



11227
1e/51

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Superiores

Hospital General de México, S. S.

**Estudio de las Manifestaciones Pulmonares
en los Pacientes con Linfomas y Leucemias**

(REPORTE PRELIMINAR)

T E S I S

QUE PRESENTA EL

DR. GABRIEL RICARDO MANUELL LEE

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA

EN MEDICINA INTERNA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F. a 1987.



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.

INTRODUCCION.

Las neoplasias ocupan el primer lugar, como causa de mortalidad en el Hospital General de México S.S., de éstas, el grupo de las leucemias y los linfomas ocupan el segundo lugar.

Según las estadísticas, los procesos infecciosos asociados, constituyen la principal causa de muerte en este grupo de pacientes (28,29,30,31). Así mismo el pulmón es el sitio en donde más frecuentemente se asienta dicho proceso (31).

Ha sido observado por múltiples autores (18,19), que no siempre vamos a encontrar algún agente infeccioso como causa de la sintomatología respiratoria o de los hallazgos radiológicos, a pesar de que se considera a estos pacientes, huéspedes inmunocomprometidos y se piensa siempre o casi -- siempre en infección.

Se han descrito diversos fenómenos no infecciosos, que a nivel pulmonar pueden dar manifestaciones clínicas y/o radiológicas. (18,33,34,39,41-42). Las cuales incluyen procesos hemorrágicos pulmonares (21,27,35,36,37-38); toxicidad pulmonar por drogas (33,34); infiltración leucémica o linfomatoso pulmonar (1,17,18,23,25); y fenómenos relacionados con los leucocitos: leucostasis (39), lisis de células leucémicas (41), y trombosis (42).

La literatura reporta que existe gran dificultad para llegar a un -- diagnostico preciso. Así tenemos que hay autores con criterio conservador (16) y otros autores con criterio intervencionista, con participación de endoscopistas y cirujanos de tórax (10), los cuales muestran diversos porcentajes de efectividad, pero realmente no hay un consenso general de manejo de este grupo de pacientes con problema pulmonar.

PROPOSITO DE LA PRESENTACION.

En vista de la frecuencia de este tipo de problema, se planteó la necesidad de efectuar un estudio prospectivo para el adecuado diagnóstico y tratamiento de las manifestaciones pulmonares en los pacientes con linfomas y leucemias, considerando que no hay un consenso general a este respecto.

En los objetivos que se persiguen, se intenta establecer la frecuencia de afección pulmonar infecciosa y no infecciosa en estos pacientes, así como establecer un diagnóstico específico cuando presenten alguna manifestación clínica y/o radiológica pulmonar; se buscará establecer una correlación entre la causa del infiltrado pulmonar y la imagen radiológica y en aquellos casos que fallezcan, se comparará el diagnóstico obtenido in vivo con el diagnóstico obtenido por autopsia.

Se presenta un informe preliminar de los resultados obtenidos hasta el momento.

MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron 5 pacientes del Servicio de Hematología del Hospital General de México S.S. en un periodo comprendido de junio a diciembre de 1986, con el diagnóstico confirmado de Leucemia o Linfoma, en cualquiera de sus variedades, que presentaron durante su evolución, alguna manifestación clínica y/o radiológica pulmonar.

Todos fueron pacientes internados en dicho servicio, mayores de 16 años, con o sin tratamiento quimioterápico; no se incluyeron a pacientes con enfermedad pulmonar crónica diagnosticada previamente; a pacientes con linfomas - con localización mediastinal sin participación pulmonar o a pacientes con estadios avanzados de su enfermedad de base que no pudieran cumplir con el estudio.

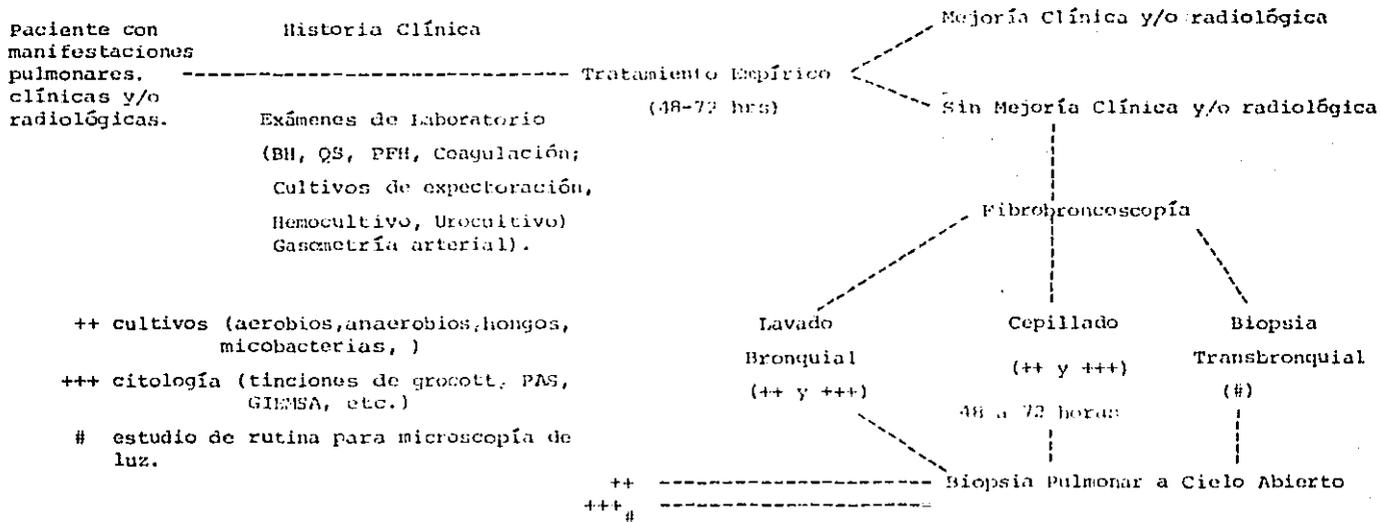
A todos los pacientes se les practicó Historia Clínica Completa; exámenes de laboratorio que incluyeron Biometría hemática con cuenta de leucocitos y diferencial, así como cuenta plaquetaria; química sanguínea (glucosa, urea, creatinina y ácido úrico), pruebas de funcionamiento hepático (proteínas totales, albúminas, globulinas, bilirrubinas, transaminasa glutámico oxaloacética, transaminasa glutámico pirúvica y colesterol), pruebas de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de coagulación del plasma recalcificado, tiempo de tromboplastina tisular, tiempo de trombina), aspirado de médula ósea. Cultivos: de exudado faríngeo, expectoración, hemocultivo, con siembra en medios de cultivo para gram positivos, gram negativos, hongos, mycobacterias y anaerobios.

Una vez completada esta fase se inició tratamiento con antibióticos (doble o triple esquema) con penicilina y sus derivados más un aminoglucósido.

A los pacientes en los que no se observó respuesta clínica y/o radiológica a las 24 a 72 horas de iniciado el tratamiento o hubo progresión -- del proceso y no se tenía un diagnóstico, se les practicó fibrobroncoscopia con toma de lavado y cepillado bronquial y en algunos casos toma de -- biopsia transbronquial. No se tomó biopsia pulmonar a cielo abierto.

A un paciente que falleció se le practicó autopsia con cultivo de -- tejidos y tinciones especiales.

**ESTUDIO DE LAS MANIFESTACIONES PULMONARES EN LOS PACIENTES
CON LEUCEMIAS Y LINFOMAS**



nota: a los pacientes que fallezcan se les practicarán (++)

RESULTADOS

Se estudiaron 5 pacientes; 4 del sexo masculino y 1 del sexo femenino; las edades fluctuaron desde los 20 años hasta los 76 años, observándose que la mayor parte de los pacientes se encontraron entre los 50 y los 70 años.

Los diagnósticos, todos confirmados por biopsia ganglionar, de hueso o por aspirado de médula ósea: fueron 2 leucemias mieloblásticas, 2 linfomas no Hodgkin y 1 linfoma de Hodgkin. (cuadro I).

De los 5 pacientes, 4 recibieron poliquimioterapia y sólo uno no recibió tratamiento quimioterápico. La quimioterapia se relacionó con el inicio de las manifestaciones pulmonares en 4 pacientes: en 2 pacientes durante el tratamiento y en 2 pacientes, una semana después de haber terminado el ciclo de tratamiento. (cuadro II).

Los síntomas más frecuentes fueron fiebre y malestar general en todos - ellos, la tos también se presentó en los 5 casos, pero en sólo dos de ellos la tos fué productiva y en tres fué seca. Otros síntomas que se presentaron fueron disnea, dolor torácico y hemoptisis. (cuadro III).

Se encontraron a la exploración física, estertores en 3 de los 5 pacientes, en 2 se auscultó ruido respiratorio disminuido y sólomente en un paciente se integró un síndrome de condensación basal. (cuadro IV).

Se observó en la cuenta leucocitaria, una leucopenia que fluctuó de 600 a 2,800 leucocitos totales en 4 de los 5 pacientes, con neutropenia en todos. En la cuenta plaquetaria, los pacientes I, III y V mostraron cifras por abajo de $100,000/\text{mm}^3$, el resto de los exámenes de laboratorio se encontraron dentro de límites normales.

Las imágenes radiológicas iniciales mostraron infiltrados localizados -

en 4 casos e infiltrado difuso en el restante. (fotos Ia, IIa, IIIa, IVa y Va).

Los cultivos de expectoración no fueron concluyentes en 3 de 5 pacientes, obteniéndose en los otros 2: Candida a. (paciente II) y Klebsiella (paciente V). Los cultivos de exudado faríngeo y hemocultivo se reportaron negativos.

El cultivo de lavado bronquial fué positivo en 2 casos (paciente II y paciente IV), sólo en el paciente II, hubo correlación con lo encontrado en los cultivos de expectoración y lo encontrado en el cultivo de lavado bronquial. (cuadro VII).

En el estudio citológico del lavado y cepillado bronquial, en 1 paciente se encontró cambios postquimioterapia (paciente II), en 3 se reportaron cambios inflamatorios (pacientes I, III y V), en 1 paciente se encontraron esporas e hifas de candida (paciente II) y en 1 paciente se encontraron células linfoides atípicas, sugerentes de malignidad. (cuadro VIII).

En cuanto al tratamiento inicial, éste consistió en antibióticos: triple esquema en 2 pacientes y doble esquema en 3; el esquema inicial se modificó para iniciar un tratamiento específico en 2 pacientes, posterior a los resultados obtenidos en la fibrobroncoscopia (paciente II y IV). Cuadro IX.

Los pacientes II y IV mostraron mejoría clínica y su evolución radiológica se observa en las fotos correspondientes.

En el paciente I no se obtuvo mejoría clínica con el tratamiento y radiológicamente se observó progresión, con cambios de su lesión localizada a un infiltrado difuso (fotos IA y IB) y no fué posible llevarlo a biopsia a cielo abierto.

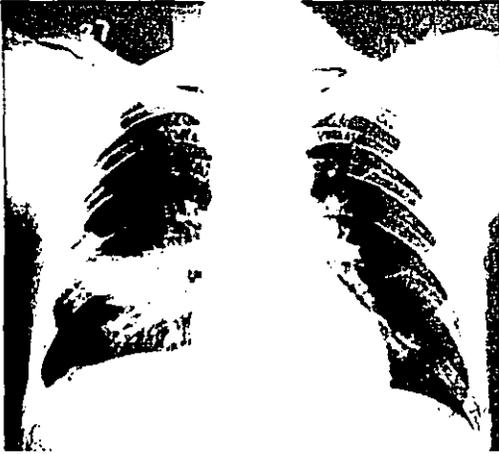


Foto IA. La radiografía muestra una opacidad en la base del hemitórax derecho.



Foto IB. Una semana después aparece un infiltrado en el hemitórax izquierdo y se hace evidente el ensanchamiento mediastinal.



Foto IC. Esta radiografía tomada 24 horas antes de la muerte, muestra la persistencia de la opacidad de la base del hemitórax derecho, el infiltrado se hace difuso y se observa más aparente el ensanchamiento mediastinal.



Foto IIA. En esta radiografía se aprecia un infiltrado reticular fino difuso y empastamiento de ambos hilos.

Foto IIB. La radiografía de control muestra una franca desaparición del infiltrado. Persisten las anomalías hiliares.



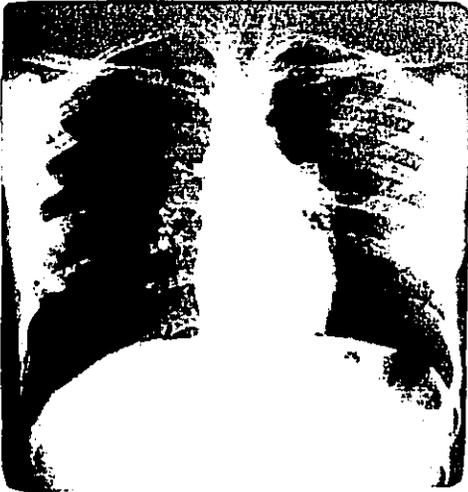


Foto IIIA. En esta radiografía puede observarse una opacidad focal en la región intercostal izquierda.

Foto IIIB. 5 días después se aprecia una hiperclaridad dentro de la opacidad descrita en la foto anterior. Posterior a la toma de ésta radiografía la paciente presentó hemoptisis.

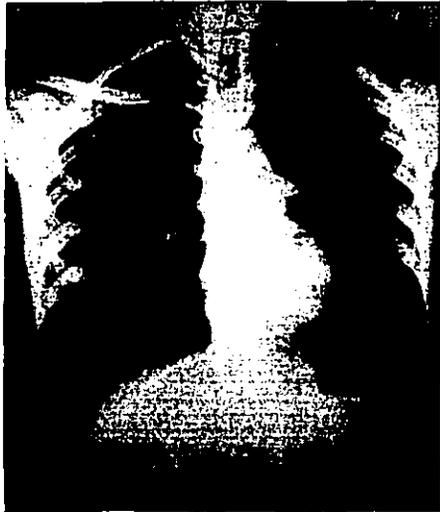




Foto IIIC. Esta radiografía se tomó 48 horas posteriores a la placa anterior. Se observa la lesión francamente cavitada.

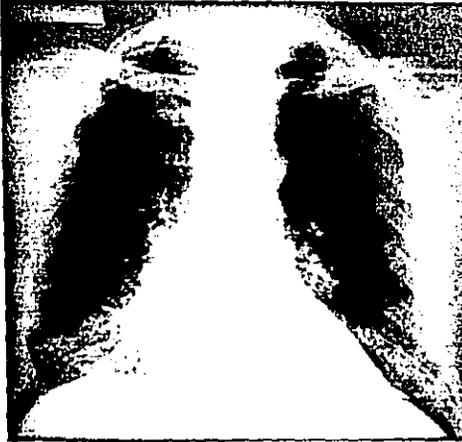


Foto IVA. La radiografía inicial muestra un infiltrado focal en la base derecha.

Foto IVB. La radiografía de control no muestra cambios aunque clínicamente hubo mejoría.





Foto VA. En esta radiografía se observa un infiltrado focal en la base izquierda y discreto ensanchamiento mediastinal.



Foto VB. En la radiografía de control se observa infiltrado difuso confluyente en el lóbulo superior derecho y cavitación. Se hace más aparente el ensanchamiento mediastinal.

La paciente III mostró progresión radiológica (Fotos IIIA, IIIB y IIIC) y deterioro clínico hasta la muerte. Los resultados obtenidos in vivo no correlacionaron con los cultivos obtenidos en autopsia.

En el paciente V no hubo cambios en la radiografía pero clínicamente evolucionó con progresión hacia la muerte. No se realizó autopsia. (Fotos VA y VB).

DISCUSION.

Ya hemos comentado, que las neoplasias hematológicas son entidades bastante frecuentes y que en el Hospital General de México, S.S. ocupan el segundo lugar como causa de mortalidad dentro de las neoplasias.

La evolución natural de estas enfermedades se ha modificado notablemente con el advenimiento de la poliquimioterapia y el descubrimiento de nuevos agentes. Existen una gran cantidad de estudios a este respecto.

Como resultado de este avance, se ha multiplicado la sobrevida en una forma muy importante, aún más, algunas enfermedades se han logrado controlar de tal forma, que se pueden considerar "curadas". Todo esto permite al médico especialista apreciar cuadros neoplásicos diversos, algunos nuevos y las complicaciones que se derivan de todo este avance.

Los procesos infecciosos siguen siendo la causa de muerte más frecuente (28, 29, 30 y 31). En diversas series se demuestra que el pulmón es el sitio en que más frecuentemente se localiza a este proceso infeccioso. En el caso de nuestros pacientes pudimos apreciar este aspecto, a pesar de que el grupo de pacientes es seleccionado, no se encontró ningún otro foco infeccioso. La literatura reporta hasta un 65% de infección pulmonar; otros sitios se pueden afectar, como por ejemplo el tubo gastrointestinal hasta en un 10%; en piel y tejidos adyacentes en un 7% y puede no determinarse hasta en un 16% (31).

Es importante recalcar que este grupo de pacientes con neoplasias hematológicas y en especial los linfomas y leucemias, se encuentran con alteraciones importantes en los mecanismos de defensa, por lo que se les ha denominado huéspedes inmunocomprometidos. Dentro de este grupo tenemos además -

a los pacientes con trasplantes de órganos (médula ósea o renal), pacientes con insuficiencia renal o enfermedad del tejido conjuntivo, así como a los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, que últimamente ha sido extensamente estudiada (18, 19).

Inmunológicamente presentan diversas alteraciones; siendo las más importantes:

- a) linfocitos B con falla en la producción de anticuerpos (inmunidad humoral)
- b) linfocitos T con falla en la inmunidad celular
- c) disminución en la función de los granulocitos, con una respuesta inflamatoria alterada
- d) función macrofágica alterada
- e) disminución del complemento sérico

Todo lo anterior condicionado por la propia enfermedad, aunado al tratamiento médico, el cual contribuye de una manera importante alterando aún más los mecanismos de defensa (19, 26, 32), llegando a establecer relación entre los gérmenes y el tipo de alteración inmunológica (18).

En los pacientes del presente estudio no se les realizó estudio inmunológico, por lo que no podemos hacer más comentarios al respecto.

Hecho este bosquejo, es claro que este grupo de pacientes tiene cierta predisposición a adquirir procesos infecciosos; sin embargo, es importante recalcar que el pulmón puede afectarse también por otro tipo de procesos como podemos apreciar en la tabla A; los cuales resumiremos y enfocaremos sobre todo al grupo de las leucemias y los linfomas.

Las reacciones pulmonares a drogas que son utilizadas en el tratamiento de la enfermedad de base, como por ejemplo: drogas citotóxicas como la aza-

tioprina, bleomicina, busulfán, clorambucil, ciclofosfamida, nitrosauras, melfalán, mitomicina y procarbocina; así como drogas no citotóxicas como el bisulfato de bleomicina, metotrexate, arabinósido de citosina, etc. y otras drogas no quimioterápicas como son agentes antibacterianos, analgésicos, opiáceos, anticonvulsivantes, tranquilizantes mayores, antiarrítmicos, etc. (18, 33 y 34). En el caso de nuestros pacientes, las manifestaciones pulmonares que se encontraron y los patrones radiológicos no sugirieron esta posibilidad.

Las radiaciones también son capaces de producir alteraciones pulmonares, producen cuadros de neumonitis y formación de infiltrados que pueden ser in distinguibles de otros procesos.

La infiltración pulmonar puede observarse tanto en pacientes leucémicos como en los pacientes con linfomas, tanto de Hodgkin como de no Hodgkin.

En las leucemias, sabemos que existen diversas líneas celulares, que re presentan diferentes porcentajes de afección pulmonar, los cuales varían de un 60% a un 80%; sin embargo, si tomamos en consideración en conjunto, encon tramos que hasta un 98% de los pacientes tienen una radiografía de tórax anormal al momento de su muerte (18, 25). Este aspecto se pudo apreciar en el grupo estudiado, en donde 3 pacientes tuvieron una placa de tórax anormal antes de su fallecimiento, refiriéndonos a los portadores de la leucemia -- mieloblástica M₁ y M₂ (pacientes I y III respectivamente). En los linfomas no Hodgkin hasta un 50% presentan manifestaciones torácicas durante la evolución de la enfermedad y representa la tercera manifestación inicial más frecuente (1).

En los linfomas de Hodgkin sólo en un 10% puede ser la primera manifestación y por su alto índice de participación mediastinal, el porcentaje puede elevarse hasta un 50% (17, 18, 23). En este estudio no se incluyeron a los linfomas con participación mediastinal pura sin compromiso pulmonar.

La hemorragia pulmonar es otra forma de afección, se dice que el diagnóstico premortem es raro, ya que para su diagnóstico se requiere de la demostración por biopsia y el encontrar hemorragia en los cortes, frecuentemente se atribuye al manejo y a la toma de la muestra; la mayoría de los reportes obtenidos de estudios de autopsia, varían de un 43 hasta un 37.5% (21, 27, - 35, 36, 37, 38) Ver tabla II. La paciente III presentó un episodio de hemorragia pulmonar por erosión de la aorta, presentándose además neumotórax secundario y muerte.

La leucostasis es un fenómeno no diagnosticado, pero que se ha demostrado en el 100% de los pacientes con cifras de leucocitos mayores a $200\ 000\ \text{mm}^3$ datos que se obtuvieron en un estudio de autopsias y en donde no se sospechó la entidad, cursando clínicamente asintomáticos con radiografía de tórax anormal. (39).

Fenómenos oclusivos de tipo trombótico se han descrito en estos pacientes y se observa en sujetos con cifras de leucocitos mayores a $200\ 000/\text{mm}^3$ y con_{te}o de blastos de 70 a 90%, y que súbitamente presentan datos de hipoxemia severa con insuficiencia respiratoria; histológicamente se ha encontrado oclusión de capilares, arteriolas y vénulas por blastos. Se ha postulado que la causa de este fenómeno pudiese ser el consumo de oxígeno por los blastos y no se ha relacionado con las drogas (42).

Un fenómeno relacionado con liberación de enzimas, destrucción alveolar,

es el que se ha descrito por Tryka y col (41), como neumopatía por lisis de células leucémicas; manifestándose como un síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto y fiebre; se han estudiado 5 casos, todos con biopsia pulmonar y casualmente presentaron recuperación espontánea.

Otras entidades asociadas a este respecto, son la reacción hiperleucocítica y la proteinosis alveolar, las cuales son raras; esta última se encontró en un caso de 99 casos de autopsia estudiados retrospectivamente en la Unidad de Patología del Hospital General de México, S.S. (11, 15, 16, 18, 22, 24, 27).

De las infecciones pulmonares, las bacterias son las causantes etiológicas más frecuentes en un 90%; las micosis también participan en un porcentaje que varía de un 40 a un 60%, sobre todo en pacientes neutropénicos (3, 43). Este hecho se apreció en nuestros pacientes.

Los virus como el citomegalovirus, gérmenes oportunistas como el *Pneumocystis Carinii* o bien micobacterias, constituyen otro grupo de agentes infecciosos. Es importante mencionar que puedan presentarse varios agentes asociados a un mismo proceso (19) Ver tabla III; en el caso del paciente III, - en cultivo de tejido postmortem se aislaron 2 gérmenes: *Candida albicans* y *Klebsiella pneumoniae*, y se determinó otra variedad de micosis del género *Mycor* por medio de tinciones especiales, por lo que se hizo el diagnóstico de *ficomicosis*.

Hasta el momento actual, en el Hospital General de México, S.S. no existe un estudio acerca de la flora bacteriana pulmonar que se presenta en estos grupos de pacientes.

Es claro que existe participación de múltiples factores relacionados, a

la afección pulmonar; hemos analizado aspectos de inmunodeficiencia, agentes bacterianos, virales, micóticos, etc; fenómenos hemorrágicos y los relacionados, participan conjuntamente y dificultan de cierta manera el diagnóstico - etiológico preciso.

Independientemente de la causa de la afección pulmonar, las manifestaciones clínicas son muy variadas y van desde tos seca y productiva, dolor torácico, fiebre, malestar general, anorexia, astenia, adinamia etc. Los datos de exploración física también son variables, pudiéndose no integrar ningún síndrome pleuropulmonar o bien se pueden encontrar datos aislados de estertores, sibilancias, submatidez, etc. en este estudio, los casos presentados, mostraron datos clínicos poco orientadores para algún diagnóstico específico, y sólo en un caso se integró un síndrome pulmonar completo.

La radiología aporta algunos datos más, sin embargo tampoco orienta claramente hacia alguna etiología en especial: podemos tener 4 posibilidades:

- 1) Paciente asintomático con radiografía de tórax normal.
- 2) Paciente asintomático con radiografía de tórax, anormal.
- 3) Pacientes sintomáticos con radiografía de tórax normal.
- 4) Pacientes sintomáticos con radiografía de tórax anormal.

Habitualmente el último grupo es el que con mayor frecuencia es estudiado, pero los pacientes de los incisos 2 y 3, también constituyen un grupo importante de estudio y deben ser tomados en cuenta, dada la incidencia y su importancia, ya que es la afección pulmonar, la que se relaciona con altas cifras de mortalidad. Los pacientes estudiados se incluyen dentro de este último grupo.

Hay muchas clasificaciones radiológicas, así como descripciones en este grupo de pacientes (3, 7, 8, 9, 15, 17, 25); las cuales se pueden resumir como sigue: 1) pleurales 2) mediastinales 3) hiliares 4) pulmonares, éstas

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Últimas son divididas en locales y difusas por la mayoría de los autores; - Knight y Green (17) hacen la mejor clasificación de éstas, ellos las dividen en: a) difusas (lesiones que abarcan más de una de las seis zonas radiológicas), b) focales (lesiones segmentarias o lobares), c) locales (lesiones de menos de 3 cm de diámetro) y d) hiliares (hilio prominente). El concepto de difuso, a pesar de ser una buena descripción, es diferente a lo referido por - otros autores; nosotros lo entendemos como lesiones intersticiales o intersticio-alveolares diseminadas en ambos campos pulmonares.

De los 5 casos estudiados, 4 presentaron un infiltrado focal y el otro un patrón difuso; si extrapolamos lo que se reporta en la literatura, tenemos que los infiltrados locales son más frecuentemente infecciosos por gérmenes no oportunistas, y los difusos no son infecciosos, pero cuando lo son, los producen gérmenes oportunistas. Tenholder y Hooper (25) y Mc Cabe y Brooks (12) apoyan este concepto. En el paciente II se encontró el infiltrado difuso y se aisló - candida, este germen puede considerarse oportunista, sin embargo el tipo de - afección pulmonar habitualmente es diferente, dato que llama la atención, y - aún más si asociamos estos datos al cuadro clínico ya comentado, no hay una idea diagnóstica clara, por lo que es necesario un criterio de manejo.

Existe gran controversia, por lo que algunos autores (16) sugieren que ante la aparición de un infiltrado en una radiografía de tórax, debe iniciarse un tratamiento antibiótico de amplio espectro y si no hay respuesta en un lapso de 24 a 48 hrs, o bien si hay progresión de la enfermedad pulmonar, - debe pensarse en una infección micótica y está indicado llevar a cabo algún procedimiento invasivo diagnóstico (biopsia transbronquial o biopsia pulmonar - a cielo abierto) si no existiera alguna contraindicación (29, 31, 44, 45).

Por otro lado si el paciente está además neutropénico y febril y no hay respuesta a antibioticos a las 48 horas, se debe iniciar anfotericina B en forma empírica (43,44).

Si ponemos de ejemplo la evolución de la paciente III del estudio, encontramos que a pesar de haberse practicado la fibrobroncoscopia con lavado bronquial selectivo, no se logró determinar algún agente infeccioso y no se inició manejo con anfotericina B; pero analizando los datos antes comentados es un buen ejemplo para fundamentar lo que algunos autores preconizan, ya que la mortalidad es elevada, y pudo haberse iniciado tratamiento antimicótico.

Otros autores (13), cubren desde un principio anaerobios, aerobios, pneumocystis carini y legionella y sólo aquellos pacientes que no responden al tratamiento son llevados a biopsia pulmonar a cielo abierto.

Realmente el empleo de un tratamiento en forma empírica tiene riesgos obvios

- 1)el tratamiento puede no ser el apropiado para la verdadera etiología
- 2)puede haber toxicidad por drogas, la cuál es innecesaria
- 3)costos del tratamiento

Por esta razón, éstos y otros autores sugieren un procedimiento invasivo - lo más temprano posible (1,2,7,8,9,12,17,22).

Algunos estudios han llevado cierta correlación entre los hallazgos radiológicos y las causas que los producen, en algunos casos, dichas etiologías se comprueban con cultivos de las secreciones bronquiales o por demostración histológica. En los pacientes II y IV, se pudo establecer una correlación adecuada entre los hallazgos radiológicos, de fibrobroncoscopia y los cultivos practicados, que se tradujo en la mejoría de los pacientes.

Otros autores se basan únicamente en la respuesta a antibioticos, diuréticos, etc. (3, 7, 9, 15, 16, 25). Sin embargo esta conducta: puede elevar el

riesgo de que se compliquen aún más los pacientes.

Quizás los buenos resultados de la terapia empírica que se reportan se deba a que las infecciones se presentan en casi 3 cuartas partes de los casos.

Debido a que hay un grupo de pacientes no diagnosticados con alta mortalidad, los métodos invasivos tienen cada vez mayor participación y aceptación, por esta razón, los métodos no invasivos se utilizan poco y no sabemos su efectividad diagnóstica en este grupo de pacientes.

Los métodos no invasivos incluyen estudios básicos y algunos considerados de rutina: biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, así como cultivos de expectoración, exudado faríngeo, hemocultivos, etc. En el caso de que el paciente tenga incapacidad de expectorar adecuadamente, podemos optar por practicar una punción transcricotiroides. Tenholder y Hooper (25), mencionan un 85% de positividad de diagnósticos específicos (incluyendo infecciosos, neoplásicos, hemorrágicos, etc); basados en cultivos y respuesta al tratamiento con antibióticos.

El consenso general es que si no se obtienen resultados con los métodos no invasivos, los pacientes deberán someterse a un procedimiento invasivo. Pennington (16), reporta un 47% de diagnósticos específicos tanto -- por cultivos como por estudios de muestras obtenidas por fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial o a cielo abierto. Los endoscopistas refieren -- que ante la aparición de un infiltrado pulmonar debe someterse al paciente a estudio endoscópico con lavado, cepillado bronquial y toma de biopsia -- transbronquial, reportándose porcentajes de positividad con diagnósticos -- específicos de un 8 a un 62% aunque hay reportes de hasta un 100% (46, 47; 48, 49, 50, 51) Ver tabla V.

Con la fibrobroncoscopia se obtienen los porcentajes más bajos para las causas infecciosas y más elevados para la toxicidad por drogas. Aquí participa el tipo de infiltrado; los locales tienen porcentajes más bajos de positividad diagnóstica, en cambio, en los infiltrados difusos son más altos (1, 3, 8, 10, 11, 12, 15, 17). Se reporta un 84% de certeza para infiltrados difusos y un 47% para infiltrados localizados (46).

Es importante mencionar que el tipo de infiltrado localizado cuando se asocia a un proceso infeccioso, habitualmente está recibiendo o ya recibió tratamiento quimioterápico (19).

Jaffe y Maki (10) establecen la certeza diagnóstica de la biopsia pulmonar por ambos procedimientos, transbronquial y a cielo abierto, en diferentes imágenes radiológicas, siendo del 70 al 100% para biopsia a cielo abierto y del 0 al 30% para biopsia transbronquial. Existen múltiples estudios con diferentes porcentajes de efectividad diagnóstica (3, 10, 21, 53, 54, 55) Ver tabla VI.

La biopsia pulmonar a cielo abierto ofrece la posibilidad de obtener las mejores muestras y las más adecuadas para el análisis bacteriológico y patológico para llegar a un diagnóstico específico.

Sin embargo, también existen fallas en el diagnóstico con los métodos invasivos, siendo en algunos hasta del 85% (21). El mayor riesgo lo constituye la biopsia a cielo abierto, con falla del 30% (21) poniendo en duda su utilidad y el beneficio de la práctica de este procedimiento. Por otro lado existen complicaciones propias del procedimiento, siendo las más importantes el neumotórax y la hemorragia, presentándose ambas con diferentes porcentajes según la serie revisada (3, 10, 21, 53, 54, 55) Ver tabla VII.

Con los resultados obtenidos con los procedimientos invasivos, se modifica la terapéutica en más de un 71% y se ha reportado hasta un 14% de mejora (13). En el caso de el paciente II y IV, fué evidente la mejoría ya -- que con la utilización del procedimiento invasivo, se pudo determinar el agente específico y se modificó el tratamiento, reflejándose en la adecuada evolución clínica y radiológica. Por otro lado se ha visto que la mortalidad es menor en pacientes con diagnóstico en relación a los que no se logra precisar la etiología (3, 16). Pennington (16), reporta una mortalidad del 60% en pacientes sin diagnóstico y del 33% en aquellos pacientes que sí se logró precisar un diagnóstico; aunque hay autores, que no encuentran una diferencia significativa en las cifras de mortalidad de los pacientes con o sin diagnóstico.

Otro punto muy importante es el que se refiere a los costos, se ha analizado y se ha demostrado que la utilización de procedimientos invasivos en etapa temprana, resulta más barato que el utilizar esquemas conservadores - que con la administración de antibióticos sin una base; se ha calculado una diferencia que llega casi al 60% (19).

Para que los resultados obtenidos puedan tener una adecuada correlación y certeza diagnóstica, es fundamental considerar el aspecto del procesamiento de las muestras obtenidas en los procesos invasivos (3, 19).

Las muestras obtenidas en la fibrobroncoscopia deber procesarse para estudio bacteriológico, estudio citológico y estudio histopatológico de rutina. La biopsia pulmonar obtenida a cielo abierto también debe incluir un estudio bacteriológico e histopatológico de rutina (3) Ver esquema 1.

En vista de lo revisado en la literatura, el esquema que se utilizó en este estudio es adecuado y plantea una ruta crítica fundada y con bases fir-

mes. Los resultados obtenidos, algunos concuerdan con la literatura, otros no, pero no se intenta establecer comparaciones, ya que la muestra es muy pequeña, sin embargo, sienta un precedente y da una idea como informe preliminar de los alcances diagnósticos de la afección pulmonar en este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

- 1.- Los procesos infecciosos pulmonares se presentan frecuentemente en el grupo de los linfomas y las leucemias.
- 2.- La quimioterapia juega un papel muy importante aumentando la predisposición a adquirir procesos infecciosos.
- 3.- La leucopenia con neutropenia es un dato constante que se asocia a -- los procesos infecciosos en este grupo de pacientes.
- 4.- Los cultivos de exudado faríngeo, hemocultivo y cultivo de expectoración, brindan poca ayuda en la obtención de un diagnóstico específico.
- 5.- Hasta el momento actual, no se ha encontrado correlación entre las manifestaciones clínicas y la causa de la afección pulmonar.
- 6.- Desde el punto de vista radiológico, existe cierta orientación hacia un diagnóstico infeccioso o no infeccioso, sin embargo no la hay para un diagnóstico específico.
- 7.- La fibrobroncoscopia tiene un papel importante en el diagnóstico de la afección pulmonar de estos pacientes, sobre todo en la no infecciosa.
- 8.- La biopsia pulmonar a cielo abierto debe llevarse a cabo en casos donde no se obtenga diagnóstico con los demás procedimientos
- 9.- El presente informe preliminar pone de manifiesto la necesidad de utilizar una ruta diagnóstica protocolizada y multidisciplinaria para el estudio de la afección pulmonar infecciosa y no infecciosa en los pacientes con linfomas y leucemias.

ESTUDIO DE LAS MANIFESTACIONES PULMONARES EN LOS PACIENTES
CON LINFOMAS Y LEUCEMIAS

Paciente	Nombre	Edad	Sexo	Diagnóstico
I	R.J.C.	64 a.	Masc.	Leucemia Mieloblástica M4.
II	M.L.A.	54 a.	Masc.	Linfoma no Hodgkin (células grandes no hendidas).
III	S.C.G.	20 a.	Fem	Leucemia Mieloblástica M1.
IV	J.C.R.	76 a.	Masc.	Linfoma de Hodgkin
V	R.J.M.	52 a.	Masc.	Linfoma no Hodgkin

CUADRO I.

ESTUDIO DE LAS MANIFESTACIONES PULMONARES EN LOS PACIENTES
CON LINFOMAS Y LEUCEMIAS

Pacientes	Tratamiento Quimioterápico	Inicio del Cuadro Clínico
I	Ara C + 6 Mercaptopurina + Adriamicina (1 ciclo).	Durante el tratamiento
II	MALCHOP-B (Metotrexate, Alexan, Leucovorín, Ciclofosfamida, Adriamicina, Oncovín, Prednisona y Bleomicina). (6 ciclos)	
	COMLA-B (Ciclofosfamida, Oncovín, Metotrexate, Leucovorín, Alexan y Bleomicina). (10 ciclos)	1 semana después.
III	APA Adriamicina, Purinetol y Alexan. (3 ciclos)	1 semana después.
IV	SIN TRATAMIENTO	-----
V	MALCHOP-B (Metotrexate, Alexan, Leucovorín, Ciclofosfamida, Adriamicina, Oncovín, Prednisona y Bleomicina). (1 ciclo)	Durante el tratamiento.

CUADRO II. TRATAMIENTO.

ESTUDIO DE LAS MANIFESTACIONES PULMONARES EN LOS PACIENTES
CON LINFOMAS Y LEUCEMIAS

Paciente	Tos Productiva	Tos Seca	Disnea	Dolor Torácico	Fiebre	Hemoptisis	Mal Estar General
I		+			+		+
II	+				+		+
III		+		+	+	+	+
IV		+	+		+		+
V	+				+		+

CUADRO III. MANIFESTACIONES CLINICAS. SINTOMATOLOGIA.

ESTUDIO DE LAS MANIFESTACIONES PULMONARES EN LOS PACIENTES
CON LEUCEMIAS Y LINFOMAS

Pacientes	Estertores	Disminución del Ruido Respiratorio	Insuficiencia Respiratoria	Síndrome de Condensación
I		+ basal		
II		+ basal	+ leve	
III	+ subcrepitantes			
IV	+ crepitantes			+ basal der.
V	+ crepitantes			

CUADRO IV. MANIFESTACIONES CLINICAS. EXPLORACION FISICA.

ESTUDIO DE LAS MANIFESTACIONES PULMONARES EN LOS PACIENTES
CON LINFOMAS Y LEUCEMIAS

Pacientes	Leucocitos	Neutrófilos	Plaquetas
I	2,500	600/mm ³	menos de 100,000
II	600	300/mm ³	150,000
III	1,450	450/mm ³	menos de 100,000
IV	2,800	560/mm ³	normales
V	6,800	----	menos de 100,000

CUADRO V. RESULTADOS DE EXAMENES DE LABORATORIO.

nota: los resultados de la QS, PFH, PC dentro de rangos normales.

ESTUDIO DE LAS MANIFESTACIONES PULMONARES EN LOS PACIENTES
CON LINFOMAS Y LEUCEMIAS

Pacientes	Expectoración	Faríngeo	Hemocultivo
I	negativo	Estreptococo alfa Bramhanella catarrhalis	negativo
II	Candida a.	Micrococcus sp.	negativo
III	Estreptococo alfa h.	negativo	negativo
IV	Estreptococo viridans	---	---
V	Klebsiella sp.	---	---

CUADRO VI. CULTIVOS.

ESTUDIO DE LAS MANIFESTACIONES PULMONARES EN LOS PACIENTES
 CON LEUCEMIAS Y LINFOMAS

Pacientes	Cultivo de Lavado Bronquial	Cultivo de tejidos Postmortem
I	negativo	
II	Candida albicans	
III	negativo	Candida albicans Klebsiella pneumoniae
IV	Estafilococo aureus	
V	negativo	

CUADRO VII.

ESTUDIO DE LAS MANIFESTACIONES PULMONARES EN LOS PACIENTES
CON LINFOMAS Y LEUCEMIAS

Pacientes Estudio Citológico. Lavado y Cepillado Bronquial.

I	Metaplasia epidermoide. Alteraciones Inflamatorias.
II	Células con cambios Postquimioterapia. esporas e hifas de Candida albicans.
III	Alteraciones Inflamatorias
IV	Células Linfoides atípicas. sugerentes de malignidad.
V	Alteraciones Inflamatorias

CUADRO VIII.

ESTUDIO DE LAS MANIFESTACIONES PULMONARES EN LOS PACIENTES
CON LINFOMAS Y LEUCEMIAS

Pacientes	Tratamiento inicial	Tratamiento específico
I	Triple esquema	igual
II	Doble esquema	Anfotericina B
III	Triple esquema	igual
IV	Doble esquema	Dicloxacilina + Gentamicina
V	Doble esquema	igual

CUADRO IX. TRATAMIENTO DEL PROCESO PULMONAR.

(Triple esquema: cefalosporina, amikacina, carbenicilina)

(Doble esquema: Penicilina sódica cristalina, y gentamicina o amikacina).

ESTUDIO DE LAS MANIFESTACIONES PULMONARES EN LOS PACIENTES
CON LEUCEMIAS O LINFOMAS

Pacientes	Evolución Clínica	Evolución Radiológica	Muerte
I	mala	progresión	+
II	Buena	mejoría	
III	mala	progresión	+
IV	buena	mejoría	
V	mala	progresión	+

CUADRO X. EVOLUCION CLINICA Y RADIOLOGICA.

TABLA II

AFECCION PULMONAR EN LOS PACIENTES CON LEUCEMIAS Y LINFOMAS

HEMORRAGIA PULMONAR

GOODALL-VOSTI	87.5%
MAILE	74%
WARDMAN	43%
TENHOLDER y KOOPER	62%

Arch Inter Med 1972; 135:1197.

Invest Radiol 1983; 18:495.

Thorax 1984; 39:568.

Am Rev Res Dis 121 Supl. 1980:198.

TABLA III

AFECCION PULMONAR EN PACIENTES CON LINFOMAS Y LEUCEMIAS
COMBINACIONES DE MICROORGANISMOS

- CYTOMEGALOVIRUS Y PNEUMOCYSTIS CARINI
- BACILOS GRAM NEGATIVOS Y CYTOMEGALOVIRUS
- ASPERGILUS Y PSEUDOMONA AUREOGINOSA
- BACILOS GRAM NEGATIVOS Y ASPERGILOSIS
- CYTOMEGALOVIRUS Y CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS
- HOCARDIA Y ASPERGILLUS
- CRIPTOCOCCUS NEOFORMANS Y PNEUMOCYSTIS CARINI

Mayo Clin Proc 1985; 60:610.

AFECCION PULMONAR EN LOS PACIENTES CON LINFOMAS Y LEUCEMIAS

CLASIFICACION RADIOLOGICA

- 1.- PLEURALES
- 2.- MEDIASTINALES
- 3.- HILIARES
- 4.- PULMONARES
 - a) DIFUSAS
 - b) FOCALES
 - c) LOCALES
 - d) HILIARES

Thorax 1980; 35:19.

TABLA V

AFECCION PULMONAR EN PACIENTES CON LINFOMAS Y LEUCEMIAS

FIBROBRONCOSCOPIA CON TOMA DE BIOPSIA:

Autor:	Pacientes	Diagnostico (%)
Feldman y col.	39	8
Finley y col.	57	32
Cunningham y col.	31	42
Nishio y Linch.	56	26
Aisner y col.	38	40
Mathay y col.	25	63
Jaffe y Maki.	22	32
Chuang y col.	76	43

TABLA V

AFECCION PULMONAR EN PACIENTES CON LINFOMAS Y LEUCEMIAS

FIBROBRONCOSCOPÍA CON TOMA DE BIOPSIA:

Autor:	Pacientes	Diagnostico (%)
Feldman y col.	38	8
Finley y col.	57	32
Cunningham y col.	31	42
Nishio y Linch.	56	26
Aisner y col.	38	40
Mathay y col.	25	63
Jaffe y Maki.	22	32
Chuang y col.	76	43

TABLA VI

AFECCION PULMONAR EN PACIENTES CON LINFOMAS Y LEUCEMIAS.

BIOPSIA PULMONAR A CIELO ABIERTO.

Autor:	Pacientes	Diagnostico (%)
Waltzer y col.	23	74
Jaffe y Maki.	26	81
Cockerill y col.	95	81
Wolff y col.	24	100
Singer y col.	44	61
Prober y col	46	76
Greeman y col.	46	46
Rossiter y col.	83	55
Leight y Michaelis.	42	71

TABLA VII

AFECCION PULMONAR EN LOS PACIENTES CON LINFOMAS Y LEUCEMIAS
 BIOPSIA PULMONAR A CIELO ABIERTO: COMPLICACIONES.

Autor:	Pacientes	Neumotórax (%)	Hemorragia (%)
Waltzer y col.	23	7	2
Jaffe y Maki.	26	0	4
Wolff y col.	24	0	0
Singer y col-	44	34	0
Prober y col.	46	9	0
Greeman y col.	46	4	4
Rossiter y col.	83	2	1
Leight y Michaelis	42	7	2

Otras complicaciones: Hidroneumotórax; derrame pleural o empiema,
 enfisema subcutáneo, hematoma de pared.

CUADRO I

AFECCION PULMONAR EN PACIENTES CON LINFOMAS Y LEUCEMIAS
PROCESAMIENTO DE LA HUESTRA OBTENIDA POR BIOPSIA PULMONAR
A CIELO ABIERTO.

FRAGMENTO DE TEJIDO

PATOLOGIA	MICROBIOLOGIA
RUJINA PARA MICROSCOPIA DE LUZ.	TINCIONES: AZUL DE TOLUIDINA (P.carini) ANTICUERPOS FLUORESCENTES. (Especies de Legionella)
TINCIONES ESPECIALES	HOMOGEINADO: GRAM (bacterias) HIDROXIDO DE POTASIO (hongos) AURAMINA-RODAMINA (Mycobacterias) ANTICUERPOS FLUORESCENTES (Especies de Legionella) KINYOUN MODIFICADO (Nocardia)
	CULTIVOS: BACTERIAS AEROBIAS BACTERIAS ANAEROBIAS HONGOS MYCOBACTERIAS ACTYHOMICES NOCARDIA LEGIONELLA VIRUS

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Burgener FA, and Hamlin DJ. Intrathoracic histiocytic lymphoma. Am J Radiol 1981, 136: 499-504
- 2.- Cathcart-Rake W, Bone RC, Sobonya PE, Stephens RL. Rapid development of diffuse pulmonary infiltrates in histiocytic lymphoma. Am Rev Respir Dis 1978, 117: 597-599
- 3.- Cockerill III FR, Wilson WR, Carpenter HA, Smith JF, Rosenow EC. Open -- lung biopsy in immunocompromised patients. Arch Intern Med 1985, 145:1398-1404
- 4.- Cunningham JH, Zavela DC, Conry RJ, Helm LM. Trophine air drill bronchial brush and fiberoptic transbronchial biopsy in immunosuppressed patients. Am Rev Respir Dis 1977, 115:213-220
- 5.- Chest Editorials. Bronchoalveolar lavage for research purposes in the immunocompromised host. Chest 1988, 89:219-220
- 6.- Friedman HM. Cytomegalovirus: Subclinical infection or disease? Am J Med 1981, 70:215-216
- 7.- Gribetz AR, Chuang MT, Teirstein AS. Fiberoptic bronchoscopy in patients with Hodgkin's lymphomas. Cancer 1989, 66:1476-1478
- 8.- Haverkos HW, Dowling JH, Pascualow, Myerowitz AI, Lerbere DB, Hayala TR. Diagnosis of pneumonitis in immunocompromised patients by open lung biopsy. Cancer 1983, 52:1093-1097
- 9.- Hughes WT, Pneumocystis carini pneumonitis. Chest 1984, 85:810-813
- 10.- Jaffe JP, Maki DG. Lung biopsy in immunocompromised patients: One institution's experience an approach to management of pulmonary disease in the -- compromised host. Cancer 1981, 48:1144-1153
- 11.- Mark GJ, Lehingar ZA, Ragsdale BD. Cyclophosphamide pneumonitis. Thorax 1978, 33:89-93
- 12.- Mc Cabe RE, Brooks RG. Open lung biopsy in patients with acute leukemia. Am J Med 1985, 78:609-616
- 13.- McKenna RJ, Monahan CF, McMurtrey MJ. Open lung biopsy in immunocompromised patients. Chest 1984, 86:671-674
- 14.- Meyer RD, Young LS, Armstrong D, Yu BS. Aspergillosis complicating neoplastic disease. Am J Med 1973, 54:6-15

- 15.- Patel AR, Shah PC, Rhee HL, Sasson R, Rao KP. Cyclophosphamide therapy and interstitial pulmonary fibrosis. *Cancer* 1976, 38:1542-1549
- 16.- Pennington JE, Feldman NT. Pulmonary infiltrates and fever in patients with hematologic malignancy. Assessment of transbronchial biopsy. *Am J Med* 1977, 62:581-587
- 17.- Phillips MJ, Knight RK, Green M. Fiberoptic bronchoscopy and diagnosis of pulmonary lesions in lymphoma and leukemia. *Thorax* 1970, 35:19-25
- 18.- Rosenow EC, Franklin C, Wilson WR. Pulmonary disease in the immunocompromised host. Subject review. (first of two parts). *Mayo Clin Proc* 1985, 60:473-487
- 19.- Rosenow EC, Wilson WR, Cockerill F. Pulmonary disease in the immunocompromised host. Subject review. (second of two parts). *Mayo Clin Proc* 1985, 60:610-631
- 20.- Rossiter SJ, Miller BC, Chung AM. Open lung biopsy in the immunosuppressed patient, is it really beneficial?. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979, 77:338-345
- 21.- Singer C, Armstrong D, Rosen PP, Walzer PD, Yu B. Diffuse pulmonary infiltrates in immunosuppressed host: prospective study of 80 cases. *Am J Med* 1979, 66:110-120
- 22.- Spector JI, Zimber H, Ross JS. Early onset cyclophosphamide induced - interstitial pneumonitis. *JAMA* 1979, 242:2852-2854
- 23.- Spencer H. Pathology of the lung. Excluding pulmonary tuberculosis. -- Saunders Co. 3th Ed. 1977. Vol II pp 953-955
- 24.- Topilow AA, Rothenberg SP, Cottrell TS. Interstitial pneumonia after - prolonged treatment with cyclophosphamide. *Am Rev Respir Dis* 1973, 108: 114-117
- 25.- Tenholder MM, Hooper LR. Pulmonary infiltrates in leukemia. *Chest* 1980, 108:114-117
- 26.- White DA, Rosemary G, Gupta S, Cunningham RC, Stover DE. Pulmonary --- cell populations in the immunosuppressed patient. Bronchoalveolar lavage findings during episodes of pneumonitis. *Chest* 1985, 88:352-359
- 27.- Padua A, Gaytan S, Partida A, Cicero R. Patología pulmonar y patología hematológica maligna. Revisión de 99 casos de necropsia. En prensa
- 28.- Gold Jonathan WM. Opportunistic fungal infection in patients with neo--plastic diseases. *Am J Med* 1984, 76:458-463

- 29.- Bodey Gerald P. Infection in cancer patients. *Am J Med* 1986, 61 (supl. A):11-26
- 30.- Mayaki J et al. Causes of death in cancer patients. *Cancer* 1974, 33: 568-573
- 31.- Chang Hui-Yen, Rodriguez V. Causes of death in adults with acute leukemia. *Medicine* 1976, 55:259-268
- 32.- Harada R, and Repine J. Pulmonary host defense mechanisms. *Chest* 1985, 87(2):247-252
- 33.- Cooper A, White D, Nathay P. Drug induced pulmonary disease (part I). *Am Rev Respir Dis* 1986, 133:221-340
- 34.- Cooper A, White D, Nathay P. Drug induced pulmonary disease (part II). *Am Rev Respir Dis* 1986, 133:488-505
- 35.- Maile CW, Moore AV, Ulrich S, Putman CE. Chest radiographic-pathologic correlation in adult leukemia patients. *Chest Radiol* 1983, 18:495-499
- 36.- Goodall PT, Josti KL. Fever in acute myelogenous leukemia. *Arch Inter Med* 1975, 135:1197-1203
- 37.- Wardman AG, Melligan DM, Child JA, Delawere IW, Cooke HJ. Pulmonary infiltrates and adult acute leukemia empirical treatment and survival related to the extent of pulmonary radiological disease. *Thorax* 1984, 39:568-571
- 38.- Tenholder MF, Hooper RG. Pulmonary hemorrhage in the immunocompromised host, an elusive reality. (abstract) *Am Rev Respir Dis* 1980, 121 (supl):198-203
- 39.- McKee LC Jr., Collins RD. Intravascular leucocyte thrombi and aggregates as a cause of morbidity and mortality in leukemia. *Medicine* 1974, 53:463-478
- 40.- Hampt HM, Hutchins GM, Moore GW. Ara-C lung non-cardiogenic pulmonary edema complicating cytosine arabinoside therapy of leukemia. *Am J Med* 1981, 70:256-261
- 41.- Tryka AI, Godleski JJ, Fanta CH. Leukemic cell lysis pneumopathy, a complication of treated myeloblastic leukemia. *Cancer* 1982, 50:2763-2770
- 42.- Meyers TJ, Cole SR, Klatsky AV, Hild DH. Respiratory failure due to pulmonary leukostasis following chemotherapy of acute non lymphocytic leukemia. *Cancer* 1983, 51:1808-1813

- 43.- Bodey GP. Candidiasis in cancer patients. *Am J Med* 1984, 30:13-19.
- 44.- Pizzo PA. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic - patients with cancer. *Am J Med* 1979, 67:194-200.
- 45.- Pizzo PA. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients. *Am J Med* 1982, 72:101-111.
- 46.- Feldman NT, Pennington JE, Earle HG. Transbronchial lung biopsy in the compromised host. *JAMA* 1977, 238:1377-1379.
- 47.- Finley R, Kieff E, Thomsen S, Fennessy J, Bean W, Lerner S, Morillo J. Bronchial brushing in the diagnosis of pulmonary disease in patient at risk for oportunistic infection. *Am Rev Res Dis* 109:379-387.
- 48.- Cunningham JH, Zavala DC, Conry PJ, Klein LW. Trephine air drill, bronchial brush and fiberoptic transbronchial lung biopsies in immunosuppressed patients. *Am Rev Res Dis* 1977, 115:213-220.
- 49.- Nishio JH, Lynch JP. Fiberoptic bronchoscopy in the immunocompromised host: the significance of a "non specific" transbronchial biosy. *Am Rev Res Dis* 1980, 121:307-312.
- 50.- Aisner I, Kvols S, Sickles EA, Schimpff SC, Wiernik PA. Transtracheal - selective bronchial brushing for pulmonary infiltrates in patients with cancer. *Chest* 1976, 69:367-371.
- 51.- Mattnay RA, Farmer WC, Otero D. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy in - the immunocompromised host with pulmonary infiltrates. *Thorax* 1977, 32: 539-545.
- 53.- Greeman RL, Godall PT, King D. Lung biopsy in immunocompromised host. *Am J Med* 1975, 59:488-496.
- 54.- Rossitter SJ, Miller DC, Churg AM, Carrington CB, Mark JB. Open lung - biopsy in the immunosupressed patients: is really benefical? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979, 77:338-345.
- 55.- Leight GS, Michaelis LL. Open lung biopsy for the diagnosis of acute - diffuse pulmonary infiltrates in the immunosupressed patient. *Chest* -- 1978, 73:477-482.
- 56.- Pereira W, Kovnat DM, Snider GL. A prospective cooperative study of complications following flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest* 1978, 73: 813-816.
- 57.- Credle WF, Smiddy JF, Elliot RC. Complications of fiberoptic bronchoscopy. *Am Rev Res Dis* 1974, 109:67-72.