo la posibilidad de reemplazar médulas óseas enfermas o inadecuadas ó tejido linfoide en el hombre.

A finales de la decada de los cincuentas, se intentaron trasplantes de médula ósea, pero los resultados fueron pobres. Las fallas estuvieron relacionadas a la Enfermedad injerto contra huesped fatal y porque los trasplantes de médula ósea se intentaron en pacientes en quienes su enfermedad era terminal.

Durante la decada de los sesentas, fueron realizados numerosos estudios en una variedad de animales con el proposito de mejorar los resultados clínicos. Estudios en roedores establecieron los principios inmunológicos que involucran al trasplante de médula ósea, especialmente la necesidad de una adecuada inmunosupresión y la importancia del complejo mayor de histocompatibilidad.

Rápidos progresos se lograron al definir el complejo mayor de histocompatibilidad en el hombre, por técnicas celulares y serológicas. Los cuidados para pacientes con pancitopenia también avanzaron dramaticamente con el desarrollo de antibióticos efectivos para Estafilococos y Pseudomonas (1). Los trasplantes alogénicos fueron aplicados exitosamente, primero para el tratamiento curativo de enfermedades congénitas y adquiridas de los sistemas linfoides y hematopoyéticos entre 1968 y 1970. (2) (3).

Hasta 1978, los trasplantes de médula ósea fueron considerados el tratamiento de elección para la inmunodeficiencia combinada severa (4) y fué aplicada a pacientes con enfermedades como la leucemia y anemia aplásica, después de que otros métodos habían fallado.

En 1979, Thomas y col. (6), demostraron una mejoría dramática en los resultados de trasplante de médula ósea para la leucemia mieloblástica aguda, cuando se realizó en el curso temprano de la enfermedad, esto es, durante la primera remisión.

Al mismo tiempo, Camitta y col. (7) en 1979, demostraron que el trasplante de médula ósea, más que la convencional terapia androgénica, fue el tratamiento de elección para pacientes con anemia aplásica severa. Desde ese tiempo, la experiencia en trasplantes de médula ósea, en varios centros hospitalarios se ha incrementado exponencialmente y nuevos centros de trasplante de médula ósea se han establecido.

Durante las dos pasadas décadas, los intentos por tratar ciertas enfermedades incurables crearon una "nueva patología". El mejor ejemplo es la Patología del Trasplante de Médula Ósea, una forma de terapia experimental usada en pacientes con fallas medulares, neoplasias linfohematopoyéticas y ciertos estados de deficiencia inmune.

El manejo exitoso de estos pacientes depende enormemente del reconocimiento y del tratamiento de varias condiciones patológicas, las cuales pueden ocurrir como complicación de este procedimiento.

Frecuentemente, estas complicaciones se presentan como cuadros clínicos complejos, representando un verdadero reto para el patólogo, identificar el estado mórbido responsable por medio de cortes histológicos.

Uno de los ejemplos más característicos, es el derivado del conocimiento del antígeno HLA, determinado genéticamente, el cual posee una doble barrera para el éxito del trasplante de médula ósea. Primera, un trasplante de médula ósea, como cualquier otro órgano transplantado, contiene antígenos de histocompatibilidad, los cuales pueden estimular una reacción de rechazo. Segunda, las células medulares transplantadas, no como las de otros órganos transplantados son inmunológicamente competentes y así capaces de reaccionar contra antígenos de histocompatibilidad, produciendo un síndrome de signos y síntomas conocidos como Enfermedad Injerto contra Huésped. Se deriva del ataque directo de linfocitos T del donador contra ciertos órganos blanco. El síndrome ha sido separado en

el hombre en dos formas: 1) Enfermedad injerto contra huésped (EICH) agudo y 2) EICH crónico, su distinción puede ser parcialmente arbitraria y posee además criterios bien definidos, inmunológicos e histológicos para diferenciarlos. En éstos - periodos, puede existir dificultad en el diagnóstico diferencial con la toxicidad a quimioterapia y a radioterapia ya -- que las reacciones a éstos, pueden simular EICH. Patogenéticamente la EICH ha sido dividida en dos etapas: Etapa aferente que involucra el reconocimiento de las histocompatibilidades mayor y menor presumiblemente de los linfocitos T del donador ya descritas. Y la segunda etapa o Eferente, que consiste en el ataque hacia algunas células epiteliales, conductos biliares intrahepáticos e intestino.

Las complicaciones pulmonares se presentan en 30-60% de los - pacientes que reciben transplante de médula ósea autólogo ó - alogénico. El amplio espectro de lesión en el parénquima pulmonar es multifactorial y es como consecuencia de quimioterapia y radioterapia pretransplante, infección (7) (8), pancitopenia y EICH (10) (11).

El daño inmunológico atribuido a EICH incluye: pneumonitis - intersticial, bronquitis linfocítica, enfermedad veno-oclusiva y daño alveolar difuso. (10). Así, las complicaciones pulmonares son una causa de morbilidad y mortalidad que limitan el éxito de éste tratamiento. (11).

Así como el pulmón, la enfermedad hepática es otra complicación común y potencialmente letal en transplante de médula - ósea, las causas frecuentes son la quimio y radioterapia y la EICH, enfermedad veno-oclusiva, pero el daño por fármacos e infecciones, continúan siendo las más importantes. (1).

Las manifestaciones cutáneas típicamente ocurren de 10-20 - días posteriores al transplante y se presentan clínicamente como lesiones maculares, atribuidas a EICH agudo, y ocurren en un 50% de los pacientes post-transplante de médula ósea. - (12) (13) (14).

Múltiples órganos de la economía pueden ser afectados, por - fármacos, infecciones, EICH, incluyendo riñón, vejiga, tracto gastrointestinal, sistema nervioso central y el aparato cardiovascular (1).



El páncreas, raramente es lesionado en una EICH aguda (1). Aproximadamente el 10% de las autopsias muestran una pancreatitis intersticial (1), mientras que la metaplasia epidermoide se demuestra en 23 de 51 autopsias estudiadas por Washington y col. (16).

Los hallazgos morfológicos en médula ósea de pacientes que han experimentado trasplante de médula ósea, describen una proliferación histiocítica difusa. Otros hallazgos incluyen atrofia grasa o plasmocitosis (17) (18); éstos hallazgos se observan en 2.4% de los pacientes transplantados, y su pronóstico es pobre. (14)

Mención especial merecen las complicaciones por infecciones secundarias al trasplante de médula ósea (20) (21) (22), ya que pueden ocurrir en 3 períodos de tiempo: 1) Período Granulocitopénico temprano (día 0-30), ó previo al trasplante (régimen de acondicionamiento) donde predominan las bacterias (E. coli, Klebsiella, Pseudomona aeruginosa coagulasa negativo, Estafilococo y Corinebacterium) (20), hongos (Candida y Aspergillus) y virus de Herpes simple, ó el período Granulocitopénico temprano, después del trasplante, en donde además de las previamente mencionadas podemos encontrar citomegalovirus adenovirus, rotavirus, coxsackievirus y Pneumocistis carinii. 2) El período de recuperación (30-100 días) donde predominan los virus y los protozoarios y 3) Período tardío (después de 100 días) cuando es más frecuente varicella zoster, cocos gram (+) y pneumocistis carinii, éstas dos últimas en asociación con EICH.

Otra complicación que sufren éstos pacientes es el riesgo de desarrollar neoplasias secundarias al tratamiento recibido antes y durante el trasplante y son linfomas No Hodgkin, leucemias, tumores sólidos no hematopoyéticos (glioblastomas, melanomas), carcinoma epidermoide, etc. La frecuencia es de 6.7 veces más que en la población global. (19).

## M A T E R I A L Y M E T O D O S

Es un estudio retrospectivo, observacional, de cohorte, realizado en el Hospital de Especialidades, Centro Médico La Raza, IMSS, localizado en la Ciudad de México.

Los casos fueron seleccionados de autopsias de pacientes mexicanos, todos derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, que fallecieron en el hospital, posterior a el transplante de médula ósea.

En un período de tiempo comprendido de 1990 a 1996, se efectuaron 132 trasplantes de médula ósea, de los cuales 95 fueron alogénicos, 36 autólogos y uno fué singénico. Solamente se realizaron 17 autopsias post-trasplante de médula ósea, motivo de nuestro estudio.

Toda la información clínica se obtuvo de los expedientes clínicos localizados en el Departamento de Hematología y del Servicio de Anatomía Patológica, ambos de éste hospital.

Todos los pacientes tenían diagnóstico clínico e histopatológico, previo al transplante de médula ósea.

El estado de la enfermedad al tiempo del transplante fué de la siguiente forma: Primera remisión completa o fase crónica; segunda remisión, en tercera remisión y en actividad.

Todos los pacientes recibieron un régimen de acondicionamiento de acuerdo a los protocolos vigentes según el tipo de transplante.

En transplante alogénico recibieron el régimen de Bucy-2 (Bussulfan 1 mg/kg/dosis, cada 6 horas por 16 dosis vía oral, los días -8,-7,-6, y -5 con ciclofosfamida 60 mg/kg/dosis cada 24 horas los días -4,-3, en relación al día del transplante). O solamente ciclofosfamida en las mismas dosis.

Para el transplante autólogo de médula ósea ó de células taílo de sangre periférica el régimen BEAC (Bcnu-dacarbazina a 450 mg/kg como dosis única el primer día del ciclo + ciclofosfamida a 35 mg/kg/dosis cada 24 horas, los días 2,3,4, y 5 de el ciclo + arabinosido de citocina a 150 mg/m cada 12 horas a infusión de 4 horas, los días 2,3,4 y 5 del ciclo + etopósido VP-26 a 150 mg/m, cada 12 horas a infusión de 4 horas los días 2,3,4 y 5 del ciclo.

Por convención el día de la infusión de las células hematopoyéticas se denominó "Día 0".

Todos los pacientes recibieron terapia inmunosupresora.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- \* Se incluyeron 17 autopsias de pacientes post-transplantados de médula ósea alogénico.
  - \* Todas las autopsias fueron estudiadas con cortes histológicos de rutina teñidos con hematoxilina y eosina.
  - \* Todos los estudios fueron revisados por un mismo patólogo y un mismo residente.
  - \* Cuando fué necesario se efectuaron tinciones especiales: Grocott, PAS, Zhiel Neelsen, Perls, reticulo, Masson y Hall.
- No se excluyó ningún estudio de todas las autopsias revisadas

## RESULTADOS

De las 17 autopsias estudiadas, 8 casos (47%) de ellas fueron mujeres y 9 casos (53%) fueron varones. La edad promedio de -- nuestros pacientes post-transplantados de médula ósea fué de -- 25 años (19-39 años), mientras que el promedio de sobrevivida pa -- ra ellos fué de 79 días (6-360 días). Es importante señalar -- que el 50% de nuestros casos tenía menos de 25 días de sobrevi -- da. El diagnóstico, HL-A y el estado de la enfermedad se mues -- tran en la tabla 1.

Algunas alteraciones neuropatológicas fueron inespecíficas e -- incluyen edema cerebral agudo, atrofia cortical en diferentes -- sitios, hemorragias múltiples, infartos hemorrágicos, todas és -- tas encontradas en el 23% de los casos.

La encefalopatía hipóxica aguda y subaguda se encontró en el - 29% de los cerebros estudiados y sólo dos pacientes presenta -- ron hemorragias antiguas con atrofia perivascular (11%).

Otro grupo de alteraciones neuropatológicas lo constituyeron - las infecciones. Nosotros encontramos 5 casos (29%) de neuroin -- fección, dos de ellos producidos por Candida, en dos casos en -- contramos trombos bacterianas y en un caso se encontró citome -- galovirus coexistente con mucormicosis en el bulbo olfatorio - derecho.

El 64% de las autopsias estudiadas (11 casos) presentaron neu -- monía de focos múltiples. De éstos 11 casos, 6 de ellos (54%) -- presentaron más de dos agentes infecciosos, coexistiendo siem -- pre con Aspergillus.

En pulmón, el Aspergillus se encontró en 7 casos (41%), Candi -- da sp en 5 casos al igual que las colonias bacterianas (29%), - y el citomegalovirus se encontró en dos casos (11%).

En diez casos se encontraron tromboembolias e infartos pulmona -- res (58%), 9 de ellos de origen micótico (90%).

Los dos pacientes con citomegalovirus pulmonar fueron los úni -- cos pacientes que presentaron neumonía intersticial. De ésta -- manera, el 100% de las neumonías intersticiales de nuestro es -- tudio están asociadas a citomegalovirus.

El corazón estuvo afectado en 13 casos (76%) de las autopsias estudiadas. Nueve (52%) casos presentaron hipertrofia -- miocárdica focal de diferentes grados de severidad en alguna de sus cavidades.

Siete casos (41%) presentaron hipoxia miocárdica predominante mente auricular, seis de estos siete casos (85%) presentaron hipertrofia miocárdica.

Otras alteraciones, como la dilatación de cavidades, el edema y la fibrosis intersticial se encontraron en solamente en 11% de los casos.

El corazón también fué sitio de infección, como se demuestra - en los dos casos de nuestro estudio que presentaron miocardi-- tis y endocarditis bacteriana y micótica (Candida sp y Aspergi llus).

En cavidad oral encontramos en lengua, 6 casos (35%) hiperplasia epitelial ortoparaqueratósica de las papilas filiformes.

En el tubo digestivo se encuentran dos tipos de alteraciones - histopatológicas: la hipoxia muscular y las complicaciones infecciosas.

La hipoxia muscular se encontró en 13 casos (76%) de las 17 autopsias estudiadas, siendo el colon y el intestino delgado los órganos que estuvieron afectados con mayor frecuencia, seguidos del estomago en el 52% de los casos y del esofago en el - 29% de los casos. Tabla 2.

De las 17 autopsias, 9 (52%) presentaron complicaciones infecciosas en el tubo digestivo. De esos 9 casos, 6 pacientes presentaron infección por algún microorganismo de la familia del Herpes virus (3 casos con citomegalovirus y 3 con herpes simple) y los otros 3 casos mostraron colonias bacterianas (33%). El citomegalovirus del tubo digestivo se localizó en intestino delgado y en colon, mientras que el herpes simple se localizó en esofago y estomago.

Las alteraciones histopatológicas encontradas en el hígado incluyen: 3 casos de infección (bacterias, Candida, Aspergillus y citomegalovirus).

La hemosiderosis hepática se presentó en 11 casos (64%) de las

17 autopsias revisadas. La colestasia se presentó en 5 casos - (29%). Sólo 4 pacientes presentaron hemosiderosis y colestasis al mismo tiempo (23%).

La enfermedad injerto contra huesped se presentó en sólo 4 casos en su forma aguda en el hígado (23%). Todos los pacientes con EICH agudo hepático tuvieron manifestaciones histológicas de EICH aguda en piel, así como manifestaciones clínicas como lo son la descamación generalizada y alopecia parcial. Sólo uno de éstos 5 casos con EICH agudo hepático mostró cambios histológicos de enfermedad veno-oclusiva hepática incipiente, el parénquima hepático de éste mismo paciente tenía además hemosiderosis.

De los 17 páncreas revisados en las autopsias de nuestro estudio, sólo 11 casos (64%) presentaron alteraciones, ya sea únicas o múltiples.

La dilatación de los acinos se presentó en 7 ocasiones (41%). La atrofia de los acinos en 6 casos (35%). La metaplasia epidermoide se presentó en 3 páncreas (17%), al igual que la displasia del epitelio de los conductos y la hemosiderosis pancreática. Dos casos mostraron ectasia, edema intersticial y - nidos de linfocitos de forma focal. La proliferación de conductillos se presentó en 1 caso, y otro páncreas presentó hiperplasia del epitelio de los conductos pancreáticos.

En los riñones, se encontró que sólo 8 pacientes (47%) presentaron nefrosis colemica. Seis casos de las 17 autopsias mostraron microorganismos como colonias bacterianas, Candida sp y Aspergillus (35%).

Los cambios más significativos en la vejiga urinaria fueron 10 casos (58%) con cistitis hemorrágica, 3 casos (17%) con hipoxia muscular de diferentes grados de severidad y sólo 1 caso con displasia moderada del urotelio.

La atrofia testicular y la azoospermia se presentó en 6 casos (66%) de los 9 varones incluidos en este estudio.

El citomegalovirus, bacterias y Candida sp infectaron la glándula tiroides y las suprarrenales en 3 pacientes.

La depresión linfoide esplenica se presentó en 15 casos (88%) y en los dos pacientes restante los folículos estaban ausentes (11%).

La hemosiderosis esplenica se encontró en 14 casos (82%). Esos mismos pacientes con depresión linfoide del bazo presentaron depresión linfoide en el ganglio linfático, uno más presentó ausencia de folículos linfoides y el paciente restante presentó infiltración leucémica. La infiltración leucémica en ganglio linfático se presentó en un paciente que mostró recurrencia de la enfermedad.

En tres casos se observó una médula ósea normocelular (17%), la médula ósea hipocelular se encontró en otros 3 casos y 9 casos presentaron aplasia medular (52%). Una médula ósea de nuestro estudio presentó una celularidad del 80% con hiperplasia mielóide y eritroide y megas atípicos. La médula ósea del paciente restante presentó leucemia monocítica aguda M-5. El paciente que presentó hiperplasia medular de la serie mielóide y eritroide, presentó colonias bacterianas en laringe y en bazo.

La recurrencia de la enfermedad se presentó en 1 caso (5.8%) Fué una mujer con diagnóstico de leucemia monocítica aguda - M-5, encontrando tumor mielóide en lobulo medio de pulmón - derecho, miocardio derecho e izquierdo., en estomago, intestino delgado, colon, higado, pancreas, riñones, en ganglio linfático, en ovario, utero y salpinges.

La ictericia se encontró en 41% (7 casos) de las autopsias -- incluidas en este estudio.

En la piel se observaron cambios histopatológicos correspondientes a EICH agudo cutáneo en 5 casos (29%), dos fueron grado I, dos casos con grado III y 1 caso con grado IV. Cuatro de estos casos también presentaron EICH agudo en higado, como ya fué comentado.

En general, la displasia epitelial se encontró en 8 casos que corresponden al 47% de los casos estudiados. Sólo dos de éstos 8 casos presentaron displasia en dos órganos al mismo tiempo. Los órganos afectados fueron en orden decreciente: 1) el pancreas en 3 casos; 2) la tráquea en 2 casos; 3) la laringe

en 2 casos; 4) el epitelio bronquial en 1 caso; 5) el esofago en 1 caso y 6) el urotelio vesical en 1 caso.

En terminos generales, las infecciones fueron las complicaciones mas frecuentes, encontradas en 15 casos (88%) de las 17 autopsias de pacientes post-transplantados de médula ósea, incluidas en éste estudio.

De éstos 15 casos, en 4 de ellos se observó un sólo tipo de microorganismo, los 11 casos restantes (64%) presentaron dos ó mas agentes infecciosos.

El Órgano que con mayor frecuencia apareció infectado fué el pulmón con 11 casos (64%), la laringe ocupa el segundo lugar con 7 casos (41%), el riñon y el esofago con 6 casos cada uno (35%), el sistema nervioso central y el intestino delgado con 5 casos cada uno (29%) y el colon con 4 casos (23%).

El agente infeccioso más frecuentemente encontrado en nuestro estudi fueron las bacterias en un 76% (13 casos). El aspergillus se presentó en el 41% (7 casos), la Candida sp en el 29% (5 casos). El Herpes simple se presentó en el 17% (3 casos) y el citomegalovirus se observó también en 3 casos. Sólo un paciente presentó mucormicosis en la cavidad oral y en el bulbo olfatorio derecho. Tabla 3.

Las bacterias se localizaron más frecuentemente en pulmón y en laringe. El aspergillus en el aparato cardiopulmonar y la familia del Herpes virus (citomegalovirus y Herpes simple) en el tubo digestivo.

Para terminar, la hemossiderosis se presentó en 15 casos - - (88%), y siempre en dos órganos o más.

En el bazo la hemossiderosis se presentó en 14 casos (82%), el hígado estuvo involucrado en 11 ocasiones (64%), el pancreas y el pulmón en 3 casos (17%) y en el riñon en 1 caso. Tabla 4.



## D I S C U S I O N

Las complicaciones de los pacientes post-transplantados de médula ósea se dividen en cuatro grupos generales:

1. Alteraciones resultantes del uso de quimio y radioterapia como preparación de los pacientes al trasplante.
2. Enfermedad injerto contra huesped (EICH).
3. Infecciones que se desarrollan como resultado de un estado inmunológico incompetente, o en combinación con EICH.
4. Recurrencia de la enfermedad.

### COMPLICACIONES POR RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA

Dentro de las primeras dos semanas del régimen de acondicionamiento, los pacientes desarrollan mucositis, que involucra oro faringe y/o esofago.

Las infecciones virales por Herpes simple son comunes en éste período y vez se diseminan.

También el tratamiento inmunosupresor post-trasplante con metotrexate exacerba la mucositis oral.

La enfermedad veno-oclusiva intrahepática ocurre aproximadamente en el 5% de los pacientes post-transplantados estando relacionada a efectos tóxicos de las altas dosis de quimio y radioterapia.

La pneumonitis tóxica relacionada a regimenes de acondicionamiento también puede ocurrir, y puede ser imposible de distinguir de la pneumonitis causada por citomegalovirus u otras infecciones.

La toxicidad a la vejiga debido a altas dosis de ciclofosfámido en un problema muy común. La cistitis hemorrágica puede desarrollarse en forma aguda o tardíamente en meses. (22).

En nuestro estudio, la cistitis hemorrágica se presentó en el 58% de las 17 autopsias revisadas.

Las complicaciones pulmonares contribuyen significativamente a la morbilidad y mortalidad después del trasplante de médula

Ósea. La neumonitis intersticial ya sea viral o idiopática son un problema ya conocido. Más recientemente se han descrito cambios obstructivos y restrictivos después del trasplante de médula ósea asociados a quimio y radioterapia. Los pacientes con neumonitis intersticial previa tuvieron cambios restrictivos - más importantes que aquellos sin neumonitis intersticial. Estos cambios se mejoraron o se normalizaron en muchos pacientes dentro de los 3-4 años posteriores al trasplante. Los cambios obstructivos por otro lado, llegan a ser prominentes con el paso del tiempo. (23).

Las antraciclinas como la Doxorubicina y la Daunorubicina producen cambios en el miocardio que se clasifican como subagudos o crónicos. Los cambios subagudos se encuentran dentro de las primeras 24 horas, incluyen hipereosinofilia de los miocitos, acumulación de material hialino, bandas de contracción, y granulos citoplasmicos, hay un infiltrado inflamatorio de polimorfocitos alrededor de los miocitos. Los cambios crónicos - pueden ser los mismos que se observan en cualquier otra cardiomiopatía, es decir, pérdida de los elementos contráctiles de los miocitos. Inicialmente hay vacuolación en la cual se distiende el reticulo sarcoplásmico y posteriormente hay pérdida de las miofibrillas. Los cambios se observan mejor en estados tempranos usando microscopía electrónica. (24).

Nosotros observamos vacuolación de las miofibrillas cardiacas en diferentes grados de severidad, en el 41% de los casos estudiados.

Varias complicaciones neurológicas en pacientes post-trasplantes son observadas:mielitis, leucoencefalopatía y cambios de la personalidad. La leucoencefalopatía puede ocurrir en días - hasta meses posterior al trasplante (23).

La disfunción gonadal fué demostrada en pacientes que han recibido titulos como 0.2 Gy causando daño epitelial germinal, - produciendo niveles incrementados de hormona foliculoestimulante y disminución de la cuenta de espermatozoides. Cuarenta y

uno pacientes estudiados en la Universidad de Minnesota, transplantados de médula ósea en edades postpuberales desarrollaron falla gonadal primaria y azoospermia. Sólo dos de ellos recuperaron su espermatogenesis 6 años después del trasplante de médula ósea (23).

Seis de los 9 pacientes varones post-transplantados de médula ósea de nuestro estudio (66%) mostraron atrofia testicular y azoospermia.

En cuanto a las neoplasias secundarias, witherspoon y col. en 1994, estudiaron 2246 pacientes con trasplante de médula ósea y descubrieron que solamente 35 pacientes desarrollaron alguna neoplasia secundaria en un periodo de 1.5 meses y 13.9 años posterior al trasplante de médula ósea. De los 35 pacientes, 16 desarrollaron alguna enfermedad linfoproliferativa, 6 leucemia y 13 desarrollaron tumores sólidos (19).

**CAMBIOS PATOLOGICOS:** La necrosis celular involucra tejido linfohematopoyetico, epitelio transicional, musculo liso del tracto urinario y musculo cardiaco. Espermatozoides y ovocitos también son destruidos. Las arterias y los capilares mostraron una vasculitis tóxica no inflamatoria, esos cambios vasculares son responsables de hemorragias focales, deposito de fibrina y edema, mejor vistos en la vejiga urinaria y en el corazón. La atipia epitelial ocurrió principalmente en la vejiga y en orden decreciente en esofago, intestino y bronquios. (25).

#### **ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUESPED**

La enfermedad injerto contra huesped (EICH) se puede dividir en aguda y crónica. La enfermedad aguda ocurre de 20-100 días posterior al trasplante de médula ósea y la enfermedad crónica de 6 a 12 meses (>100 días).

La EICH aguda moderada a severa ocurre de 30-60% de los trasplantes alogénicos y es fatal en un 50% de los pacientes afectados. Nuestros 5 casos (29%) de EICH agudo tenían manifestaciones clínicas, como alopecia parcial y descamación generalizada de la piel, 4 de ellos presentaron EICH agudo hepático.

Los pacientes afectados con EICH tienen un grado de inmunodeficiencia más grande que los pacientes no afectados y las fatalidades son debidas usualmente a infecciones oportunistas más - que a las propias manifestaciones de la EICH (22). En tres de nuestros pacientes con EICH agudo encontramos citomegalovirus en multiples organos.

La enfermedad crónica es una enfermedad multisistémica que involucra piel, mucosa oral, tracto gastrointestinal, hígado, su perficies serosas, etc (22). La frecuencia de EICH se incrementa con la edad del paciente, de 10% en niños menores de 10 años hasta un 70% en adultos mayores de 40 años (22).

La EICH aguda en piel tiene una apariencia macroscópica variable. Las primeras manifestaciones son prurito, y una erupción maculopapular eritematosa, localizada en tronco, palmas y cara en pocos días ésta erupción se vuelve confluyente, la piel se seca y se descama (1).

El patrón histológico de EICH aguda es una dermatitis de interfase con una reacción liquenoide, que involucra inicialmente - la epidermis, las unidades pilosebáceas y las venulas de la - dermis superficial.

La clasificación de Lerner (26) intenta graduar la severidad - de la EICH:

GRADO I: Hay vacuolación de las células basales de la epider-- mis acompañado de un infiltrado leve mononuclear alrededor de las venulas superficiales y/o en la epidermis. Ocasionalmente, podemos encontrar eosinófilos en el espacio perivasculare.

GRADO II: Los cambios del grado I son más acentuados, se agregan datos de muerte celular en la capa basal o suprabasal de la epidermis. Esas células muertas tienen un citoplasma contraído, profundamente eosinófilo con un núcleo picnótico, referido como "células momificadas", "células disqueratóticas" ó "cuerpos apoptóticos"

GRADO III: Requiere regiones confluyentes de necrosis, es decir, un daño más grande en la capa basal, produciendo una vesícula ó ampolla.

GRADO IV: Requiere la total denudación de la epidermis, produciendo un cuadro que recuerda la necrolisis epidérmica tóxica. Bajo la influencia de agentes inmunosupresores las lesiones - tienden a ser menos inflamatorias , tienen sólo aislados cuerpos eosinófilos.

Los cambios residuales en los casos resueltos de EICH incluyen hiperqueratosis, hiperpigmentación, daño papilar, incontinencia de melanina, atrofia epidérmica sin cuerpos eosinofílicos - epidérmicos (1).

Desafortunadamente el diagnóstico histológico de EICH se incrementa demasiado en las primeras tres semanas posterior al ---- trasplante de médula ósea, debido a la dificultad de separar los efectos combinados de la quimioterapia, radioterapia, infección y EICH en este periodo (1).

Esto que, el patrón de reacción de EICH, particularmente en el grado I no es patognómico, debiendo considerar otras entidades similares en el diagnóstico diferencial (1) (27). Ya en -- 1977, sales y col. recomendaban tomar biopsias de piel seriadas combinadas con los datos clínicos disponibles para realizar el diagnóstico de EICH aguda (27)

Si los cambios en las biopsias seriadas persisten o se agravan y el grado II está presente, el diagnóstico de EICH será - confirmado. (1).

Thomas y Brauer en un estudio doble ciego, retrospectivo de 38 biopsias de piel, de pacientes que habían recibido ya sea - - trasplante de médula ósea o quimioterapia intensiva para cualquier tipo de neoplasia maligna, observaron que las erupciones cutáneas por EICH y la erupción linfocítica descrita por ellos eran incapaces de ser distinguidas hasta en un 31% y que el 40% de los especímenes son erupción linfocítica tenían un número importante de queratinocitos disqueratósicos, conduciendo a -- una falsa interpretación del grado II de EICH (13) y concluyen al igual que Sales y col., que los queratinocitos disqueratósicos no son específicos de EICH (13).

Muchos fármacos producen reacciones cutáneas asociadas con una dermatitis de interfase no específica produciendo un edema perivascular con un infiltrado de células mononucleares en la -- dermis papilar y reticular que imita el grado I de EICH (1). Muchas infecciones cutáneas bacterianas o micóticas producen -- manifestaciones cutáneas posiblemente por efecto de las endotoxinas que imitan la EICH (1).

Hay que tomar en cuenta que el Herpes simple oral afecta al -- 40% de los transplantados de médula ósea y que las lesiones -- herpéticas típicamente forma vesículas ó úlceras (1) que pueden ser confundidas con grado III ó IV de EICH. (1).

Aproximadamente del 30 al 50% de los pacientes post-transplantados de médula ósea desarrollan EICH aguda intestinal. Algunos pacientes tienen solamente náuseas, otros sólo diarrea acuosa, y otros tendrán denudación total de la mucosa con una diarrea semejante a la colérica y sangrado (1).

Los cambios histológicos de EICH en estados avanzados es la denudación total de la mucosa (1).

Las biopsias rectales se correlacionan bien con el daño en ciego e intestino delgado de EICH y es útil en el diagnóstico de EICH después de 20 días post-transplante en pacientes con diarrea inexplicable, dolor abdominal o náuseas (1). Antes de 20 días post-transplante la arquitectura de las vellosidades presenta anomalías moderadas, atipia nuclear y pocas mitosis, todos éstos cambios son atribuidos a los regímenes de acondicionamiento pre-transplante (1). También Epstein y col. estudiaron a 13 pacientes tomando biopsias en los días 7, 10 y -- después del día 20 del transplante de médula ósea y concluyen -- que la biopsia rectal es una manera adecuada de detectar EICH intestinal aguda si ésta es hecha después de la resolución de los efectos de la radioterapia o quimioterapia (28).

El sistema de graduación para el daño de la mucosa intestinal de EICH aguda es:

GRADO I: Necrosis individual de las células de la cripta,

GRADO II: Abscesos cripticos, criptas aplanadas, con o sin de-

generación de las células.

GRADO III: Denudación de una cripta en la biopsia.

GRADO IV: Denudación total del epitelio.

Sale y col. simplifican estos criterios como: Una categoría - "Diagnóstica" (grado I), Categorías "Compatibles" (grados II--IV). (1). Hay que tomar en cuenta que algunos pacientes tienen denudación total de la mucosa intestinal por un efecto tóxico ó viral. (1). El hallazgo más común es que exista una EICH-- complicada con una superinfección debido a la inmunodeficiencia profunda (1).

El Dr Yousem de la Universidad de Pittsburgh, estudió los cambios histológicos de 17 biopsias pulmonares de pacientes -- post-transplantados de médula ósea con EICH, clasificando los hallazgos morfológicos en cuatro categorías: Daño alveolar difuso, bronquitis linfocítica/neumonitis intersticial con bronquiolitis, Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada y Bronquiolitis obliterante cicatrizal. (10) (11).

Para Sales y col. el criterio para el diagnóstico de neumonía intersticial es la presencia de la misma sin evidencia histológica o de cultivo de bacterias, hongos, virus o protozoarios - (1).

#### COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Se pueden dividir en bacterianas, micóticas, virales y por parásitos.

A) BACTERIAS. En estudios retrospectivos, Wiston y Clift (1) - demostraron en 112 pacientes post-transplantados de médula ósea, que las infecciones bacterianas ocurrieron más frecuentemente dentro de los primeros tres meses post-transplante, presentándose en el 53% de sus pacientes. La gran mayoría fueron septicemias por microorganismos gram (-) como E coli, Pseudomonas y Klebsiella (1). Como en el estudio de Winston, las bacterias también fueron los agentes causantes de infección más frecuentes (76%) en nuestros casos.

Estos datos concuerdan con lo reportado por Losso y col. quienes analizaron 255 pacientes con neumonía bacteriana siendo

los más frecuentes *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter lwoffi* y *Enterobacter cloacae* (8).

La localización más frecuente de las infecciones bacterianas fueron la sangre, el pulmón y la piel (1). En nuestros casos las infecciones bacterianas fueron más frecuentes en pulmón y laringe (64%).

También se ha observado que hay una estrecha asociación entre la neumonía bacteriana y la EICH (p 0.02).

Después de tres meses las bacterias más frecuentes fueron los cocos gram (+) como *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* (20).

De los 112 pacientes de Winston y Clift el 9% fallecieron a causa de la infección bacteriana (1).

B) MICOSIS. Sale y Hackman demostró que las infecciones por *Candida*, *Aspergillus* y *zygomycetos* fueron las más frecuentes. El *Aspergillus* se encontró en 7 casos (41%), mientras que *Candida sp* se encontró en 5 casos (29%) de nuestras autopsias. Martín y col. analizaron 160 autopsias de pacientes post-transplantados de médula ósea y encontraron *Candida sp* en un 30% de ellos. Las micosis profundas son más raras y suelen ocurrir en intestino delgado y cerebro.

Al tiempo de la muerte la celularidad de la médula ósea fue menor del 50% de lo normal para la edad y estuvo significativamente asociada con la micosis (p=0.001) (1).

Mientras que en nuestros casos con micosis la aplasia medular predominó (5 casos), uno presentó hipocelularidad de 10% en las tres series hematopoyéticas y en uno más la celularidad medular fue normal.

C) PARASITOS. Las infestaciones por *Pneumocystis carinii* ha sido una causa importante de neumonía en pacientes inmunosuprimidos, siendo reportados sólo 8 casos por Martín y col. de un total de 400 autopsias de pacientes post-transplantados de médula ósea. En sólo dos pacientes de los 8 casos el diagnóstico se realizó pre-mortem.



D) VIRUS. La familia de los herpes virus (citomegalovirus, - herpes simple) causan la mayoría de las infecciones virales - post-transplante de médula ósea. En 1977 la frecuencia anual en la población post-transplantada de médula ósea varió de 10 a el 58%, con un promedio de 42% (1) También en nuestros pacientes, la familia del herpes virus causan la mayoría de las infecciones virales (35%).

Las infecciones virales más serias ocurren en los primeros 120 días posteriores al transplante (20).

El síndrome clínico más frecuente y severo asociado con infección viral después del transplante de médula ósea es la neumonía intersticial. Según Winston y col. el 50-70% de las neumonías intersticiales están asociadas a citomegalovirus, el 30% restante son neumonías idiopáticas, por herpes, por adenovirus etc. (20) Mientras que en nuestro estudio sólo 2 pacientes presentaron neumonía intersticial, pero esos dos casos estuvieron asociados a citomegalovirus (100%).

Para Sale y col. la neumonía por citomegalovirus, en promedio, constituye el 40% de todas las neumonías.

También Meyer y col. revisaron en un período de 10 años un total de 525 pacientes post-transplantados de médula ósea, encontrando que el 41% de los pacientes desarrollaron neumonía. De éstas neumonías el 43% fueron por citomegalovirus y las restantes fueron idiopáticas (29).

La infección cerebral por citomegalovirus es rara, sin embargo la infección adrenal es común, y la infección al hígado y al bazo suelen ocurrir. En nuestro estudio encontramos 1 caso con citomegalovirus en ovario, el citomegalovirus también fue encontrado en el bazo, en el hígado y en suprarrenales.

Wong y Warner reportaron 20 casos de 44 estudiados con citomegalovirus detectable histológicamente en tracto gastrointestinal, concluyendo que el intestino es un sitio común de replicación viral para el citomegalovirus (30). También nosotros encontramos que el citomegalovirus y el herpes simple fueron muy comunes (66%) en el tubo digestivo.

En Seattle se ha identificado al citomegalovirus como la causa más frecuente de esofagitis post-transplante de médula ósea. Otros virus que suelen causar enfermedad son el virus de Epstein-Barr, gastroenteritis por adenovirus, rotavirus y Coxsackie, según se reportaron en el 405 de 78 pacientes post-transplantados de médula ósea en Baltimore (1).

#### RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD

La recurrencia de la leucemia después de un transplante de médula ósea exitoso sólo ha sido documentado en un pequeño número de pacientes y tal vez son experiencias anecdóticas, tal y como lo reportan el Dr Slavin y col, donde dos de sus pacientes presentaron recurrencia de su leucemia linfoblástica aguda en células linfoides donadas. En otros dos casos la recurrencia fué muy peculiar: en un paciente se desarrolló un pequeño foco aislado en el riñón, y en el otro paciente la enfermedad recurrió inicialmente en los huesos más periféricos de las extremidades (25).

En nuestro estudio sólo un paciente presentó recurrencia de su enfermedad.

#### OTROS HALLAZGOS POST-MORTEM:

El Dr Mahrman y col. estudiaron los cerebros de 109 autopsias de pacientes que fallecieron posterior a un transplante de médula ósea. Los hallazgos más comunes fueron, 29 lesiones cerebrovasculares que incluyen hematomas, necrosis hemorrágica e infartos. Las infecciones del sistema nervioso central forman el segundo grupo de lesiones, lo fueron por hongos (Candida y Aspergillus), 10 pacientes con citomegalovirus y 4 con infecciones bacterianas.

También las alteraciones neuropatológicas encontradas en nuestros cerebros estudiados, fueron inespecíficas, mientras que los microorganismos encontrados fueron Candida, citomegalovirus, bacterias y mucormicosis.

La leucoencefalopatía de varios grados de severidad fué encon-

trada en 8 pacientes, de los cuales el 50% habían recibido quimioterapia intratecal y/o radiación craneal. Los pacientes con EICH tuvieron una variedad de cambios hipoxico/isquémico, sin embargo, el 44% de los pacientes con EICH no mostraron cambios. (31).

Por otro lado, McKay y col. estudiaron la sobrecarga ferrica y la función hepática de 76 pacientes post-transplantados que sobrevivieron 1 año y encontraron que el 88% tuvieron elevación de la ferritina. La función hepática estaba alterada en todos estos pacientes, y en la mitad de ellos, esta disfunción no pudo ser explicada por hepatitis viral, enfermedad veno-oclusiva ni EICH, concluyendo los autores que la sobrecarga ferrica - puede ser un factor contribuyente a la disfunción hepática - en pacientes con un estado post-transplantado estable (32).

Nosotros encontramos hemossiderosis hepática en el 64% de nuestras autopsias, y sólo un caso de enfermedad veno-oclusiva de el hígado histologicamente. Seis de nuestros pacientes tuvieron diagnóstico clínico de enfermedad veno-oclusiva clínica, - mismos que tuvieron hemossiderosis intensa y no enfermedad veno-oclusiva, considerando con esto que la hemossiderosis contribuye ampliamente a la disfunción hepática, simulando enfermedad veno-oclusiva.

Washington y col. revisaron 51 autopsias de pacientes que habían recibido altas dosis de quimioterapia previas al trans---palnte de médula ósea y encontraron una frecuencia elevada de cambios pancreáticos, acinares y acinares relacionados a la -- quimioterapia. La metaplasia epidermoide se encontró en 45% de los casos, la metaplasia mucinosa en el 7.8%, la metaplasia pilórica en el 21.6%, la hiperplasia ductal en 9.8%, la dilatación acinar en el 78.4% y los cambios oncocíticos en el 52.9% de los casos.

Concluyendo que la metaplasia epidermoide de los conductos pancreáticos en pacientes que reciben altas dosis de quimioterapia puede ser debido a daño toxico de los conductos, mientras que la dilatación acinar fué asociada con uremia terminal. (16) La metaplasia epidermoide del epitelio de los conductos se pre

sentó en el 17% de nuestras autopsias, mientras que la dilatación de los acinos se presentó en el 41%.

Foulis y col. al estudiar 26 pacientes con EICH encontraron - cuatro casos de EICH pancreatica, siendo los hallazgos morfológicos, marcado pleomorfismo epitelial, ulceración focal y un - infiltrado linfocítico escaso, todos éstos cambios recordaron a los vistos por Slavin y col. en el epitelio biliar en EICH - hepática aguda (33).

La displasia encontrada en el epitelio de los conductos pancreaticos de nuestros casos, estuvo relacionada sólo en 1 paciente a EICH aguda.

Un hallazgo poco estudiado es la hipoxia muscular, 13 (76%) de nuestras 17 autopsias estudiadas, mostraron un predominio en - el tubo digestivo, en corazón 7 casos y en la vejiga 3 casos, - lo significativo es la afección del musculo liso intestinal, y en menor grado el miocardio.

Estos pacientes presentaron marcada anemia, hecho significativo para suponer que sea la causa, sin embargo, se requieren estudios posteriores para concluir el hallazgo.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## C O N C L U S I O N E S

El trasplante de médula ósea ha llegado a ser un procedimiento terapéutico que incrementa la sobrevida de los pacientes - con neoplasias linfomatopoyéticas, aplasias medulares y algunos estados de inmunodeficiencia. Pero éstos pacientes necesitan también mejorar su calidad de vida.

Con este estudio, nosotros mostramos y comprobamos que las infecciones ocupan el primer lugar como complicación en pacientes post-transplantados de médula ósea, seguidos de las complicaciones por quimioterapia (displasias del epitelio de revestimiento de algunos órganos y la cistitis hemorrágica), el tercer lugar lo ocupan nuestros 5 pacientes con EICH agudo y por último, cabe mencionar que aunque para algunos autores se trata de una complicación anecdótica, nosotros tuvimos un paciente con recurrencia de la enfermedad, manifestado por tumor mielóide en por lo menos 10 órganos diferentes de la economía.

Cabe recordar que nuestro estudio comprende 17 autopsias que constituyen todas las autopsias realizadas en nuestro Departamento de Anatomía Patológica en un período de 6 años, y para que nuestro estudio estadísticamente significativo se debería incrementar el número de autopsias solicitadas a nuestro Departamento de pacientes que fallecen posterior a trasplante de médula ósea, y así, incrementar el número de autopsias que podrán ser analizadas y anexadas posteriormente a nuestro estudio.

De esta manera, al conocer la principales causas de morbi y mortalidad en éstos pacientes, se podrán mejorar las medidas de prevención ya existentes y/o implementar otras nuevas, con el único propósito de mejorar la calidad de vida de los pacientes con trasplante de médula ósea.

## B I B L I O G R A F I A

1. Sale GE, Shulman HM. The pathology of bone marrow transplantation. Masson Publishing USA Inc Ed. 1984.
2. Gatti RA, Meeuwissen HJ, Allen HD y col. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. Lancet 1968; 2:1366.
3. Thomas ED, Buckner CD, Fefer RA y col. Allogeneic marrow grafting for hematologic malignancy using HL-A matched - donor-recipient sibling pairs. Blood 1971; 38:267.
4. Bortin MM, Rimm AA . The bone marrow transplantation. JAMA 1977; 238:591.
5. Thomas Ed, Buckner CD, Banaji M y col. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation and allogeneic marrow transplantation. Blood 1977; 49:511.
6. Thomas ED, Buckner CD, Clift RA y col. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. N Engl J Med 1979; 301:597.
7. Camitta BM, Thomas Ed, Nathan DG y col. A prospective -- study of androgens and bone marrow transplantation for - treatment of severe aplastic anemia. Blood 1979;53:504.
8. Lossos IS, Breuer R, Or R y col. Bacterial pneumonia in recipients of bone marrow transplantation. Transplantation 1995; 60:672-8.
9. Slavin MA, Gooley TA, Bowden RA. Prediction of cytomegalovirus pneumonia after marrow transplantation from cellular characteristics and cytomegalovirus culture of bronchoalveolar lavage fluid. Transplantation 1994; 58:915-9.
10. Yousem SA. The histological spectrum of pulmonary graft - versus- host disease in bone marrow transplant recipient. Hum Pathol 1995; 26: 668-75.
11. Schwarzer AP, Hughes JM, Trotman-Dickenson B y col. A - chronic pulmonary syndrome associated with graft -versus- host disease after allogeneic marrow transplantation. - Transplantation 1992; 54: 1002-8.

12. Norton J, Sloane JP. A prospective study of cellular and immunologic changes in skin in allogeneic bone marrow recipients. *Am J Clin Pathol* 1994; 101:597-602.
13. Bauer DJ, Hood AF, Horn TD. Histologic comparison of autologous graft -versus- host reaction and cutaneous eruption of lymphocyte recovery. *Arch Dermatol* 1993;129:855.
14. Takata M, Imai T, Hirone T. Immunoelectron microscopy of acute graft versus host disease of the skin after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Pathol* 1993; 46: 801-5.
15. Yang CC, Hurd DD, Case LD y col. Hemorrhagic cystitis - in bone marrow transplantation. *Urology* 1994; 44:322-8.
16. Washington K, Peters W, Cottfried M. Pathology of the pancreas in bone marrow transplant patients. *Hum Pathol* 1993 24:152-9.
17. Rosenthal NS, Farhi D. Failure to engraft after bone marrow transplantation: bone marrow morphologic findings. - *Am J Clin Pathol* 1994;102:821-4.
18. Dilly SA, Jagger CJ, Sloane JP. Stromal cell populations in necropsy bone marrow sections from allogeneic marrow recipients and non-transplant patients. *J Clin Pathol* - - 1993;46:611-6.
19. Witherspoon RP, Deeg HJ, Storb R. Secondary malignancies after marrow transplantation for leukemia or aplastic anemia. *Transplantation* 1994; 57:1413-8.
20. Winston DJ, Ho WG, Champlin RE y col. Infectious complications of bone marrow transplantation. *Exp Hematol* - - 1984; 12:205-15.
21. Sullivan KM, Deeg HJ, Sanders JE y col. Late complications after marrow transplantation. seminars in Hematology 1984; 21:53-63.
22. Champlin RE, Gale RP. The early complications of bone marrow transplantation. *Seminars in hematology* 1984;21:101.

23. Deeg HJ, Storb R, Thomas ED. Bone marrow transplantation A review of delayed complications. British J Haematol - 1984;57:185-208.
24. Allen A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. - Seminars in Oncology 1992; 19:529-42.
25. Slavin RE, Woodruff JM. The pathology of bone marrow transplantation. Pathol ann 1974; 9:291-344.
26. Lerner KG, Kao GF, Storb R y col. Histopathology of graft -vs- host reaction (GvHR) in human recipients of marrow from HL-A matched sibling donors. Transplant Proc - 1974;6:367-71.
27. Sale GE, Lerner KG, Barker EA y col. The skin biopsy in the diagnosis of acute graft -versus- host disease in man. Am J Pathol 1977;89:621-36.
28. Epstein RJ, McDonald GB, Sale GE y col. The diagnosis - accuracy of the rectal biopsy in acute graft -versus- host disease: A prospective study of thirteen patients. Gastroenterology 1980;78:764-71.
29. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Nonbacterial pneumonia after allogeneic marrow transplantation: A review of ten years' experience. Reviews of Infectious Diseases 1982;- 4:1119-32.
30. Apperley JF, Goldman JM. Cytomegalovirus: biology, clinical features and methods for diagnosis. Bone Marrow Transplantation 1988;3:253-64.
31. Mohrmann RL, Mahr V, Vinters HV. Neuropathologic findings after bone marrow transplantation: An autopsy study. Hum Pathol 1990; 21:630-9.
32. McKay PJ, Murphy JA, Cameron S y col. Iron Overload and liver dysfunction after allogeneic or autologous bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplantation 1996; 17:63-6.
33. Foulis AK, Farguharson MA, Sale GE. The pancreas in acute graft -versus- host disease in man. Histopathology - 1989;14:121-8.



No. CASO	SEXO	EDAD AÑOS	DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO	SOBREVIDA		REVISION
				DIAS	HLA	
1	Fem	32	Aplasia medular	6	6/6	-
2	Fem	21	Aplasia medular	8	-	-
3	Masc	21	Leucemia mieloide crónica	313	6/6	1ra
4	Masc	28	Linfoma No Hodgkin	8	5/6	2da
5	Fem	28	Leucemia monocitica aguda M-5	240	-	-
6	Masc	32	Leucemia mieloide crónica	39	4/6	1ra
7	Masc	21	LLA L-2	13	-	-
8	Masc	21	LLA L-2	17	4/6	2da
9	Masc	20	Síndrome mielodisplásico tipo II	6	6/6	-
10	Masc	21	Leucemia mieloide crónica	23	-	-
11	Masc	20	Leucemia mieloide crónica	75	6/6	1ra
12	Fem	37	Leucemia mieloide crónica	44	6/6	1ra
13	Masc	21	Leucemia mielomonocítica aguda M-4	54	6/6	2da
14	Fem	39	Leucemia de células plasmáticas	-	5/6	Refractaria
15	Fem	19	Leucemia mieloide crónica	54	5/6	1ra
16	Fem	26	Leucemia mieloblástica aguda secundaria a síndrome mielodisplásico.	17	6/6	1ra
17	Fem	19	Leucemia mieloide crónica	360	6/6	1ra

TABLA 1: DATOS CLINICOS DE LAS AUTOPSIAS ESTUDIADAS

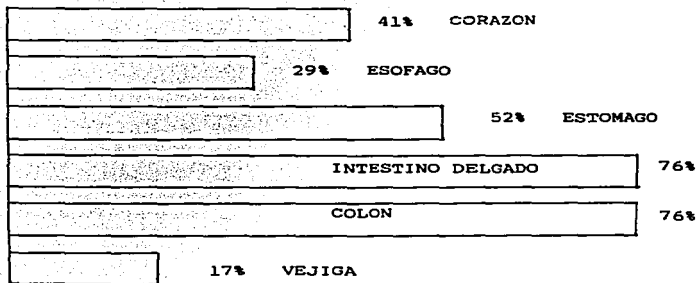


Tabla 2. Organos con hipoxia muscular

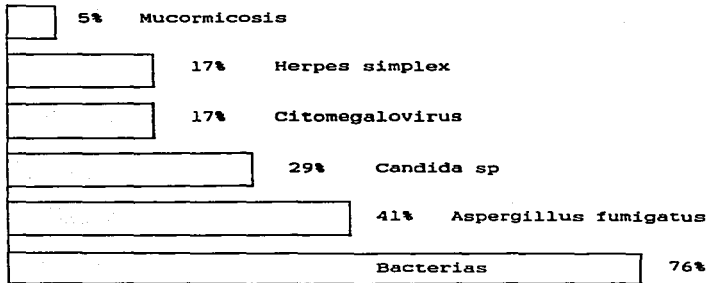


Tabla 3. Agentes infecciosos presentes en 17 casos de autopsias de pacientes posr-transplantados de médula ósea.

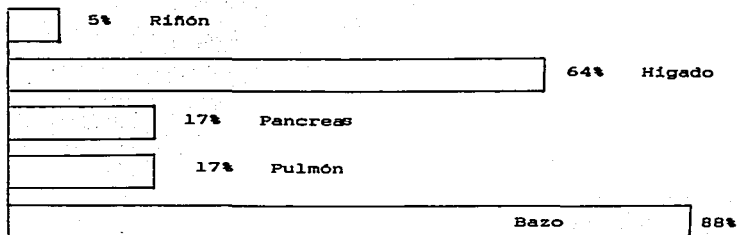


Tabla 4. Organos con hemosiderosis