

Artículo original

Derrame pericárdico asociado al trasplante de células precursoras hematopoyéticas

Dres. CARLOS M. FIGUEROA TURIENZO*, ADRIAN ALLARIA**, GUILLERMO CHANTADA*, MARISA DI SANTO*** y MARIANA BONDUEL*

RESUMEN

Introducción. El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es una alternativa terapéutica para diversas enfermedades en pediatría, a pesar de que la mortalidad asociada oscila entre 10% y 30% según el tipo de trasplante. El derrame pericárdico es una de las complicaciones que pueden presentarse con frecuencia variable. El objetivo principal de este trabajo fue establecer en forma retrospectiva la prevalencia de derrame pericárdico en una población pediátrica que recibió en forma consecutiva un TCPH en la Unidad de Trasplante de Médula Osea del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Se analizaron, además, las formas de presentación clínica, las probables etiologías, las terapéuticas empleadas y la evolución de estos pacientes.

Población. Todos los pacientes que recibieron un TCPH entre abril de 1994 y diciembre de 1998 en una unidad de trasplante de médula ósea.

Material y métodos. Se revisaron todas las historias clínicas de los niños trasplantados. La evaluación cardiológica consistió en radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma previos al trasplante y ante la sospecha de compromiso cardíaco.

Resultados. Se efectuaron 56 trasplantes a 52 pacientes. La evaluación cardiológica previa fue normal en todos los casos. Se detectó derrame pericárdico en 8 pacientes (14%) con un mediana de aparición de 64 días (rango 1-238) postrasplante. Esta complicación fue significativamente más frecuente en los segundos trasplantes ($p=0,009$). El derrame se resolvió espontáneamente en 2 pacientes, mientras que 6 requirieron drenaje quirúrgico. Ningún paciente falleció a causa del derrame o su tratamiento. La histología y citología fueron diagnósticas en un solo caso de recaída leucémica. Los estudios microbiológicos fueron negativos.

Conclusión. El derrame pericárdico es una complicación del TCPH que puede presentarse en forma temprana o tardía y cuya etiología resulta difícil de precisar. La mayoría de los pacientes requirieron tratamiento quirúrgico. Los sometidos a un segundo trasplante presentaron una frecuencia mayor de esta complicación.

Palabras clave: trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, derrame pericárdico.

SUMMARY

Introduction. Allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells (THSC) is a well-recognized treatment for several pediatric disorders. It is related to an overall mortality ranging from 10 to 30% according to the type of THSC. Pericardial effusions can occur in these patients with a variable frequency. The aim of this study was to report the frequency of these complications, clinical findings and outcome of these patients.

Patients. Chart review of all patients who underwent a THSC between April, 1994 and December, 1998. All patients received complete pre-transplantation cardiological evaluation including chest X ray, ECG, heart ultrasound. All these tests were repeated if pericardial effusion was suspected at any time after transplantation.

Results. Fifty six transplantations in 52 patients were included. Pre-transplant evaluation was normal in all cases. Pericardial effusions were detected in 8 cases (14%) at a median time of 64 (range 1 to 238) days from transplantation. This complication was significantly more frequent in patients who underwent a second transplantation ($p= 0.009$). Pericardial effusion resolved spontaneously in 2 patients whereas 6 required a surgical approach. No patient died because of the pericardial effusion or its treatment. Pathological and cytological examination of the fluid were positive in only one child with malignant pericardial effusion. All cultures were negative.

Conclusion. Pericardial effusion is a complication which can occur at variable time interval after transplantation. Its etiology usually is undetermined. Most patients need a surgical treatment of pericardial effusion. Patients undergoing a second transplantation are more likely to experience this complication.

Key words: allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells, pericardial effusion.

Arch. argent. pediatr 2000; 98(2): 87

* Unidad de Trasplante de Médula Osea.

** Cirugía Cardiovascular.

*** Cardiología.

Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dra. Mariana Bonduel. Unidad de Trasplante de Médula Osea. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Combate de los Pozos 1881. (1245) Ciudad de Buenos Aires.

INTRODUCCION

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es una alternativa terapéutica cuya indicación en pacientes pediátricos se ha extendido al tratamiento de diversas enfermedades hematológicas, oncológicas, inmunológicas y metabólicas.¹ En esta última década se ha logrado incrementar el número de pacientes trasplantados

y mejorar su sobrevida sobre la base de una más precisa tipificación antigénica del donante y del receptor y al uso de nuevas fuentes de tejido hematopoyético (células progenitoras de sangre periférica y sangre de cordón umbilical y de placenta).² A pesar de los avances actuales en la prevención y tratamiento de las complicaciones inmunológicas, infecciosas y tóxicas relacionadas al trasplante, la mortalidad asociada a éstas oscila entre 10% y 30% según el tipo de trasplante utilizado.³

La toxicidad cardíaca y, en particular el derrame pericárdico (DP), son una de las complicaciones que con una frecuencia variable se observan asociadas al TCPH.^{4,5} El objetivo de este trabajo fue establecer en forma retrospectiva la prevalencia de DP en una población pediátrica que recibió en forma consecutiva TCPH en la Unidad de Trasplante de Médula Osea del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Se analizaron las formas de presentación clínica, las probables etiologías, las terapéuticas empleadas y la evolución de estos pacientes.

Población

Se incluyeron todas las historias clínicas de niños que recibieron un TCPH en la Unidad de Trasplante de Médula Osea del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" entre abril de 1994 y diciembre de 1998.

MATERIAL Y METODOS

Se analizaron las historias clínicas de todos los pacientes con TCPH. Se estableció el diagnóstico de DP (acumulación de líquido en el saco pericárdico) por ecocardiograma. Se registraron la edad, el sexo, las enfermedades de base, el tipo de trasplante, los antecedentes de TCPH previos, el régimen condicionante, la presencia de enfermedad injerto contra huésped, las complicaciones infecciosas coincidentes con el DP, la evolución inmediata del DP y la evolución ulterior del paciente.

El régimen condicionante consistió en la aplicación al paciente de quimioterapia y/o radioterapia en los días anteriores al trasplante, con el fin de obtener un efecto inmunosupresor y mieloablativo que facilitara el implante del tejido trasplantado.

El diagnóstico de reacción injerto contra huésped se estableció sobre la base de criterios clínicos (compromiso cutáneo, digestivo o hepático) e histológicos (biopsia del órgano afectado).^{6,7}

Se consideraron complicaciones infecciosas aquéllas en las que pudo documentarse un agente

etiológico a través de cultivos o estudios virológicos (cultivo rápido o búsqueda de antígenos por inmunofluorescencia).

El protocolo de evaluación cardiológico previo al trasplante incluyó una radiografía de tórax, un ecocardiograma (bidimensional y modo M) y un electrocardiograma. Estos estudios se repitieron ante la presencia de signos de insuficiencia cardíaca, dificultad respiratoria, hepatomegalia o síndrome febril persistente sin causa evidente. Los derrames pericárdicos fueron clasificados como pequeños, grandes o muy grandes según su localización fuera sólo posterior, rodearan todo el corazón o se asociaran con movimientos oscilantes de éste (swinging motion), respectivamente.⁸ Se consideró como signo ecocardiográfico de taponamiento al colapso diastólico de las cavidades derechas. En todos los casos en que se decidió punción o drenaje quirúrgico, se enviaron muestras de líquido pericárdico para detección de bacterias (incluido el cultivo para micobacterias), hongos y citomegalovirus (CMV). Asimismo, se realizó un estudio citológico y una biopsia de pericardio.

Con relación a la evolución inmediata, se consideraron la resolución espontánea o quirúrgica del DP, las complicaciones asociadas al mismo y el diagnóstico etiológico.

En cuanto a la evolución ulterior de los pacientes, se consideró la reaparición del DP, el estado de enfermedad de base del paciente y la sobrevida al momento de la evaluación.

Se utilizó la prueba exacta de Fischer para analizar la significación estadística de las proporciones del DP con relación al antecedente de TCPH previo, enfermedad de base y régimen condicionante (quimioterapia exclusiva vs. combinación con irradiación).

RESULTADOS

1. La prevalencia de derrame pericárdico en la población observada fue de 8/52 pacientes, 4 de los cuales habían recibido un trasplante previo. Diecinueve pacientes eran de sexo femenino y 33 de sexo masculino; la mediana de edad fue 9 años, con un rango de 4 meses a 21 años. La prevalencia de derrame pericárdico en los pacientes que recibieron un único trasplante fue (5/48, 10%) mientras que en aquellos pacientes que recibieron un segundo trasplante la misma fue de (3/4, 75%). Este fue el único dato que mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,009$) entre los pacientes que presentaron esta complicación y el resto de la población.

En la *Tabla 1* se muestran las características generales de estos pacientes, la enfermedad de base, el tipo de trasplante, el régimen condicionante, el cuadro clínico al momento del diagnóstico del DP, el grado de derrame, el momento de aparición, la presencia de infección o enfermedad de injerto contra huésped.

2. *Evolución y tratamiento*: Dos pacientes con DP pequeño tuvieron una resolución espontánea del derrame pericárdico dentro del mes de su diagnóstico, mientras que en cinco casos se efectuó un drenaje quirúrgico por presentar una progresión del mismo. Sólo en uno de ellos, quien tuvo una evolución rápida al taponamiento cardíaco, se le realizó previamente una evacuación parcial del saco pericárdico por punción. Ningún paciente presentó complicaciones relacionadas al procedimiento quirúrgico, pudiéndose retirar el tubo de drenaje luego de 5 o 7 días. El líquido evacuado fue sero-hemorrágico en cinco casos y seroso en el restante, que correspondió a una recaída leucémica. No se identificaron microorganismos en ninguno de los casos. La citología y la histología sólo fueron diagnósticas en el caso en que

se detectó una recaída leucémica en el pericardio. En los pacientes restantes, el diagnóstico histológico fue el de pericarditis serofibrinosa inespecífica.

3. *Evolución ulterior*: Tres de los pacientes se han mantenido libres de enfermedad y sin secuelas cardíacas (N° 3, 4 y 6). Dos pacientes (N° 5 y 7) fallecieron durante la internación, en la que se efectuó el drenaje pericárdico como consecuencia de complicaciones infecciosas no relacionadas con el derrame pericárdico (sepsis micótica en un caso y una neumopatía en el otro). Un paciente (N° 8) falleció dos meses después del drenaje quirúrgico por un síndrome linfoproliferativo sin compromiso pericárdico. Un paciente (N° 1) con enfermedad de injerto contra huésped crónica por la que recibía tratamiento inmunosupresor falleció tres meses después del drenaje pericárdico por una insuficiencia respiratoria secundaria a una neumopatía aguda. El paciente N° 2, que presentó una recaída leucémica medular y pericárdica, recibió tratamiento quimioterápico obteniéndose una remisión completa; sin embargo un año más tarde tuvo una nueva recaída combinada, falleciendo por paro cardiorrespiratorio.

TABLA 1
Mediciones basales y características del derrame pericárdico en pacientes con trasplante de células hematopoyéticas (TCPH)

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8
Edad (años)	7	4	14	13	19	2	3 meses	1
Sexo	M	M	F	M	F	F	F	M
Enfermedad de base	LLA	LLA	LMC	AAS	AAS	ID	ID	ID
Tipo de trasplante	MO, idéntico	MO, idéntico	MO, idéntico	MO, idéntico	MO, idéntico	Sangre de cordón, idéntico	MO, idéntico	MO, haplo-idéntico
Régimen condicionante	BuCy VP16	ICT VP16	BuCy	Cy GAL	Cy GAL ICT	Cy GAL ICT	BuCy	BuCy
Cuadro clínico	Poliserositis	Poliserositis	SDR	Insuficiencia cardíaca	Insuficiencia cardíaca	Síndrome febril	SDR	SDR
Grado de derrame	Grande	Grande	Pequeño	Pequeño	Grande	Grande	Grande	Grande
Intervalo (días) TCPH-derrame	135	156	238	1	7	64	9	98
Infección	Citomegalovirus	-	Adenovirus	-	-	Candida parapsilosis	-	-
EICH	Crónica	-	Crónica	-	-	-	-	Aguda

Descripción de la población. Abreviaturas: LLA= leucemia linfoblástica aguda, LMC= leucemia mieloide crónica, AAS= anemia aplásica severa, ID= inmunodeficiencia, MO= Médula ósea, BuCy= Busulfán (16 mg/kg)+ciclofosfamida (200 mg/kg), ICT= irradiación corporal total (1.200cGy), GAL= globulina antilinfocitaria, EICH= enfermedad de injerto contra huésped, SDR= síndrome de dificultad respiratoria, TCPH= trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

DISCUSION

El derrame pericárdico se observó como una complicación relativamente frecuente en los pacientes trasplantados evaluados en esta serie. Esta complicación se detectó en distintos momentos luego del trasplante y presentó una evolución variable requiriendo un abordaje quirúrgico en la mayor parte de los casos, no pudiéndose detectar, en la mayoría, la etiología del derrame a pesar de haberse llevado a cabo minuciosos estudios diagnósticos.

Los pacientes que han recibido un TCPH suelen presentar frecuentemente ciertos signos y síntomas (hepatomegalia, taquicardia, taquipnea y disnea) que pueden aparecer como consecuencia del daño de los órganos por los diversos agentes infecciosos o tóxicos. Por lo tanto, es importante considerar el derrame pericárdico como un diagnóstico diferencial en estos pacientes para solicitar los estudios complementarios necesarios que permitan detectar oportunamente esta complicación. La radiografía de tórax ayuda a orientar el diagnóstico, pero la confirmación y la valoración de su magnitud dependen del ecocardiograma.⁴⁻⁵ Todos nuestros pacientes tenían un ecocardiograma normal anterior al trasplante. La valoración cardiológica anterior ayuda a evaluar el riesgo de toxicidad cardíaca, pero no permite predecir el compromiso miocárdico o pericárdico severo.⁵

Para análisis de las posibles causas de DP en el TCPH es conveniente tener en cuenta el momento de su aparición. En su mayoría, el derrame se presentó en el primer mes del trasplante. La causa de derrame pericárdico temprano más frecuentemente descripta en la bibliografía es la toxicidad relacionada con la administración de ciclofosfamida. Este agente alquilante, utilizado en los regímenes condicionantes en dosis que oscilan entre 120 y 200 mg/kg, puede producir a nivel cardíaco una lesión en pericardio y/o miocardio. Se ha postulado que la lesión en el endotelio de los pequeños vasos intramiocárdicos ocasionaría una pérdida de líquido intravascular al intersticio con la formación de edema intra- miocárdico y derrame pericárdico serofibrinoso.⁹ Por el momento y forma de presentación, la toxicidad por ciclofosfamida puede asumirse como la causa de derrame pericárdico en tres pacientes de nuestro estudio. Se desconoce la frecuencia de esta complicación en pediatría. En un estudio sobre causas de mortalidad temprana postrasplante en pacientes pediátricos, se describe un caso de muerte relacionada con fallo cardíaco entre setenta pacientes fallecidos.¹⁰

En pacientes adultos, la frecuencia de cardiotoxicidad varía entre 5 y 43% según las series.^{4,5,11} La

mayor toxicidad relacionada con el régimen condicionante es reconocida como una limitante del éxito de segundos trasplantes cuando éstos se realizan antes de los seis meses del primero, informándose una mortalidad del 40% dentro de los primeros 100 días.¹² Estos datos coinciden con la mayor incidencia de derrame pericárdico en pacientes que recibieron un segundo trasplante en nuestra serie. Superada la etapa temprana del trasplante, la ciclofosfamida no es reconocida como causa de derrame pericárdico en el TCPH; desde el punto de vista de toxicidad queda por analizar el rol de la radioterapia. La pericarditis actínica puede presentarse en forma aguda o crónica, pero luego de dosis que habitualmente superan los 4.000 cGy.¹³ Las dosis utilizadas en irradiación corporal total (1.000-1.200 cGy) o en irradiación linfoidea total (400-800 cGy) se encuentran por debajo de estas cifras y no aumentarían el riesgo de pericarditis temprana. Algunos autores describen el antecedente de irradiación corporal total en pericarditis de presentación tardía.¹³ En uno de nuestros pacientes este factor podría haber contribuido a la aparición del derrame pero la coexistencia de otras probables etiologías (infección por *Candida parapsilosis*) y la inespecificidad de la citología e histología no permiten confirmar este diagnóstico. La pericarditis de causa infecciosa no es frecuente en los pacientes que reciben un TCPH, sin embargo, la revisión de la bibliografía permite encontrar casos aislados asociados a bacterias como *Morganella morganii*, *Aspergillus* e infecciones virales.¹⁴⁻¹⁶ Dentro de las causas virales se ha descripto asociación de derrame pericárdico e infección por enterovirus,¹⁵ pero el agente más importante a considerar es el CMV. Uno de los pacientes evaluados en nuestra serie presentó un derrame leve en el curso de una neumonitis por adenovirus (diagnóstico por inmunofluorescencia directa en el lavado broncoalveolar), el que se resolvió al mismo tiempo que el cuadro respiratorio, lo que orientaría a pensar en una etiología común.

Una serie de siete pacientes¹⁷ publicada en 1996 describió la presencia de poliserositis como forma de comienzo de enfermedad de injerto contra huésped crónica, en cinco de ellos asociada con infección por CMV y en igual número con cistitis hemorrágica. Un paciente de nuestra serie presentó un cuadro muy similar a los descriptos. La ausencia de signos directos de enfermedad viral en el líquido o la biopsia pericárdica favorecen la presunción de un fenómeno inmunológico. La recaída leucémica en pericardio luego del trasplante de médula ósea es un hallazgo infrecuente pero ha sido informada previamente.¹⁸ Se han publicado casos de recaída leucémica

postrasplante en pleura y en parénquima pulmonar. Estos sitios de recaídas extramedulares poco frecuentes están siendo informados con más frecuencia últimamente debido a la mayor sobrevivencia de los pacientes con estas enfermedades.

Respecto a la conducta a tomar frente a un derrame pericárdico en un paciente trasplantado, es necesario en estos casos valorar la magnitud y el compromiso hemodinámico, la sospecha de etiología infecciosa y el momento de presentación del derrame. En una etapa temprana del trasplante en aquellos pacientes con derrame leve, la conducta inicial puede ser expectante pero con un seguimiento clínico y ecocardiográfico muy estricto. La progresión del derrame indica la necesidad de su evacuación sin demora, ya que el taponamiento depende no sólo del volumen sino también de la velocidad con que éste se instala. La situación hematológica de estos pacientes hace recomendable el drenaje quirúrgico sobre la pericardiocentesis por su menor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Esta conducta coincide con las recomendaciones generales para el manejo de derrames pericárdicos en pacientes con enfermedades malignas.¹⁹ La heterogeneidad de las causas de derrame pericárdico de aparición tardía hace que, de no haberse arribado a un diagnóstico a través de otros exámenes, deba pensarse en su drenaje para intentar aclarar la etiología. Si es posible se realizará conjuntamente una biopsia de pericardio, aunque su sensibilidad es para algunos autores inferior a la citología.¹⁹

CONCLUSION

El DP se presenta como una complicación relativamente frecuente en el TCPH, tanto en etapas tempranas como tardías. Su etiología es difícil de precisar. Requiere de un seguimiento muy estricto y es frecuente su indicación quirúrgica. El drenaje quirúrgico puede realizarse con baja morbimortalidad. Los pacientes que reciben un segundo TCPH fueron, en nuestra muestra, particularmente susceptibles de presentar esta complicación.

BIBLIOGRAFIA

- O'Reilly RJ, Papadopoulos E, Boulad F. Allogeneic bone marrow transplantation. En: Transplantation Immunology. Bach F, Auchinloss HJ eds. New York: Wiley-Liss, 1991: 161-198.
- Kurtzberg J, Laughlin M, Graham MD et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *New Eng J Med* 1996; 335: 157-166.
- Champlin RE, Gale RP. The early complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 1984; 21: 101-108.
- Cazin B, Gorin N, Laporte J et al. Cardiac complications after bone marrow transplantation. A report on a series of 63 consecutive transplantations. *Cancer* 1986; 57: 2061-2069.
- Hentenstein B, Stefanic M, Schmeiser T et al. Cardiac toxicity of bone marrow transplantation: Predictive value of cardiologic evaluation before transplant. *J Clin Oncol* 1994; 12: 998-1004.
- Glucksberg H, Storb R, Fefer A et al. Clinical manifestations of graft versus host disease in human recipient of marrow donors. *Transplantation* 1974; 18: 295-304.
- Przepiorka D, Weisdorf D, Martin et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 825-828.
- Snider R, Serwer G, Ritter S. Echocardiography in pediatric heart disease. Mosby. 2nd ed.: 545-547.
- Mills B, Roberts R. Cyclophosphamide induced cardiomyopathy. *Cancer* 1979; 43: 2223-2226.
- Garaventa A, Porta F, Rondelli R et al. Early deaths in children after BMT. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10: 419-423.
- Kupari M, Volin L, Soukas A et al. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: electrocardiographic changes, arrhythmias, heart failure and autopsy findings. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5: 91-98.
- Calderwood S, Doyle J, Rolland Grinton M et al. When are second allogeneic bone marrow transplants indicated in pediatric patients. *Internat J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 5: 337-343.
- Cohn K, Stewart R, Fajardo L, Hancock W. Heart disease following radiation. *Medicine* 1967; 46: 281-298.
- Sica S, Di Mario A, Salutari P et al. *Morganella morgani* pericarditis after resolvent splenectomy for immune pancytopenia following allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1052-1053.
- Galama J, de Leeuw N, Wittebol S et al. Prolonged enteroviral infection in a patient who developed pericarditis and heart failure after bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 1004-1008.
- Le Moing, Lortholary O, Timsit J et al. *Aspergillus* pericarditis with tamponade: Report of a successfully treated case and review. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 451-460.
- Seber A, Khan SP, Kersey J. Unexplained effusions with allogeneic bone marrow transplantation and acute or chronic graft versus host disease. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 207-211.
- Bunin N, Pui CH, Hustu O, River G. Unusual extramedullary relapses in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1986; 109: 665-668.
- Wilkes J, Panos F, Vaickus L, Pérez. Malignancy related pericardial effusion. 127 cases from the Roswell Park Cancer Institute. *Cancer* 1995; 76: 1377-1387.