

Caso 4/2011 – Agranulocitosis y Sepsis en Mujer en el Puerperio Después de uso de Ceftriaxona

Haliana Muzio Candido, Maria Rita Bortolotto, Tânia Mara Varejão Strabelli, Luiz Alberto Benvenuti

Instituto do Coração (InCor) HC-FMUSP, São Paulo, SP - Brasil

Mujer de 34 años de edad fue internada en la sala de obstetricia en la 34ª semana de gestación, con queja de disnea progresiva hasta ocurrir en el decúbito hace dos días y edema de miembros inferiores.

La historia obstétrica de la paciente incluía un aborto espontáneo cuatro años antes y un parto hacía dos años. Hacía control prenatal en Unidad Básica de Salud, en uso de suplementación vitamínica. La paciente sabía ser portadora de soplo cardíaco. Hacía tres días, había recibido ceftriaxona por vía intramuscular para tratamiento de pielonefritis.

El examen físico reveló paciente coloreada, hidratada, disnea, peso de 56 kg, altura de 1,70 m, frecuencia cardíaca de 116 latidos por minuto, presión arterial de 110/70 mm Hg. El examen de los pulmones reveló murmullo vesicular presente bilateralmente, sin ruidos adventicios. El examen del corazón reveló ruidos rítmicos, soplo sistólico $+/+6$ y rufar diastólico en área mitral. Había edema en miembros inferiores $+/+4$.

El examen obstétrico reveló taquicardia fetal (170 lpm) y reducción del líquido amniótico (oligoamnios).

Los exámenes serológicos para diagnóstico de infección por HIV, hepatitis y enfermedad de Chagas fueron negativos. El hemograma reveló leucocitosis de 18.360 células/mm³.

El electrocardiograma reveló ritmo sinusal, frecuencia de 70 latidos por minuto, eje eléctrico de QRS a $+120^\circ$, componente final de onda P negativa en V_1 , entallada y bífida en II, onda S profunda en V_1, V_2 y V_3 , alteraciones del segmento ST y de la onda T en V_2, V_3 y V_4 . (Figura 1)

La radiografía de tórax demostró área cardíaca aumentada $+/+4$ y señales de congestión pulmonar en ambos pulmones (Figura 2).

El ecocardiograma evidenció aorta de 26 mm, atrio izquierdo de 56 mm, ventrículo izquierdo de 44 mm (diástole) y 33 mm (sístole), fracción de eyección del ventrículo izquierdo a 63%. La

válvula mitral estaba espesada con fusión comisural. El gradiente transvalvular máximo fue evaluado en 32 mm Hg, y el gradiente medio fue estimado en 19 mm Hg. El área valvular fue estimada en 1,05 cm². No había insuficiencia mitral. Las válvulas aórtica y tricúspide mostraban reflujo discreto. La presión sistólica de arteria pulmonar fue estimada en 93 mm Hg.

El examen ultrasonográfico del aparato urinario fue normal.

La paciente fue medicada con propranolol 40 mg y furosemida 40 mg, ambos dos veces al día, con mejora de los síntomas. Después de 15 días de tratamiento, se suspendió la ceftriaxona, y se inició la administración de macrodantina en carácter profiláctico.

En esa ocasión, con edad gestacional de 37 semanas y exámenes obstétricos que confirmaban el oligoamnios y la restricción de crecimiento intrauterino, fue indicado parto por vía cesárea.

En este día, presentaba tos con expectoración clara, que empeoraba al acostarse, con tiraje intercostal y en fúrcula. En la auscultación pulmonar, había sibilancias inspiratorias difusas que mejoraron con inhalación con agonista beta-2.

Después del parto, recibió oxitocina (15 u) y óxido nítrico (20 ppm). Fue reintroducida ceftriaxona 2 g/día en función de traqueobronquitis. Evolucionó sin interurrencias obstétricas. El recién nacido pesaba 2070 g, fue considerado pequeño para la edad gestacional y evolucionó sin complicaciones.

En el cuarto día de postparto, la paciente presentó disnea intensa, tos, odinofagia, palidez cutánea y fiebre. La auscultación pulmonar revelaba estertores en los dos tercios inferiores de ambos hemitórax, más acentuados a la izquierda, así como sibilancias.

El día siguiente, presentó presión arterial de 57/29 mm Hg, que no se elevó con la administración de solución salina 0,9%. Fue iniciado el tratamiento con noradrenalina y, a continuación, dobutamina. Evolucionó con oliguria, y fue iniciada la ventilación no invasiva (BIPAP).

Aparecieron lesiones orales compatibles con moniliasis oral, y el hemograma reveló leucopenia (340 células/mm³).

La radiografía de tórax reveló opacidad homogénea en tercio superior de hemitórax izquierdo.

Fueron suspendidas la ceftriaxona y la dipirona, y se inició el tratamiento con imipenem, ganciclovir, nistatina oral y factor humano estimulador de formación colonia de granulocitos recombinante.

El examen obstétrico no reveló sangrado, la loquaciación fue normal, y la herida operatoria se encontraba en buen estado.

Palabras Clave:

Agranulocitosis, leucopenia, shock séptico, infecciones oportunistas.

Editor de la Sección: Alfredo José Mansur (ajmansur@incor.usp.br)

Editores asociados: Desidério Favarato (dclfavarato@incor.usp.br)

Vera Demarchi Aiello (anpvera@incor.usp.br)

Correspondencia: Vera D. Aiello •

InCor – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 05403-000 – São Paulo, SP, Brasil
E-mail: anpvera@incor.usp.br

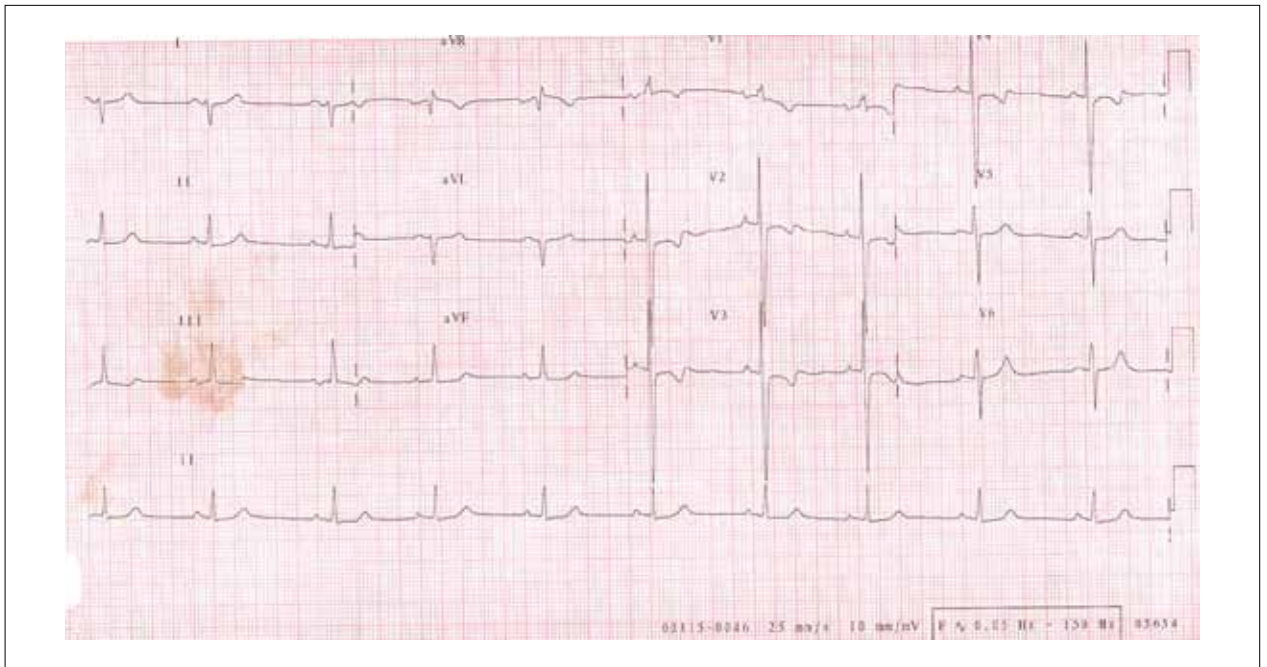


Fig. 1 - ECG: sobrecarga atrial izquierda y probable sobrecarga ventricular izquierda.



Fig. 2 - Radiografía de tórax en póstero-anterior: cardiomegalia ++/4+ y congestión pulmonar.

Correlación Anatomoclínica

El día subsecuente (6º día postoperatorio), evolucionó con empeoramiento del estado general, fiebre intermitente de hasta 39°C, frecuencia cardíaca de 130 lpm y presión arterial de 100/70 mm Hg.

En la evolución, presentó períodos de agitación, disconfort respiratorio y caída de saturación de oxígeno. Siguió crisis convulsiva, con rebajamiento del nivel de conciencia. Fueron necesarias intubación orotraqueal y ventilación mecánica asistida para soporte ventilatorio.

La evaluación por tomografía de cráneo reveló parénquima cerebral normal, cisternas y surcos preservados, sin desvío de estructuras de la línea media.

La tomografía de tórax reveló áreas de condensación en el lóbulo superior izquierdo, llingula y lóbulo inferior izquierdo con broncograma aéreo. Había señales sugestivos de perfusión en mosaico del parénquima pulmonar bilateral y espesamiento pleural focal en el ápice izquierdo.

El examen ultrasonográfico del abdomen reveló vías biliares sin alteraciones y riñones de dimensiones preservadas, con discreta hiperecogenicidad bilateral. El útero presentó dimensiones aumentadas, textura finamente heterogénea y pequeña cantidad de contenido anecoico en la cavidad endometrial. El bazo y el páncreas no demostraban alteraciones. Había pequeña cantidad de líquido libre en la cavidad abdominal, espesamiento parietal y distensión de alzas de yeyuno.

El mielograma reveló consistencia ósea inalterada y hemodilución discreta; la relación granulocitos/eritroblastos fue de 1,6/1,0 (normal, de 2/1 a 4/1).

El examen de serie granulocítica reveló hipocelularidad absoluta y relativa, con escalonamiento madurativo y parada en maduración en promielocitos. Había 85% de eosinófilos (normal hasta 5,5%) y presencia de granulocitos con alteraciones displásicas.

El examen de la serie roja reveló hiper celularidad relativa y escalonamiento madurativo preservado. El examen de la serie linfocitaria reveló 35% de linfocitos (normal hasta 17%) y 2% de plasmocitos, serie monocitaria y megacariocítica (plaquetogénesis) conservados. Había aumento del número de macrófagos. No fueron observados elementos extraños a la médula ósea.

La investigación de DNA de citomegalovirus y parvovirus por reacción de la polimerasa en cadena fue positiva; la investigación de *Mycobacterium tuberculosis* fue negativa.

El cultivo (medios aeróbico y anaeróbico) fue negativo, así como el cultivo para hongos y microbacterias.

El examen del líquido fue normal.

La antibióticoterapia fue ampliada con administración de vancomicina y claritromicina.

El octavo día de postoperatorio, presentó shock con acidosis metabólica, insuficiencia renal aguda y necesidad de concentraciones progresivamente mayores de drogas vasoactivas. Fue indicado balón intraórtico e introducido antifúngico (anfotericina). Con todo la paciente sufrió parada cardiorrespiratoria en asistolia refractaria a las maniobras de reanimación y falleció.

Aspectos clínicos

Considerando el potencial de complicaciones en gestante portadora de enfermedad cardíaca, el ciclo gravídico-puerperal debe ser dividido en tres momentos distintos: (1) la gestación, que incluye los tres trimestres iniciales; (2) el parto; y (3) el puerperio inmediato (primeras 48h postparto) y tardío (hasta seis semanas)^{1,2}.

El presente caso se sitúa en el tercer momento, puerperio inmediato, y se refiere a la mujer portadora de estenosis mitral grave, admitida en la unidad de terapia intensiva del InCor en estado de shock. En esa situación, es obligatorio considerar si el shock es hipovolémico, obstructivo, cardiogénico o séptico.

El shock hipovolémico, resultante de hemorragia, es responsable por cerca de 25% de las muertes maternas (de esas, 60% ocurren en el puerperio, siendo 45% en las primeras 24h postparto). Entre las causas más comunes, se destacan la atonía uterina, presente en, aproximadamente, 80% de los casos, retención de fragmentos placentarios y laceración del canal de parto, complicaciones que no ocurrieron en la paciente de este caso³. En el puerperio, el shock obstructivo es una hipótesis que debe ser siempre considerada, porque, durante la gestación, se activan los factores de coagulación a partir del segundo trimestre, culminando, progresivamente, en el postparto inmediato⁴. Se agregan, a ese momento, la estasis venosa del plexo uterino y de los miembros inferiores y las alteraciones vasculares en el sitio de inserción placentaria, factores que predisponen a la trombosis. La incidencia de tromboembolismo venoso es de 5 a 50 veces mayor en mujeres grávidas, cuando es comparadas a las no grávidas². En las últimas décadas, el tromboembolismo pulmonar fue responsable por la incidencia de 15 a 20% de las muertes maternas, siendo superado apenas por la hemorragia. Gran parte de esas muertes ocurrió por falta de diagnóstico. Síntomas propios de la gravidez y del puerperio, tales como disnea, dolor torácico e hipotensión, contribuyen a confundir el diagnóstico clínico del tromboembolismo pulmonar. De cualquier forma, el parto cesáreo, la prematuridad y la valvulopatía mitral estuvieron presentes en este caso, reforzando, por lo tanto, la hipótesis de tromboembolismo pulmonar como causa del óbito materno⁵.

La embolia por líquido amniótico también debe ser recordada como causa del shock obstructivo en ese momento del ciclo gravídico-puerperal⁶. Con incidencia de uno para 8.000 a 80.000 partos y fisiopatología aun no completamente elucidada, esa obstrucción fue relatada por primera vez en 1926 por Meyer, jefe del laboratorio de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo (USP).

La mayoría de las veces, los exámenes complementarios para el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar tienen baja sensibilidad y especificidad⁵. La gasometría arterial, el dosaje del dímero D, el electrocardiograma y el ecocardiograma transtorácico presentan baja sensibilidad en el puerperio. Se estima que 50% del casos de tromboembolismo pulmonar tienen diagnóstico definido por la angiografía. En el presente caso, no hubo modificación entre los ecocardiogramas realizados en la admisión y durante el empeoramiento clínico de la paciente. Además de eso, la tomografía mostró áreas de condensación en el lóbulo superior izquierdo, llingula y

lóbulo inferior izquierdo, identificando broncograma aéreo, altamente sugestivo de bronconeumonía.

El shock cardiogénico, en este caso, precisa ser considerado debido a la descompensación materna en el puerperio causada por la estenosis mitral. En ese momento del ciclo gravídico-puerperal, ocurre un incremento de 30 a 50% del débito cardíaco, comparado al preparto, a causa de las contracciones uterinas y de la autotransfusión de la sangre útero placentaria al compartimiento intravascular, máxima en las primeras 24hs. postparto. De modo general, las lesiones valvulares obstructivas, como la estenosis mitral, presentan peor evolución clínica cuando son comparadas a las lesiones regurgitantes. A través de la válvula estenótica, el aumento de la volemia provoca, bruscamente, elevación del flujo, del gradiente de presión y de la presión venocapilar pulmonar.

La hipertensión pulmonar y el área valvular mitral de 1,0 cm², datos obtenidos por el ecocardiograma en el presente caso, son parámetros de mal pronóstico en portadoras de estenosis mitral poco sintomáticas antes de la gestación. De hecho, la paciente evolucionó para clase funcional III (New York Heart Association – NYHA) en la 34ª semana de gestación, fase de mayor incremento del débito cardíaco. Con todo, presentó mejora clínica al ser medicada con bajas dosis de propranolol y furosemida, manteniéndose estable hasta el parto. Debido a esa buena respuesta al tratamiento clínico, no se consideró la intervención, percutánea o quirúrgica, en la válvula estenótica⁷.

El shock séptico debido a la infección puerperal es la tercera causa obstétrica de muerte materna. La fiebre que sucede en las primeras 24h después del parto y se mantiene por dos días consecutivos, dentro de diez días del puerperio, es generalmente causada por endometritis, cuyos factores predisponentes son: ruptura prematura de membranas, laceración del canal de parto, trabajo de parto prolongado e infección vaginal⁸. Ninguno de ellos estuvo presente en este caso, así como trauma quirúrgico, hematoma en la línea de sutura y cuerpo extraño (hilo de sutura) en el postoperatorio de la cesárea. La ultrasonografía abdominal excluyó potenciales focos de infección: retención de los productos de la concepción, absceso y hematoma intracavitario. El cultivo de orina, los hemocultivos y el examen del líquido fueron negativos para aeróbicos, anaeróbicos, microbacterias y hongos.

La paciente evolucionó con respuesta inflamatoria sistémica, definida por la presencia de dos o más de los siguientes criterios: hipertermia (> 38°C) o hipotermia (< 36°C); taquicardia (> 90 lpm); taquipnea (FR > 20 ipm o PaCO₂ < 32 mm Hg o sob ventilación mecánica); leucocitosis (> 12.000 células/mm³) o leucopenia (< 4000 células/mm³ o > 10% de formas jóvenes, bastonetes). Rápidamente, desarrolló shock sistémico⁷.

En el presente caso, la secuencia de los eventos clínicos reforzó la hipótesis de shock séptico con foco infeccioso pulmonar, descartándose los shocks hemorrágico y cardiogénico (a pesar de que este último se sumó al desenlace final). Llamó la atención la leucopenia severa, con recuento de leucocitos muy bajo (340 células/mm³).

La agranulocitosis fue confirmada por el mielograma, que reveló recuento de neutrófilos menor que 1000/mm³, y

estaba asociada a la fiebre y a la infección. La agranulocitosis puede ser secundaria a la sepsis grave, a los síndromes mielodisplásicos, al hiperesplenismo y, en 70 a 90% de los casos, a la exposición a fármacos o productos químicos. Hay evidencias de que mecanismos tóxicos e inmunológicos estén relacionados a su patogénesis.

Los criterios para el diagnóstico de agranulocitosis inducida por fármacos incluyen: caída brusca de los neutrófilos durante el tratamiento o en siete días de exposición previa al mismo fármaco; recuperación completa, con más de 1500/mm³ de neutrófilos, después de un mes de suspensión del fármaco; recurrencia en la exposición^{9,10}.

Entre los agentes químicos relacionados a la agranulocitosis, se destacan: los analgésicos, los antiinflamatorios no esteroideos, los medicamentos de acción cardiovascular (amiodarona, captopril, digoxina, nifedipina, furosemida, propranolol), los antibióticos, las cefalosporinas y la nitrofurantoína. Las conductas, en ese caso, son: hospitalización, suspensión inmediata de cualquier agente potencialmente nocivo, prevención de infecciones secundarias, tratamiento agresivo de la sepsis con antibioticoterapia de amplio espectro, colecta de cultivos, terapia antifúngica, si la fiebre es persistente, y administración de factores de crecimiento hematopoyético^{11,12}.

(Dra. Haliana Muzio Candido)

Hipótesis diagnóstica

La hipótesis más probable para el presente caso fue la agranulocitosis causada pelo uso de ceftriaxona, porque su reintroducción en el tratamiento de la traqueobronquitis coincidió con leucopenia, infección pulmonar, shocks séptico e cardiogénico e insuficiencia múltiple de órganos.

(Dra. Haliana Muzio Candido)

Comentario de la obstetría

La paciente fue internada en la clínica obstétrica en la 34ª semana de gestación, con insuficiencia cardíaca congestiva, sin etiología definida, en vigencia de tratamiento de pielonefritis. En la gestación anterior, ya había presentado disnea, con sospecha de afección cardiológica, pero no fue realizada una investigación adecuada. El diagnóstico de cardiopatía en fase avanzada de la gravidez, principalmente en descompensación clínica, está relacionado a peor pronóstico tanto materno como perinatal. Después de la aclaración diagnóstica y la terapéutica adecuada, fue obtenida mejora en las condiciones clínicas maternas, pero ya había repercusión sobre el concepto (restricción del crecimiento fetal). El empeoramiento de clase funcional durante la gravidez está asociado a mayor frecuencia de complicaciones perinatales, como la restricción de crecimiento, la prematuridad y el sufrimiento fetal. Como las demás pruebas de evaluación de la vitalidad fetal estaban preservadas, fue programada la realización del parto después de la 37ª semana, evitándose, así, la prematuridad. Entre tanto, el parto fue adelantado algunos días, cuando fue evidenciada la presencia de oligohidramnia y la cesárea fue indicada por presentación fetal anómala (pélvica). La indicación de la época y de la vía de parto fueron obstétricas.

Correlación Anatomoclínica

Fue indicada anestesia general debido a estenosis mitral grave asociada a hipertensión pulmonar.

El parto fue realizado en el InCor, sin interurrencias en el intraoperatorio. El recién nacido era pequeño para la edad gestacional, pero tuvo buena evolución neonatal. La paciente permaneció en la unidad de terapia intensiva en el puerperio precoz, hasta estabilización circulatoria, siendo, posteriormente, transferida a la maternidad. Hubo mejora de la disnea, pero persistía con tos (con hipótesis diagnóstica de traqueobronquitis), motivo por el cual fue tratada con ceftriaxona. Fue programada alta hospitalaria más tarde, para término de la antibioticoterapia y estabilización de la cardiopatía. El cuarto día de postoperatorio, volvió a la unidad de terapia intensiva, debido al deterioro de las condiciones clínicas (empeoramiento de la disnea, taquicardia, hipotensión y shock). La neutropenia fue evidenciada en ese día.

Es importante observar que el puerperio es la etapa en que ocurre la mayor parte de las muertes relacionadas a la cardiopatía materna, no solamente por las profundas alteraciones hemodinámicas en ese período, sino también porque las demás condiciones de morbilidad encontradas en esa fase (hemorragias obstétricas, anemia, infección puerperal y tromboembolismo) pueden alterar el delicado balance cardiocirculatorio de las pacientes. En el presente caso, no hubo hemorragia durante o después del parto, y no fue evidenciado clínicamente ningún indicio de infección puerperal. La neutropenia y el cuadro de sepsis evolucionaron rápidamente con shock, sin respuesta a las medidas terapéuticas.

(Dra. Maria Rita Bortolotto)

Comentario de la infectología

Antes del parto, la paciente fue tratada de pielonefritis aguda con ceftriaxona durante 15 días, sin agente etiológico identificado, demostrando buena respuesta. Actualmente, las cefalosporinas de tercera generación son las drogas de elección en el tratamiento empírico de esa infección, pues las enterobacterias, agentes etiológicos más frecuentes¹³, han presentado resistencia creciente a esa clase de antimicrobianos (40-60%).

En la evolución, la paciente tuvo indicación de parto por cesárea, y fue reintroducida la ceftriaxona. A seguir, evolucionó con infección pulmonar y leucopenia con neutropenia progresiva. En la discusión de las causas de leucopenia, se tiene la reacción medicamentosa como una de las hipótesis, siendo la ceftriaxona la droga más probable por haber sido reintroducida después de uso prolongado y por haber una relación temporal con el inicio de la neutropenia. La clase de las cefalosporinas está entre los antimicrobianos con riesgo bien establecido de evolución para neutropenia, a pesar de la baja frecuencia (< 1%) por mecanismo de hipersensibilidad¹¹.

Las infecciones graves por bacterias Gram negativas y algunas infecciones virales (citomegalovirus, por ejemplo) también pueden llevar a la leucopenia. Son causas menos

probables en el presente caso, sin embargo, se optó por cobertura empírica con ganciclovir debido a la gravedad, a pesar del riesgo potencial de empeoramiento de la neutropenia por efecto mielosupresor de ese antiviral. La cobertura antimicrobiana también fue ampliada en razón de la neutropenia febril.

En la necropsia, fue constatada neumonía por hongos (*Aspergillus sp* y haloficomicosis), agentes encontrados en huéspedes inmunodeprimidos.

Este caso ilustra la gravedad de los pacientes con neutropenia febril, a pesar del factor desencadenante, y el riesgo de eventos adversos a medicamentos, resaltando la importancia de exámenes de laboratorio periódicos durante su uso.

(Dra Tânia Mara Varejão Strabelli)

Necropsia

El corazón pesaba 436 g. El ventrículo izquierdo era normal, y el derecho, hipertrófico y voluminoso. Había estenosis mitral de etiología reumática, con espesamiento fibroso de las cúspides y fusión de las comisuras, asociada a espesamiento fibroso, fusión y retracción de las cuerdas tendinosas (Figura 3). La válvula aórtica presentaba espesamiento fibroso de las semilunares, sin fusión comisural. No había calcificación de las válvulas mitral o aórtica, y las válvulas tricúspide y pulmonar no presentaban anormalidades.

Los pulmones pesaron 1.570 g en conjunto. Presentaban congestión pasiva crónica, con depósito alveolar de macrófagos, conteniendo pigmento hemosiderótico. Había bronconeumonía necrotizante multifocal, con componente inflamatorio muy escaso, notándose extensa área de necrosis coagulativa en el lóbulo superior del pulmón izquierdo, acompañada de trombosis vascular (Figura 4). En medio a las áreas de necrosis, había numerosas hifas fúngicas pequeñas y delgadas, con morfología sugestiva de hialohifomicosis (Figura 5). En corte histológico de pulmón, se encontró infección fúngica de la pared de un bronquio y del parénquima pulmonar adyacente, sin reacción inflamatoria, con presencia de hifas fúngicas con morfología sugestiva de *Aspergillus* (Figura 6). El útero estaba aumentado de volumen, pesaba 704 g y presentaba sutura quirúrgica al nivel del cuello, sin anormalidades. La cavidad uterina estaba recubierta por material hemorrágico, que, al examen histológico, mostró restos de endometrio decidual (útero puerperal). Los riñones presentaban cicatrices irregulares, comprometiendo las capas cortical y medular, con distorsión del sistema pielocalicial. Al examen histológico, había fibrosis de las capas cortical y medular, atrofia y dilatación tubular y discreto infiltrado inflamatorio mononuclear. El examen histológico de la medula ósea reveló acentuada congestión, edema, focos de hemorragia y deposición de fibrina, además de acentuada hipocelularidad global (25-30% del espacio medular ocupado por elementos hematopoyéticos), con retardo de la maduración y presencia de micromegacariocitos (Figura 7). La investigación inmuno-histoquímica de parvovirus y citomegalovirus en la medula ósea fue negativa.

(Dr. Luiz Alberto Benvenuti)



Fig. 3 - Aspecto macroscópico de la válvula mitral estenótica de etiología reumática, caracterizada por engrosamiento fibroso de las cúspides asociada a la fusión de las comisuras, engrosamiento y retracción de las cuerdas tendinosas.

Diagnósticos anatomopatológicos

Estenosis de la válvula mitral de etiología reumática; pielonefritis crónica; hipoplasia de la medula ósea, de probable naturaleza tóxica; aspergilosis pulmonar localizada; bronconeumonía necrotizante por hongos, con morfología sugestiva de hialohifomicosis (causa del óbito).

(Dr. Luiz Alberto Benvenuti)

Comentarios

Mujer de 34 años de edad, portadora de estenosis de la válvula mitral de etiología reumática, presentó, pocos días después de cesárea, cuadro hematológico caracterizado por agranulocitosis, con hipocelularidad y parada de maduración de la serie granulocítica en el mielograma. El examen de la medula ósea, realizado en la necropsia, confirmó tratarse de hipoplasia acentuada de las series hematopoyéticas, con hemorragia, edema y depósito de fibrina intersticial. Tales características histológicas sugieren haber ocurrido reacción tóxica directa o hipersensibilidad a alguna droga terapéutica utilizada. Además de los quimioterápicos antineoplásicos, diversas otras drogas pueden inducir agranulocitosis como efecto colateral, como

antibióticos, antiinflamatorios, anticonvulsivantes etc. Es de destacar que la dipirona, droga ampliamente utilizada, inclusive en el caso en cuestión, estuvo entre las drogas relacionadas en diez o más casos de agranulocitosis inducida por drogas no quimioterápicos, entre 980 casos estudiados en relato previo¹¹. Inclusive, drogas de uso frecuente en pacientes con molestias cardiovasculares pueden inducir agranulocitosis, como diuréticos, agentes antiarrítmicos y otros¹². Así, además de la dipirona, la paciente en cuestión fue medicada con diversas otras drogas que podrían estar relacionadas a la agranulocitosis, como antibióticos y diuréticos. Como resultado de la inmunodepresión secundaria a la agranulocitosis, la paciente contrajo infección fúngica oportunista: fue detectada infección pulmonar inicial, localizada, por *Aspergillus* y bronconeumonía necrotizante por hialohifomicosis, que constituyó la causa terminal del óbito. El representante más conocido de esa última categoría de hongos es el *Fusarium sp*, cuya infección constituye la fusariosis¹⁴. Entre tanto, apenas el cultivo puede caracterizar definitivamente la especie de hongo envuelta, lo que no fue realizado en el caso en cuestión.

(Dr. Luiz Alberto Benvenuti)

Correlación Anatomoclínica

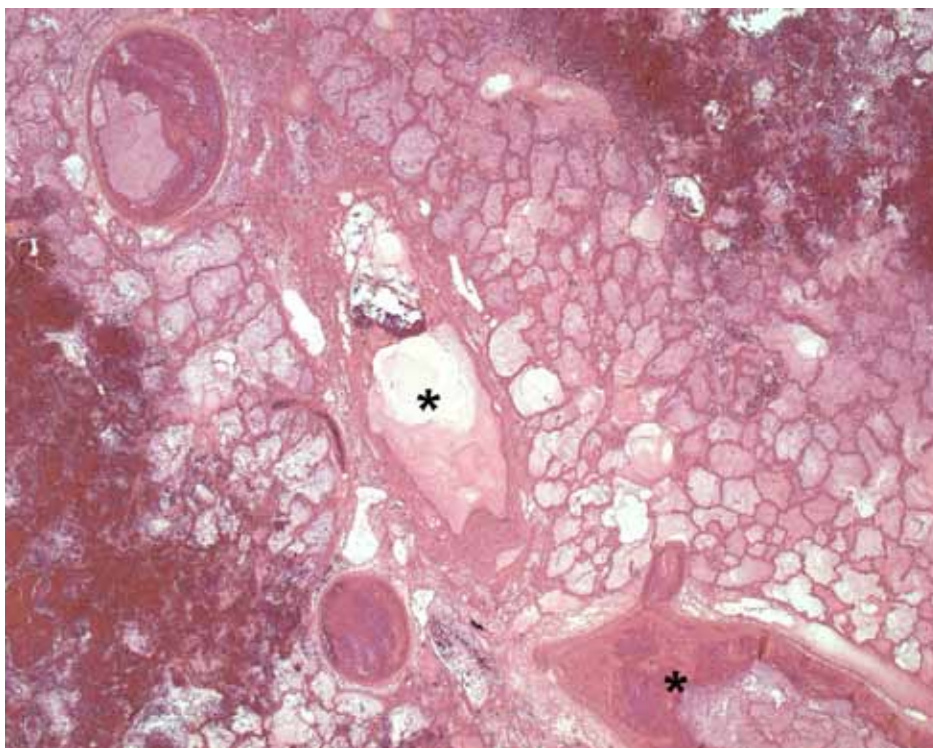


Fig. 4 - Fotomicrografía del pulmón que muestra bronconeumonía necrotizante. Hay necrosis coagulativa del parénquima pulmonar, con áreas de hemorragia y trombosis vascular circundando lesión brónquica necrótica (asteriscos). Note la virtual ausencia de infiltrado inflamatorio. Coloración por la hematoxilina-eosina, aumento original X 25.

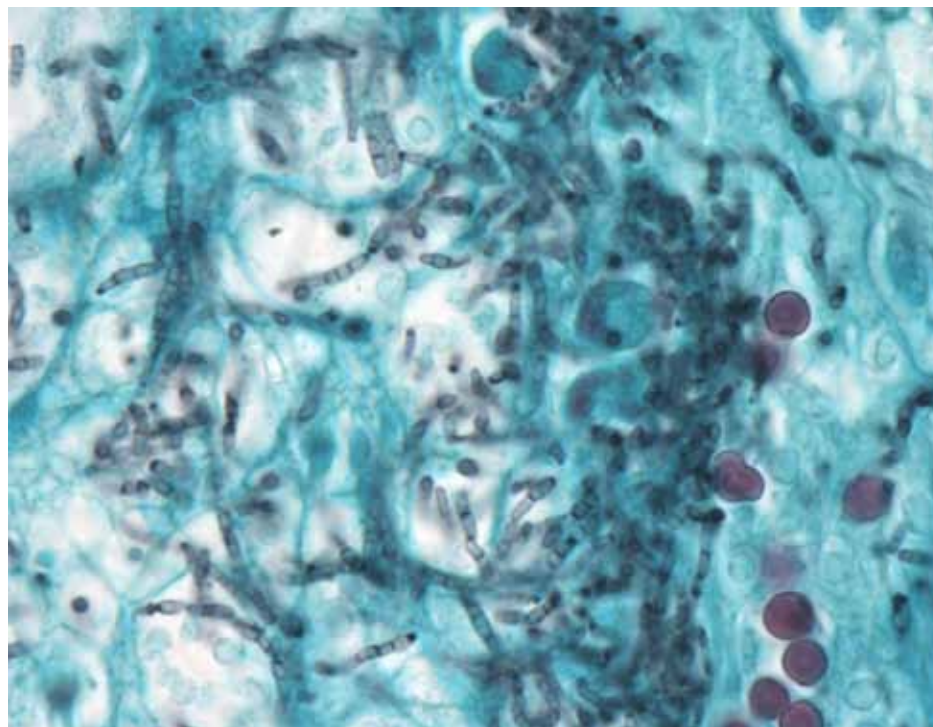


Fig. 5 - Fotomicrografía que exhibe la presencia de hifas fúngicas pequeñas y delgadas, septadas, con morfología sugestiva de hialohifomicosis, en medio de las áreas de necrosis pulmonar, particularmente junto de os bronquios de pared necrótica. Coloración por la técnica de Grocott, aumento original X 1000.

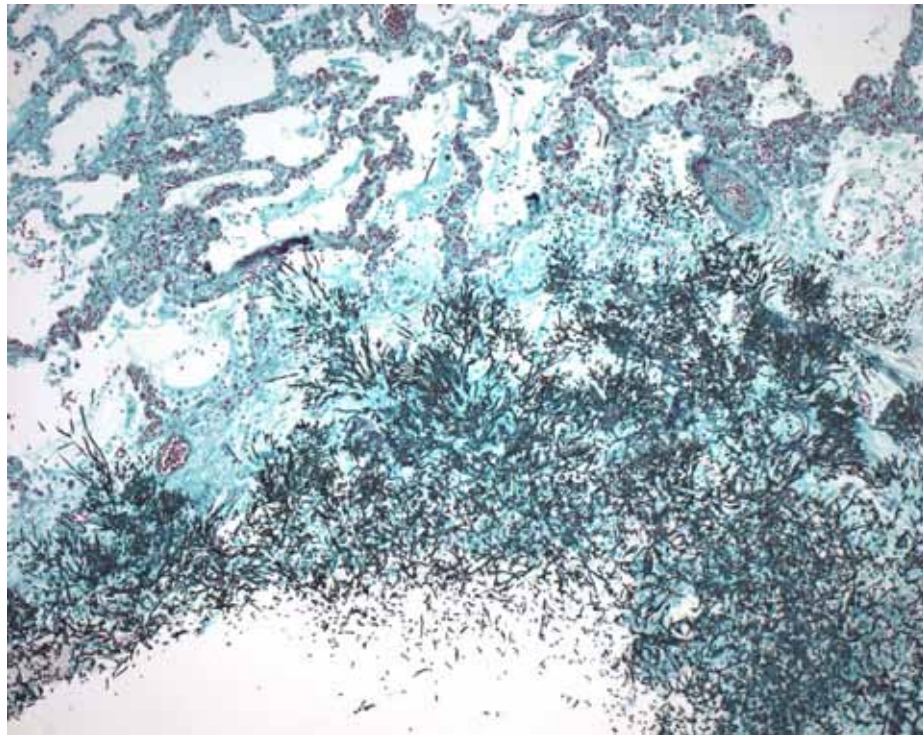


Fig. 6 - Fotomicrografía de lesión pulmonar única y localizada, con invasión de la pared brónquica y del parénquima pulmonar adyacente por hifas fúngicas con morfología sugestiva de *Aspergillus* sp. Note la ausencia de infiltrado inflamatorio. Coloración por la técnica de Grocott, aumento original X 100.

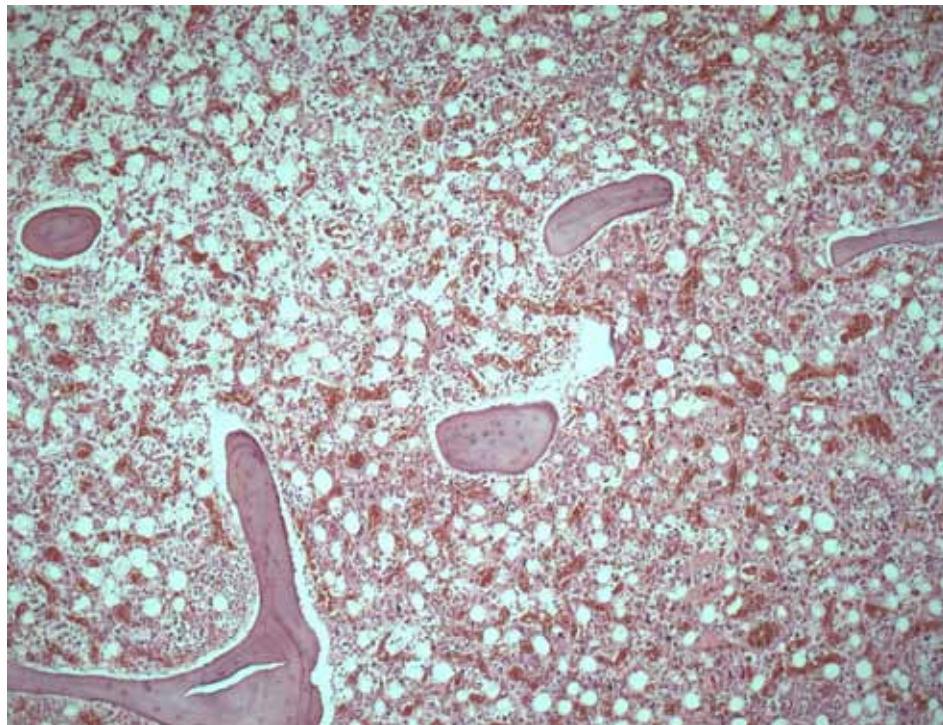


Fig. 7 - Corte histológico de la médula ósea evidenciando acentuada hipoplasia de las series hematopoyéticas, intensa congestión y edema intersticial. Coloración por la hematoxilina-eosina, aumento original X 50.

Referências

1. Avila WS, Grinberg M. Anticoagulação, Gravidez e Cardiopatia. Uma Tríade, três domínios e cinco momentos. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84(1):44-8.
2. Avila WS, Rossi EG, Ramires JAF, Grinberg M, Bortolotto RL, Zugaib M et al. Pregnancy in patients with heart disease: experience with 1000 cases. *Clin Cardiol.* 2003;26(3):135-42.
3. World Health Organization. The World Health Report. Attending to 136 million births, every year: make every mother and child count. Washington (DC); 2005. p.61-77.
4. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Consenso Brasileiro sobre cardiopatia e gravidez: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia para gravidez e planejamento familiar da mulher portadora de cardiopatia. *Arq Bras Cardiol.* 1999;72(Suppl3):1-26.
5. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galie N, Pruszczyk P, et al; for The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2008;29(18):2276-315.
6. Almeida EP, Almeida MAC, Amaral LM, Soares Jr C, Haddad MA, Rodrigues LL. Pulmonary amniotic fluid embolism syndrome: case report and literature review RBTI. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva.* 2007;19(2):238-41.
7. Mangione JA, Lourenço RM, Santos ES, Shigueyuki A, Mauro MF, Cristóvão AS et al. Long-term follow-up of pregnant woman after percutaneous mitral valvuloplasty. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;50(4):413-7.
8. Delinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008;34(1):17-60.
9. Andrés E, Zimmer J, Affenberger S, Federici L, Alt M, Maloisel F. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: update of an old disorder. *Eur J Intern Med.* 2006;17(8):529-35.
10. Andrés E, Maloisel F. Idiosyncratic drug – induced agranulocytosis or acute neutropenia. *Cur Opin Hem.* 2008,15(1):15-21.
11. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med.* 2007;146(9):657-65.
12. Kelly JP, Kaufman DW, Shapiro S. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia in relation to the use of cardiovascular drugs: The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;49(3):330-41.
13. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel Jr GD. Acute pyelonephitis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):18-23.
14. Nucci M, Anaissie E. Emerging fungi. *Infect Dis Clin North Am.* 2006;20(3):563-79.