

## Infecciones en hematología. Casos clínicos

COORDINADORES: J. DÍAZ MEDIAVILLA. *Madrid*  
E. CARRERAS. *Barcelona*

### Resumen del simposio

Siguiendo las instrucciones del presidente del comité científico hemos elaborado un simposio básicamente clínico en el que la audiencia tenga la ocasión de asistir a la presentación de casos prácticos sobre infecciones. Sería muy deseable que durante dicha presentación existiera participación del público, lo que permitiría a muchos expresar sus problemas de cada día en este terreno.

En hematología clínica la infección constituye el capítulo que consume más energía de nuestra práctica. Una gran cantidad de nuestros pacientes sufre infecciones evidentes y otra tiene síntomas o signos de infección que finalmente no son tales. Por si fuera poco, muchos que no lo parecen inicialmente, tienen una infección subyacente que provoca complicaciones y a veces la muerte. Por eso debemos estar permanentemente alerta en la interpretación de la fiebre, posibles focalidades infecciosas y valoración de aislamientos microbiológicos que pueden o no ser relevantes para el paciente. El manejo correcto de este problema es esencial para la supervivencia y requiere la concurrencia de un laboratorio de microbiología competente y de infectólogos especializados que complementen nuestro trabajo.

La enfermedad de base y su momento evolutivo, los tratamientos que ha recibido el paciente y su entorno condicionan el tipo de infección que le acecha.

De forma esquemática se puede decir que existen varias situaciones que predisponen a diferentes riesgos cuantitativos y cualitativos de infección. La falta de integridad de barreras (cutánea = catéteres y heridas quirúrgicas), la neutropenia severa y su duración, el déficit de inmunidad celular (esteroides, ciclosporina, análogos de purinas, alotrasplante, anticuerpos monoclonales) o el déficit de inmunidad humoral (hipogamaglobulinemia) han de tenerse en cuenta para orientar las pruebas diagnósticas.

La gravedad inicial del paciente y la neutropenia severa condicionan la necesidad de usar terapias empíricas precoces antes de tener diagnóstico definitivo, pero debe proscribirse la costumbre de dar antibióticos a todo paciente con fiebre si no hay un argumento para hacerlo.

En este simposio se presentarán una serie de casos vividos por excelentes hematólogos e infectólogos muy dedicados a la infección en hematología. Sus casos nos ayudarán a comprender mejor las dificultades y los caminos para resolverlas. Les agradecemos su excelente trabajo.

## NÓDULOS PULMONARES BILATERALES EN VARÓN JOVEN CON TRASPLANTE ALOGÉNICO NO EMPARENTADO

L. VÁZQUEZ

Médico Adjunto. Servicio de Hematología.  
Hospital Universitario de Salamanca

Varón de 35 años, diagnosticado de linfoma folicular en estadio IV-A en diciembre de 2000, FLIPI 1 al diagnóstico (estadio IV). Recibió tratamiento con quimioterapia y, después de tres líneas, alcanzó respuesta completa. Posteriormente desarrolla pancitopenia, diagnosticándose de síndrome mielodisplásico con fibrosis probablemente secundario a quimioterapia por lo que fue sometido a un trasplante alogénico de células hemopoyéticas de sangre periférica (TCH) de donante no emparentado HLA idéntico 8/8, con incompatibilidad menor ABO bajo acondicionamiento mieloablatoivo con ciclofosfamida y radioterapia corporal total con fecha de infusión el 1 de junio de 2006. Posteriormente al TCH, ha seguido controles en consulta de trasplante alogénico, con antigenemia de CMV y antígeno galactomanano (AGM) dos veces por semana. La profilaxis antifúngica con AmBisome™ nebulizado más fluconazol, profilaxis anti-*P. jiroveci* con TMP/SMX y antiviral con aciclovir se ha realizado de forma correcta. Como complicaciones importantes postrasplante, desarrolló enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) grado 3 cutánea, iniciando tratamiento con esteroides 2 mg/kg/día (finalizado en octubre de 2006). Posteriormente presentó lesiones psoriasiformes, biopsiadas, compatibles con EICHc, manteniendo tratamiento con tacrolimus y tratamiento tópico. Como complicaciones infecciosas, presentó reactivación de infección por CMV, recibiendo tratamiento con valganciclovir y negativizando antigenemia en la primera semana de tratamiento.

El día 17 de noviembre de 2007, día +179 de TCH, al presentar dos determinaciones seriadas de galactomanano (AGM) positivo se solicita tomografía axial computarizada (TAC) de alta resolución torácica (TAR), que muestra opacidades nodulares en segmento apicoposterior del LSI irregulares y en contigüidad de hasta 2 cm de diámetro transversal. Se acompaña de pequeñas opacidades nodulares centrolobulillares, algunas con configuración en "árbol en brote" tanto el LSI como en LSD (Figuras 1 y 2). Ante la infección fúngica probable por criterios de EORTC, se inició tratamiento empírico con voriconazol a dosis habituales. Durante las dos semanas siguientes, apareció empeoramiento clínico con febrícula alta de predominio nocturno, con sudoración profusa. No presentó ni tos ni disnea ni dolor torácico. No presentó sintomatología respiratoria de vías altas.

No pérdida de peso cuantificada. El 30 de noviembre de 2006, en la TAC-TAR de reevaluación presenta empeoramiento de sus lesiones: afectación pulmonar intersticial de predominio micronodular y con afectación preferente en pulmón izquierdo, identificándose algunos nódulos de gran tamaño en región apical de LSI (2 cm), en lingula (1 × 2 cm) y tres nódulos basales en LII (de hasta 2 cm). Algunos asocian aumento de densidad en vidrio deslustrado (Figuras 3 y 4), por lo que en ese momento se decide ingreso hospitalario para administración de tratamiento antifúngico combinado con AmBisome™ y voriconazol. Ante la progresión de la infección a pesar del tratamiento antifúngico, se solicitó batería de cultivos, y se realizó fibrobroncoscopia el 11 de diciembre de 2006, que fue diagnóstica.

### Comentarios y diagnóstico

Las muestras de lavado broncoalveolar y de aspirado bronquial revelan bacilos auramina positivos (cultivos posteriores *M. tuberculosis*), por lo que se asume el diagnóstico de enfermedad tuberculosa (tuberculosis pulmonar) y se inicia el tratamiento específico con rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol, con rápida mejoría clínica con desaparición de la fiebre.

Debido al uso de rifampicina, que actúa como inductor enzimático, los niveles de tacrolimus fueron infraterapéuticos. Desarrollando EICH aguda de comienzo tardío en grado 3 cutánea, que alcanza remisión completa con tratamiento tópico y niveles terapéuticos de tacrolimus.

La incidencia de infección por *Mycobacterium tuberculosis* en receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se cifra entre un 0,1% y un 5,5%, en función de si el paciente procede o no de una zona endémica<sup>1,2</sup>. En un estudio realizado en España en el año 2000 en pacientes que habían sido tratados mediante un TPH<sup>3</sup>, la tuberculosis fue más frecuente –respecto a la población general– después de un TPH alogénico pero no después de un TPH autólogo; por otro lado, apareció de forma tardía (mediana de 324 días) y registró una mortalidad no despreciable (25%).

Parece que la incidencia de tuberculosis es superior en receptores de trasplantes de órgano sólido, siendo una infección relativamente infrecuente en el TPH, incluso en países como España con una prevalencia elevada de infección tuberculosa.

La forma más común de contraer la tuberculosis después de un TPH, en pacientes con exposición previa, es la reactivación de una infección latente. Los factores de riesgo identificados en el TPH son la depleción linfocitaria T, la EICH, el tratamiento con esteroides, la irradiación corporal total y los trasplantes con diferencias antigénicas en el sistema mayor de histocompatibilidad<sup>3-5</sup>.



Figura 1. TAC-TAR efectuado al paciente el 17 de noviembre de 2007.



Figura 2. Detalle del TAC-TAR anterior en Figura 1.

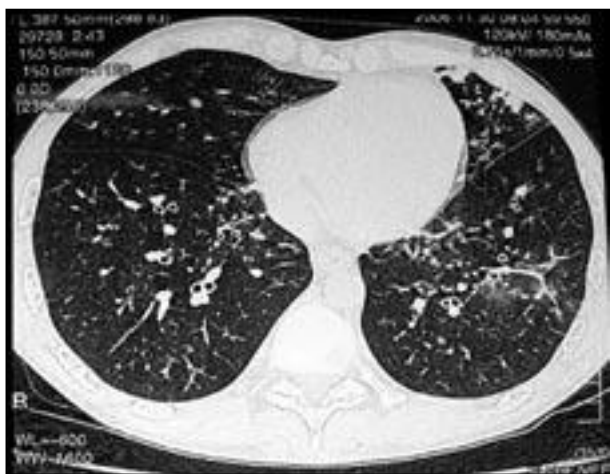


Figura 3. TAC-TAR de reevaluación 13 días después. Se observa empeoramiento de las lesiones.

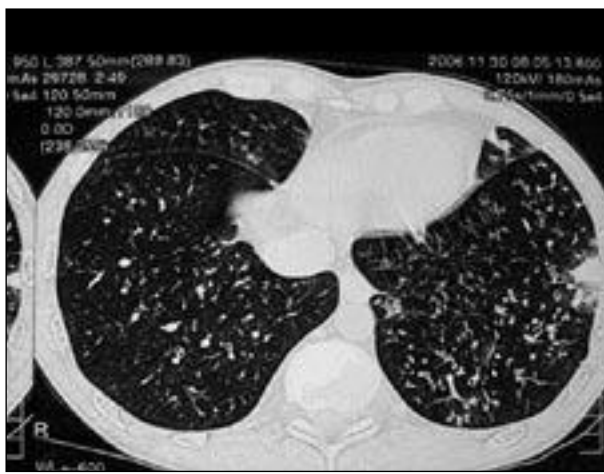


Figura 4. Detalle de imagen del día 30 de noviembre de 2006.

Se han publicado diversas recomendaciones en relación con la tuberculosis en el TPH como las del CDC (Centers for Disease Control and Prevention), IDSA (Infectious Diseases Society of America) y ASBMT (American Society of Blood and Marrow Transplantation)<sup>6</sup>. No obstante, en el momento actual no existe una política estándar en la evaluación de la infección tuberculosa en un paciente que se va a someter a un TPH; cada centro adopta actitudes distintas, y muchas de ellas no incluyen ninguna prueba de *screening* de infección latente<sup>4,5</sup>.

El diagnóstico de infección latente tuberculosa es difícil en pacientes inmunodeprimidos, ya que pueden mostrar una respuesta atenuada a la prueba cutánea de la tuberculina (PPD o test de Mantoux), marcador habitual de infección tuberculosa previa en la población general.

Actualmente, la realización del test de Mantoux de forma sistemática pretrasplante se emplea en pocos

centros (un 10%), de acuerdo con los datos de una reciente encuesta europea<sup>5</sup>. La realización del PPD pretrasplante no ha mostrado ser de ayuda para predecir el desarrollo posterior de tuberculosis. La experiencia más amplia publicada con el test de tuberculina la comunicó un grupo turco en una serie de 351 alogénicos<sup>14</sup>. De los 80 pacientes con PPD negativo (<10 mm) pretrasplante, 3 desarrollaron tuberculosis post-TPH.

Ningún paciente que desarrolló tuberculosis postrasplante había recibido profilaxis con isoniazida. De los 5 casos con tuberculosis, 3 eran PPD negativos pretrasplante y 2 no se habían testado. En 235 pacientes no se estudió el PPD pretrasplante, y en 2 de ellos se desarrolló tuberculosis.

Las complicaciones respiratorias tras el trasplante alogénico pueden ser vasculares, EICH, tóxicas o infecciosas. Aunque la enfermedad tuberculosa es una complicación rara, debería ser sospechada incluso en

ausencia de fiebre, tal y como recoge un estudio de registro de la EBMT<sup>1,6</sup>, sobre todo si se trata de un TCH de donante no emparentado (DnE), retraso de la reconstitución inmunitaria, EICH, uso previo o concomitante de esteroides o radioterapia corporal total<sup>6,10</sup>. La frecuencia de la enfermedad tuberculosa, aunque es más alta en los pacientes de trasplante alogénico en comparación con la población sana, es claramente menor que en pacientes de trasplante de órgano sólido<sup>9</sup> o en individuos con otras causas de inmunodepresión como el VIH<sup>10,13</sup>. Radiológicamente, la TC-AR es más sensible que la Rx simple para detectar de forma precoz la enfermedad activa. Los hallazgos radiológicos típicos pueden ser grupos de nódulos y lesiones en “árbol en brote”, sobre todo en los lóbulos superiores y en los segmentos superiores de los lóbulos inferiores<sup>11,12</sup>.

## Conclusiones

La enfermedad tuberculosa debería ser buscada de forma activa en los pacientes de trasplante alogénico que presenten un cuadro sugestivo de patología infecciosa.

## Bibliografía

- Cordonnier C, Martino R, Trabasso P, et al. Mycobacterial infection: a difficult and late diagnosis in stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1229-36.
- Martino R, Martínez C, Brunet S, Sureda A, López R, Domingo-Albos A. Tuberculosis in bone marrow transplant recipients: report of two cases and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 809-12.
- Aljurf M, Gyger M, Alrajhi A, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in allogeneic bone marrow transplantation patients. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24 (5): 551-4.
- George B, Mathews V, Srivastava V, et al. Tuberculosis among allogeneic bone marrow transplant recipients in India. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27 (9): 973-5.
- Navari RM, Sullivan KM, Springmeyer SC, et al. Mycobacterial infections in marrow transplant patients. *Transplantation* 1983; 36 (5): 509-13.
- De La Cámara R, Martino R, Granados E, et al. Tuberculosis after haematopoietic stem cell transplantation: incidence, clinical characteristics and outcome. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 291-8.
- World Health Organization. WHO Report 2004: Global tuberculosis control. Geneva, Switzerland: World Health Organization WHO/CDS/TB/2004.331. Available online: [www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) (Accessed 5/3/05).
- Rieder HL, Watson JM, Raviglione MC, et al. Surveillance of tuberculosis in Europe. Working Group of the World Health Organization and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting on tuberculosis cases. *Eur Respir J* 1996; 9: 1097-104.
- Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish transplantation infection study group, GESITRA. *Transplantation* 1997; 63: 1278-86.
- Roy V, Weisdorf D. Mycobacterial infections following bone marrow transplantation: a 20 year retrospective review. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19 (5): 467-70.
- Heo JN, Choi YW, Jeon SC, Park CK. Pulmonary tuberculosis: another disease showing clusters of small nodules. *Am J Roentgenol* 2005; 184 (2): 639-42.
- Erdstein AA, Daas P, Bradstock KF, Robinson T, Hertzberg MS. Tuberculosis in allogeneic stem cell transplant recipients: still a problem in the 21st century. *Transplant Infectious Disease* 2004; 6: 142-6.
- Ku SC, Tang JL, Hsueh PR, Luh KT, Yu CJ, Yang PC. Pulmonary tuberculosis in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 1293-7.
- Garces Ambrossi G, Jakubowski A, Feinstein MB, Weinstock DM. Active tuberculosis limited to foreign-born patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 741-3.
- Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Recommendations of CDC, the Infectious Diseases Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6: 659-734.

## VARÓN DE 54 AÑOS, DIAGNOSTICADO DE LINFOMA FOLICULAR EN TRATAMIENTO CON R-FC, QUE INGresa POR FIEBRE PERSISTENTE Y PANCITOPENIA MODERADA

M. LIZASOAIN<sup>1</sup>, C. GRANDE<sup>2</sup>,  
B. DE DIOS<sup>1</sup>, E. GIMÉNEZ<sup>2</sup>, J.M. AGUADO<sup>1</sup>,  
A. GARCÍA MARCILLA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas.

<sup>2</sup>Servicio de Hematología.

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

## Caso clínico

Paciente de 52 años diagnosticado de linfoma folicular en recidiva, y actualmente en tratamiento con R-FC. Durante los tres primeros ciclos, ha presentado dos episodios de bacteriemia asociada a catéter central por *Staphylococcus coagulasa* negativo. Ingresa en marzo de 2005, tras cuarto ciclo de R-FC, por fiebre elevada y tinitona con sospecha de nuevo episodio de bacteriemia asociada a catéter. En sangre periférica tenía 4.120/mm<sup>3</sup> leucocitos (3.440N, 270L), hemoglobina de 9,7 g/dL, y 32.000/mm<sup>3</sup> plaquetas. Se procede a la retirada del catéter y tratamiento sistémico con vancomicina a pesar de lo cual mantiene fiebre. Se descarta tromboflebitis séptica y el ecocardiograma no sugiere endocarditis aunque no fue concluyente. Diez días después mantiene fiebre aso-



Figura 1. TC torácico.

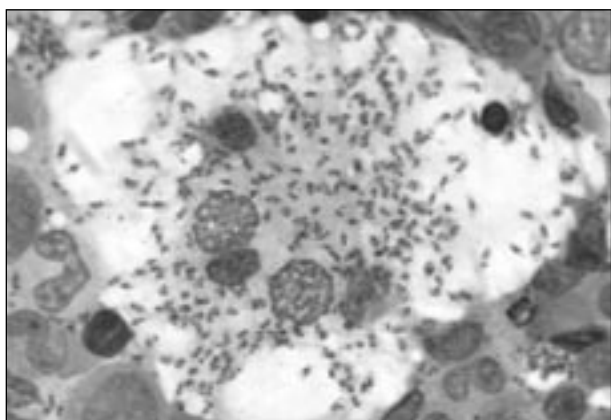


Figura 2. Imagen microscópica de médula ósea.

ciándose cuadro catarral. En el CT torácico se objetivan imágenes pseudonodulares en lóbulo inferior izquierdo (Figura 1). Se realiza fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar y biopsia transbronquial. Las tinciones para bacterias, hongos, *Pneumocystis jirovecii* y micobacterias fueron negativas, pendiente de cultivos. La microscopia muestra inflamación inespecífica sin microorganismos. Las determinaciones de galactomanano sérico fueron negativas. En un aspirado nasofaríngeo crece virus de la gripe B. Coincidiendo con el cuadro viral presenta neutropenia (450  $\mu$ L), y mantiene anemia y trombopenia. Se inició tratamiento con voriconazol y zanamivir.

En cuanto al linfoma, en el CT no se objetivaron adenopatías, estando pendiente el informe de MO. Coincidiendo con el tratamiento referido se observa defervescencia de la fiebre, siendo dado de alta. Reingresa tres días después por reaparición de fiebre alta con escalofríos y tiritona, sin focalidad. Llegó el resultado de

una prueba que resultó diagnóstica.

## Conclusión

En el examen de médula ósea se objetivan imágenes sugestivas de *Leishmania* (Figura 2). Se trata, pues, de un caso de leishmaniasis visceral en paciente con inmunodeficiencia celular secundaria a fludarabina. En pacientes inmunodeprimidos se caracteriza por localizaciones atípicas y recidivas frecuentes. Se inició un ciclo de tratamiento con anfotericina B liposomal, observándose resolución del síndrome febril; posteriormente se mantuvo "profilaxis secundaria" con una dosis mensual durante un año, sin objetivarse recidivas. Con respecto a la imagen pulmonar, una TC realizada veinte días después de la anterior mostraba desaparición de las imágenes pseudonodulares, por lo que se suspendió el voriconazol, sin que se pudiera establecer con certeza la etiología.

## CONDENSACIÓN PULMONAR Y DERRAME PLEURAL EN PACIENTE CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA B TRATADO CON FLUDARABINA ORAL

I. JARQUE RAMOS<sup>1</sup>, G. MARTÍN ARAGONÉS<sup>1</sup>,  
M. SALAVERT LLETJ<sup>2</sup>, J. PEMÁN GARCÍA<sup>3</sup>,  
A. FROUFE SÁNCHEZ<sup>4</sup>, E. SIFRE MARTÍNEZ<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. <sup>2</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas. <sup>3</sup>Servicio de Microbiología. <sup>4</sup>Departamento de Anatomía Patológica. <sup>5</sup>Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario La Fe. Valencia

## Presentación del caso

Varón de 66 años, con antecedentes de apendicectomía, hemiorrafia y diabetes mellitus de tipo 2, diagnosticado en 1998 de leucemia linfática crónica B (LLC-B) en estadio A (I). En septiembre de 2001 se constató progresión de la enfermedad a estadio C (IV). Se inició tratamiento con clorambucil continuo, 2 mg/día, que se administró durante dos años. En enero de 2004 se inició terapia de segunda línea con fludarabina oral (40 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días, cada 4 semanas). Se efectuó profilaxis con cotrimoxazol oral (trimetoprim a 160 mg/sulfametoxazol 800 mg cada 12 horas dos veces por semana). Seis meses después se suspendió la fludarabina por complicaciones (neumonía basal izquierda sin documentación microbiológica y anemia grave) y se reanudó un año más tarde (agosto de 2005).

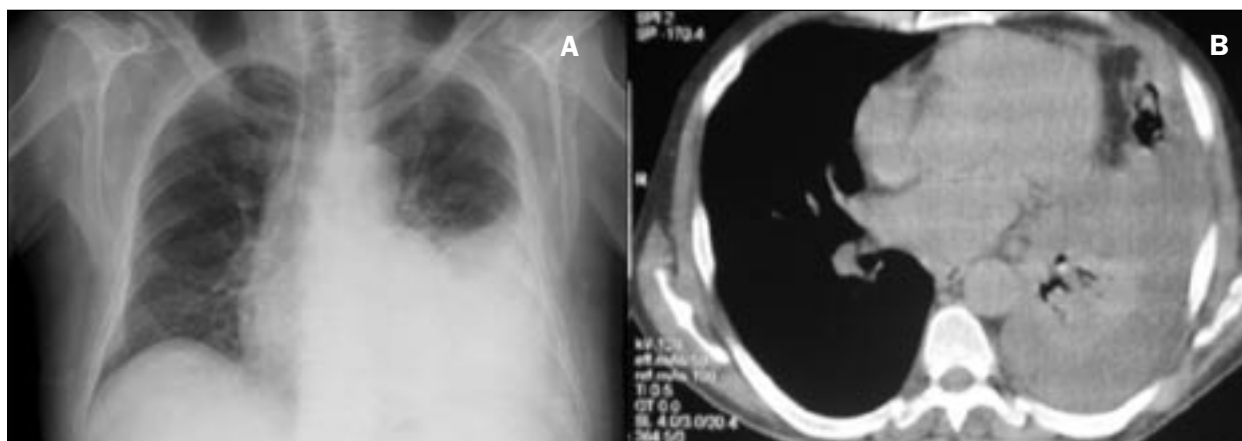


Figura 1. A: Radiografía posteroanterior de tórax. Aumento de densidad en base izquierda correspondiente a condensación alveolar y derrame pleural. B: Tomografía axial computada de tórax. Condensación alveolar que ocupa el lóbulo inferior izquierdo y parte de la lingula, con derrame pleural acompañante.

En mayo de 2006 ingresó por fiebre con escalofríos y dolor pleurítico de 5 días de evolución. El examen físico reveló deshidratación y palidez. La saturación arterial de  $O_2$  fue 95%, la temperatura axilar 37,4 °C y la tensión arterial 140/70 mmHg. La frecuencia cardíaca era rítmica (106 lpm). La auscultación pulmonar detectó hipoventilación generalizada, más marcada en base izquierda, con estertores crepitantes secos teleinspiratorios. La exploración del abdomen y de los miembros fue normal.

Los resultados más relevantes de las exploraciones complementarias fueron: Hemograma: leucocitos  $7 \times 10^9/L$  (segmentados 37%, linfocitos 53%, monocitos 9%), hemoglobina 15,7 g/dL, plaquetas  $85 \times 10^9/L$ . Bioquímica sérica: glucosa 344 mg/dL, urea 38 mg/dL, creatinina 0,8 mg/dL, proteínas 7,6 g/dL,  $Na^+$  128 mmol/L,  $K^+$  4,7 mmol/L, bilirrubina 1,4 mg/dL, AST/GOT 35 UI/L, ALT/GPT 56 UI/L, LDH 395 UI/L, CPK 13 UI/L, proteína C-reactiva 106 mg/L. Hemostasia: índice de Quick 74%, fibrinógeno 452 mg/dL, TTPA 33 s. Gasometría arterial: pH 7,45,  $P_{CO_2}$  37 mmHg,  $P_{O_2}$  70 mmHg, bicarbonato 25 mmol/L. Los hemocultivos y los antígenos de *Streptococcus pneumoniae* y de *Legionella pneumophila* en orina fueron negativos. La radiografía de tórax mostró aumento de densidad en la base izquierda correspondiente a una condensación alveolar y derrame pleural (Figura 1A). La tomografía axial computarizada (TAC) de tórax confirmó una condensación alveolar que ocupaba el lóbulo inferior izquierdo y parte de la lingula, con derrame pleural asociado (Figura 1B). Se detectaron también adenopatías mediastínicas, axilares y retroperitoneales y una colelitiasis. El líquido pleural obtenido mediante toracocentesis fue un exudado, con proteínas totales de 4,71 g/dL, LDH 256 UI/L, pH 7,41, células  $1,3 \times 10^9/L$  (mononucleares 98%) y ADA 25 UI/L (normal < 18 UI/L).

Se realizó una prueba diagnóstica.

## Resultados

El procedimiento diagnóstico fue una biopsia pleural. El estudio histológico mostró una pleuritis fibrosa con inflamación granulomatosa crónica y abscesificante aguda con presencia de estructuras levaduriformes (Figura 2A). Estas levaduras, que fueron positivas con las tinciones de PAS, Grocott y mucicarmín (Figuras 2B-D), se identificaron como compatibles con el género *Cryptococcus*. No se apreciaron bacilos ácido-alcohol resistentes ni se demostró infiltración neoplásica en la pleura. No se remitió muestra para cultivo al laboratorio de Microbiología, ya que en todo momento se consideró que se trataba de una neoplasia.

## Diagnóstico

Criptococosis pleuropulmonar.

## Evolución

Se realizó la búsqueda de antígeno criptocócico en sangre mediante una prueba de aglutinación de partículas de látex, previamente sensibilizadas con gammaglobulina de conejo antipolisacárido capsular de *Cryptococcus neoformans*. Esta prueba fue positiva con un título de 1:10. La anamnesis dirigida reveló una exposición ambiental clara, ya que vivía cerca de un palomar.

El paciente presentaba estabilidad clínica, no había lesiones cutáneas ni signos de afectación neurológica, por lo que no se practicó punción lumbar. Se indicó tratamiento con voriconazol, 200 mg/12 horas tras dosis de carga,

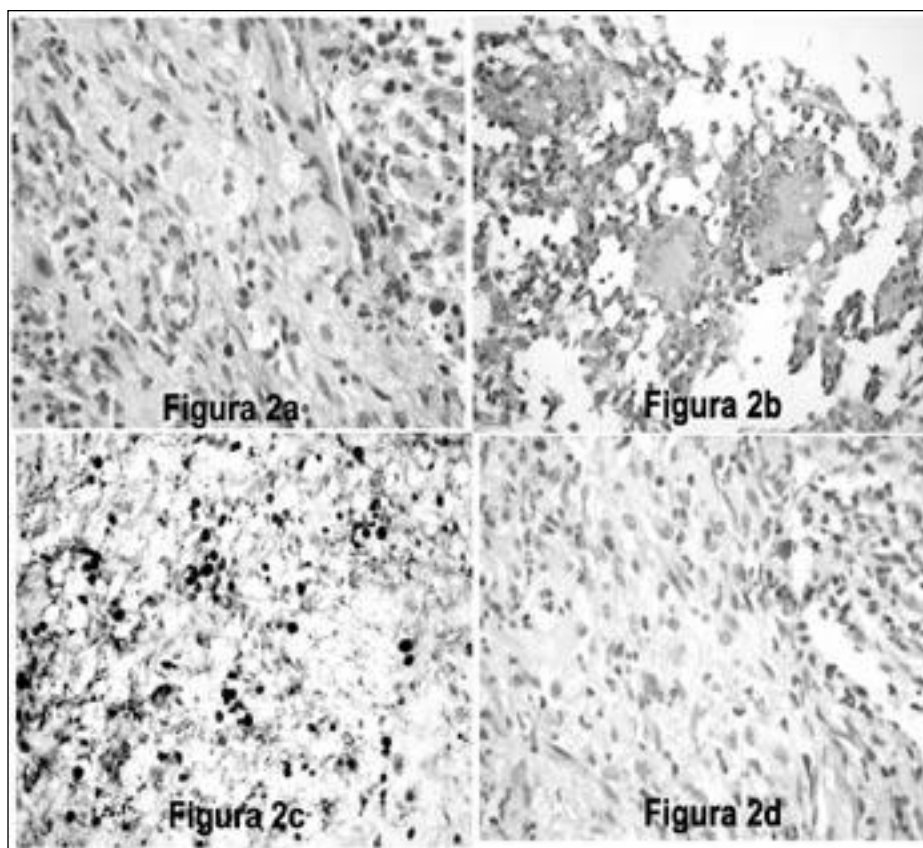


Figura 2. A: Tinción de hematoxilina-eosina (×400). Células gigantes con vacuolas que contienen levaduras. La membrana fúngica es de doble contorno y se reproducen por brotación simple. Los hongos están separados entre sí por una espesa cápsula mucopolisacárida. Fondo inflamatorio de polinucleares y tejido de granulación. B: Tinción del ácido peryódico de Schiff (×400): Levaduras PAS-positivas dentro de células gigantes multinucleares. C: Tinción de Grocott-metenamina-plata (×400). Los hongos destacan contra el fondo negro proporcionado por la tinta. El hongo propiamente dicho es sólo la pequeña esfera central. D: Tinción de mucicarmín (×400): Se aprecia la coloración roja característica de la cápsula criptocócica.

durante 3 meses. El paciente quedó afebril, hubo mejoría del estado general y desaparición del dolor torácico de características pleuríticas. Tras este periodo, los estudios por técnicas de imagen demostraron la total ausencia de alteraciones patológicas en el pulmón y en la pleura.

## Comentarios

La LLC-B, la leucemia más prevalente en los países occidentales, se asocia con inmunodeficiencia tanto humoral como celular. Los niveles bajos de inmunoglobulinas que resultan del defecto de células B, así como la neutropenia, disfunción celular T y deficiencia de complemento, son las principales razones del estado de inmunodeficiencia en la LLC. Tras la introducción de los análogos de las purinas, la fludarabina se ha convertido en tratamiento de primera línea. El efecto adverso más destacado de la fludarabina es la mielotoxicidad, especialmente la leucopenia, pero también induce una disfunción celular T prolongada<sup>1-4</sup>.

Varias especies de microorganismos patógenos pueden sobrevivir en estado latente durante periodos prolongados manteniendo el riesgo potencial de causar enfermedad infecciosa muchos años después, sobre todo si se relajan los mecanismos de defensa del huésped (por ejemplo: *Mycobacterium*, *Nocardia*, *Rhodococ-*

*cus*, *Brucella*, *Histoplasma*, *Strongyloides* o *Leishmania*). Muchos de ellos son causantes de procesos infecciosos de carácter granulomatoso. La infección por *C. neoformans*, un hongo levaduriforme unimórfico, tiene distribución mundial sin un área endémica concreta<sup>5-7</sup>. Puede ser causada por dos variantes de *C. neoformans*: *C. neoformans* var. *neoformans* (la más prevalente en el hemisferio norte) y *C. neoformans* var. *gatti*<sup>8</sup>. La criptococosis es más frecuente en inmunodeprimidos<sup>9-12</sup>. El criptococo es un hongo saprofita con una cápsula polisacárida característica. Su nicho ecológico está poco definido pero se ha asociado con excretas de palomas y de otras aves. La criptococosis humana ocurre normalmente por inhalación del hongo aerosolizado en el ambiente<sup>13</sup>. Cuando llega a producir enfermedad, especialmente diseminada o neuromeningea, la técnica de detección del antígeno criptocócico es muy sensible y específica en líquidos corporales potencialmente estériles (líquido cefalorraquídeo, sangre). En las ocasiones en que se produce fungemia por *C. neoformans*, puede detectarse tanto en hemocultivos convencionales como en frascos especiales para recuperación de hongos patógenos, dependiendo del inóculo existente.

La criptococosis es una causa importante de morbilidad y de muerte en pacientes inmunodeprimidos. Las neoplasias hematológicas, especialmente las linfoides, eran la enfermedad subyacente del 65% de una serie de pacientes con cáncer diagnosticados de criptoco-

cosis. Los defectos inmunitarios típicamente asociados con criptococosis son la linfopenia al inicio de la infección y la disfunción inmunitaria por uso previo de corticoides o fludarabina, generalmente en el mes previo. La infección pleuropulmonar criptocócica puede adoptar varias formas en función del grado de inmunocompetencia del paciente, pero el 68% de los pacientes presentan síntomas. La presentación clínica es inespecífica (fiebre, disnea, tos, dolor pleurítico, insuficiencia respiratoria aguda), y el patrón radiológico más común consiste en nódulos únicos o múltiples, generalmente subpleurales, de 0,5 a 3 cm de diámetro, aunque puede haber opacidades parcheadas, infiltrados diseminados o consolidación focal. En comparación con otras micosis, las cavitaciones son relativamente infrecuentes. El diagnóstico de sospecha de criptococosis pleuropulmonar es raro ya que la presentación clínica sugiere frecuentemente otros procesos como el cáncer de pulmón (primario o metastático). Es importante destacar la ausencia de signos meníngeos en los pacientes inmunodeprimidos no-VIH con criptococosis pulmonar<sup>14</sup>.

Las pruebas serológicas para la detección de *Cryptococcus* son específicas y sensibles (>90%). El método de detección del antígeno criptocócico (glucuroxilomano) más comúnmente usado es el de la aglutinación del látex. Aunque pueden darse falsos positivos en pacientes con enfermedades sistémicas (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis) y reacciones cruzadas con otras levaduras como *Trichosporon cutaneum*, la positividad de la prueba (título  $\geq 1:4$ ) en un líquido biológico debe considerarse infección. Hay que reseñar que en la serie de criptococosis en pacientes con cáncer, sólo el 38% tenía un título positivo (mediana, 1:64; extremos, 1:2 a 1:256)<sup>14</sup>.

En pacientes hematológicos el diagnóstico de criptococosis es raro por dos razones principales: el amplio uso profiláctico de fluconazol a distintas dosis inhibitorias y el hecho de que la infección es a menudo asintomática o caracterizada por síntomas inespecíficos, indistinguibles de los de la enfermedad subyacente<sup>15</sup>. La presentación de la criptococosis en nuestro paciente fue inespecífica y similar a otras entidades, infecciosas y no infecciosas. Por tanto, se necesita un alto índice de sospecha para diagnosticar la criptococosis pleuropulmonar en pacientes con cáncer. Es más, un cuadro clínico compatible con metástasis pulmonares en un paciente con neoplasia conocida debe siempre persuadir al clínico para intentar establecer un diagnóstico definitivo, ya que la neoplasia y la criptococosis pueden ocurrir simultáneamente<sup>16,17</sup>.

Los hongos detectados en los tejidos pueden distinguirse morfológicamente (levaduras o hifas), y según el tamaño y tipo de crecimiento. Las levaduras del género *Cryptococcus* poseen una cápsula densa característica. Cuando el hongo no puede cultivarse, como lamentablemente ocurrió en nuestro caso, la cápsula mucicarmín-positiva (Figura 2D) suele bastar como prueba diagnóstica.

Para la evaluación del paciente es importante resaltar que los pacientes con afectación meníngea tienen síntomas neurológicos prominentes. Por tanto, no es necesaria la punción lumbar en pacientes sin infección por el VIH que tienen criptococosis pulmonar sin síntomas neurológicos.

El tratamiento de elección es la anfotericina B en combinación con un segundo fármaco, bien 5-fluorocitosina o un azol (fluconazol, itraconazol, voriconazol)<sup>18</sup>. La posibilidad de toxicidad medular por 5-fluorocitosina es la principal limitación para usarla en pacientes hematológicos en combinación con anfotericina B u otros antifúngicos. Concretamente, en nuestro paciente era factible un tratamiento ambulatorio y se optó por la monoterapia con voriconazol oral, que fue muy efectiva.

## Bibliografía

1. Samonis G, Kontoyannis DP. Infectious complications of purine analog therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 409-13.
2. Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, Koltz JE, Elias L, Appelbaum FR, et al. Impact of therapy with chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: Intergroup Study Cancer and Leukemia Group B 9011. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3611-21.
3. Hensel M, Kornacker M, Yammeni S, Egerer G, Ho AD. Disease activity and pretreatment, rather than hypogammaglobulinemia, are major risk factors for infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2003; 122: 600-6.
4. Wadhwa, PD, Morrison, VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2006; 33: 240-9.
5. Melzer M, Colbridge M, Keenan F, Stainsby D, Ong EL. Cryptococcosis: an unusual opportunistic infection complicating B cell lymphoproliferative disorders. *J Infect* 1998; 36: 220-2.
6. Chim CS, Liang R, Wong SSY, Yuen KY. Cryptococcal infection associated with fludarabine therapy. *Am J Med* 2000; 108: 523-4.
7. Vigouroux S, Morin O, Milpied N, Mahe B, Rapp MJ, Harousseau JL. *Cryptococcus neoformans* infection in hematologic malignancies. *Rev Med Interne* 2000; 21: 955-60.
8. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, Graviss E, Hamill R, Brandt ME, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992-2000. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 789-94.
9. Pagano L, Fianchi L, Caramatti C, D'Antonio D, Melillo L, Caira M, Masini L, Todeschini G, Girmenia C, Martino B, Cinieri S, Martino P, Del Favero A; Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto Infection Program. Cryptococcosis in patients with hematologic malignancies. A report from GIMEMA-infection program. *Haematologica* 2004; 89: 852-6.
10. Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20: 507-44.
11. Kiertiburanakul S, Wirojtananugoon S, Prachartam R, Sungkanuparph S. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients. *Int J Infect Dis* 2006; 10: 72-8.



12. Benetatos L, Hatzimichael E, Vassou A, Bourantas KL. Cryptococcus lung infection complicating fludarabine treatment in a chronic lymphocytic leukemia patient. *Leuk Res* 2007; 31: 119-20.
13. Zinck SE, Leung AN, Fros M, Berry GJ, Muller NL. Pulmonary cryptococcosis: CT and pathologic findings. *J Compt Ass Tom* 2002; 26: 330-4.
14. Kontoyiannis DP, Peitsch WK, Reddy BT, Whimbey EE, Han XY, Bodey GP, et al. Cryptococcosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2001; 32: E145-50.
15. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 690-9.
16. Igai H, Gotoh M, Yokomise H. Computed tomography (CT) and positron emission tomography with [18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG-PET) images of pulmonary cryptococcosis mimicking lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 837-9.
17. Harada T, Hakuma N, Kamimura A, Ito K, Okamoto K. Pulmonary cryptococcosis within a pulmonary carcinoma-review of reported cases. *Intern Med* 2006; 45: 369-72.
18. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 710-8.



Figura 1

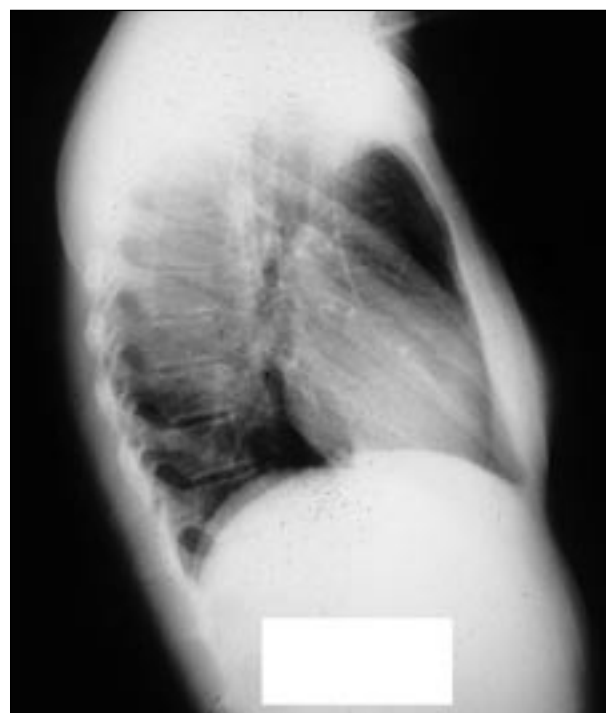


Figura 2

## NEUMONÍA INTERSTICIAL EN UNA PACIENTE JOVEN AFECTA DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

M. ROVIRA TARRATS

*Unitat TPH. Servei d'Hematologia. Hospital Clínic. Barcelona.*

### Descripción del caso clínico

Mujer de 17 años de edad, sin hábitos tóxicos ni alergias conocidas a fármacos y con antecedente de linfedema congénito en extremidad inferior derecha debida a agenesia de vasos linfáticos.

En septiembre de 2005 fue diagnosticada, a raíz del estudio de una pancitopenia, de síndrome mielodisplásico, de tipo anemia refractaria con exceso de blastos (AREB tipo 1). El estudio de citogenética mostraba: +8 y *der 7* (en 11 de 22 metafases estudiadas) (IPSS 2). La biopsia medular fue hipocelular, con ALIP. En el momento del diagnóstico los recuentos hemoperiféricos fueron: leucocitos  $2,6 \times 10^9/L$  (neutrófilos  $0,5 \times 10^9/L$ ), hemoglobina 120 g/L y plaquetas  $115 \times 10^9/L$ . El estudio de fragilidad cromosómica resultó negativo.

En diciembre de 2005 ingresó por fiebre con focalidad respiratoria (tos y dolor pleurítico) con auscultación pulmonar normal. En la radiología torácica se observó un tenue infiltrado intersticial. Se practicó una fibrobroncoscopia que fue informada como normal, y todas las pruebas microbiológicas rápi-

das así como los cultivos resultaron negativos. Una TC torácica confirmó un discreto patrón intersticial. Se inició tratamiento antibiótico de amplio espectro con mejoría del cuadro y la paciente fue dada de alta.

La paciente prosiguió controles en Consultas Externas, permaneciendo asintomática y con radiologías de tórax normales. Dado el pronóstico de su enfermedad hematológica, y al carecer de familiares histocompatibles, se inició una búsqueda de donante no emparentado.

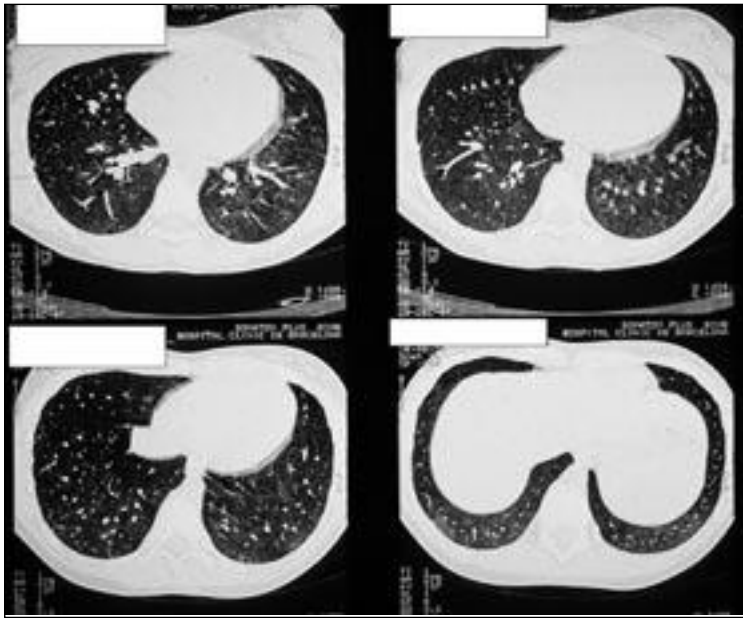


Figura 3

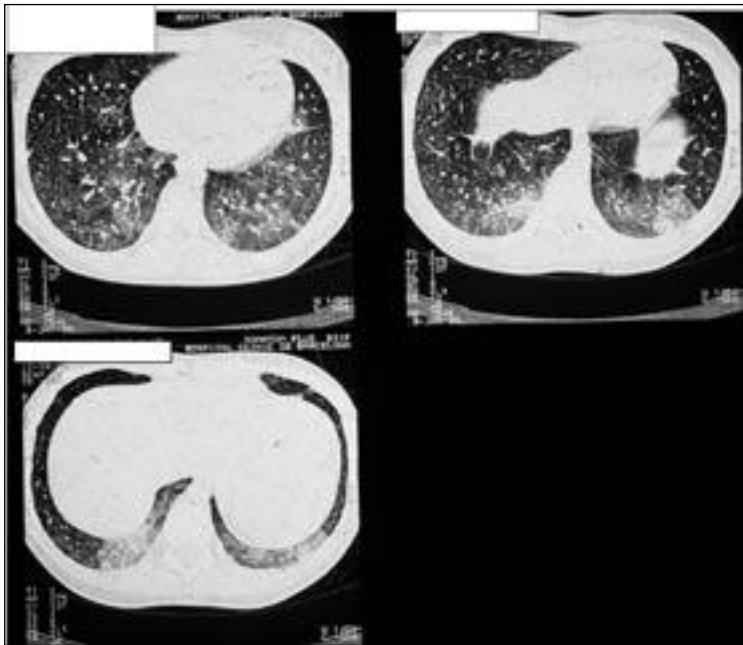


Figura 4

En noviembre de 2006 la paciente presentó una agudización del síndrome mielodisplásico (30% de blastos en médula ósea); y, en la analítica: leucocitos  $2,3 \times 10^9/L$  (neutrófilos 20%, blastos 15%), hemoglobina 80 g/L y plaquetas  $88 \times 10^9/L$ . En este contexto ingresa por fiebre con focalidad respiratoria (tos y dolor pleurítico), en la radiología de tórax se observó un llamativo patrón intersticial retículo-nodulillar y la TC torácica mostraba la existencia de múltiples engrosamientos septales en parénquima pulmonar bilaterales y simétricos y un patrón en vidrio deslustrado en ambos lóbulos inferiores. Se realizó una fibrobroncoscopia que resultó diagnóstica.

### Diagnóstico

En la fibrobroncoscopia se procedió a un lavado broncoalveolar y un broncoaspirado. Se obtuvo un material de aspecto lechoso y en los cultivos creció un *Staphylococcus aureus*. En la citología del broncoaspirado pudo observarse macrófagos así como material de aspecto hialino, tinción de PAS positivo. Todo ello constituía diagnóstico de una proteinosis alveolar, con sobreinfección bacteriana.

La TC torácica practicada mostró un patrón en vidrio deslustrado, de predominio en las bases, con pequeñas formaciones quísticas en campos superiores.

## Comentario

La proteinosis alveolar es una enfermedad poco frecuente producida por el acúmulo de surfactante alveolar. Puede ser primaria o secundaria, asociada a neoplasias o a estados de inmunodepresión. Parece que en algún caso se ha observado evolución favorable al tratamiento con GM-CSF. Asimismo, en modelos de experimentación animal así como en casos reportados publicados, se ha mostrado reversibilidad después de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

## Bibliografía

- Fukuno K, Tomonari A, Tsukada N, et al. Successful cord blood transplantation for myelodysplastic syndrome resulting in resolution of pulmonary alveolar proteinosis. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38: 581-2.
- Iochimescu OC, Kavuru MS. Pulmonary alveolar proteinosis. *Chron Respir Dis* 2006; 3: 149-59.
- Venkateshiah SB, Yan TB, Bonfield TL, et al. An open-label trial of granulocyte macrophage colony stimulating factor therapy for moderate pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 2006; 1: 227-37.
- Numata A, Matsuishi E, Koyanagi K, et al. Successful therapy with whole-lung lavage and autologous peripheral blood stem cell transplantation for pulmonary alveolar proteinosis complicating acute myelogenous leukaemia. *Am J Hematol* 2006; 81: 107-9.

## FIEBRE Y NÓDULOS PULMONARES MÚLTIPLES EN PACIENTE CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA DE LARGA EVOLUCIÓN

C. VALLEJO

*Hospital Universitario Central de Asturias*

## Planteamiento del caso

Varón de 57 años, diagnosticado en julio del 2001 de LLC-B (estadio C/IV), tratado con 8 ciclos de fludarabina-ciclofosfamida con respuesta parcial, seguido de abstención terapéutica. En marzo de 2005 se objetiva progresión franca de su LLC (200.000 leucocitos/ $\mu$ L, prueba de Coombs directa positiva), por lo que se inicia tratamiento con ciclofosfamida, vincristina y prednisona ( $\times 1$ ), seguido de rituximab, ciclofosfamida y deoxicoformicín. En julio de 2005, después de 5 ciclos del referido esquema, se objetiva anemia hemolítica autoinmune (AHAI), por lo que se administra el 6.º ciclo sin desoxicoformicín, seguido de pauta corta de corticoides con resolución progresiva de la hemólisis.

En octubre de 2005, en situación de muy buena respuesta parcial de su enfermedad, se inicia tratamiento de consolidación con alemtuzumab i.v. (10 mg L, X y V) del que recibió 6 semanas. En noviembre de 2005 se objetiva reactivación de la AHAI, por lo que se le administra nueva pauta corta de corticoides y se activa la búsqueda de DNE y CU para un eventual alotrasplante hematopoyético.

En febrero de 2006 se reinicia tratamiento de mantenimiento con alemtuzumab s.c. (30 mg/mes), recibiendo profilaxis antiinfecciosa con fluconazol (100 mg/día), Septrim Forte® (1 comprimido/día) y famciclovir (250 mg/12 h). En la TAC de reevaluación realizada en mayo de 2006 se objetivan imágenes nodulares pulmonares bilaterales de tamaño milimétrico.

En junio de 2006, el paciente presenta un cuadro caracterizado por fiebre, astenia, dolor pleurítico derecho e hipofonesis y crepitaciones en base derecha. Se realiza radioterapia de tórax en la que se objetivan múltiples nódulos pulmonares bilaterales. El paciente ingresa para completar estudio y recibir tratamiento empírico.

## Pruebas complementarias

- TAC-TAR: nódulos pulmonares múltiples de localización bilateral de diámetro próximo a 3 cm, muchos de los cuales presentan aireación interna y patrón en vidrio deslustrado periférico (signo del halo). Las imágenes nodulares se corresponden en localización a las imágenes milimétricas de la TAC previa.
- Estudios microbiológicos en sangre periférica realizados desde el inicio de la fiebre: hemocultivos múltiples para hongos y bacterias, negativos; estudios seriados de CMV (antigenemia, PCR, *shell-vial*, cultivo) y galactomanano, negativos; antígenos de neumococo y *Legionella* en orina, negativos.
- Fibrobroncoscopia:
  - a. Cultivos de lavado broncoalveolar: negativos.
  - b. Estudios citológicos (BAS y BAL): negativos.
  - c. Biopsia pulmonar: antracosis leve; sin otras alteraciones histológicas reseñables.

## Resolución del caso y evolución

Con alta sospecha radiológica de IFI por hongos filamentosos, al ingreso se inicia tratamiento combinado con voriconazol y anfotericina B liposomal, pese a lo cual persiste la fiebre, no objetivándose cambios en las lesiones nodulares y apareciendo derrame pleural derecho que progresa. En dicha situación, se realiza PAAF transtorácica de una lesión nodular, cuyo cultivo fue positivo para *Cryptococcus albidus* y cuya citolo-

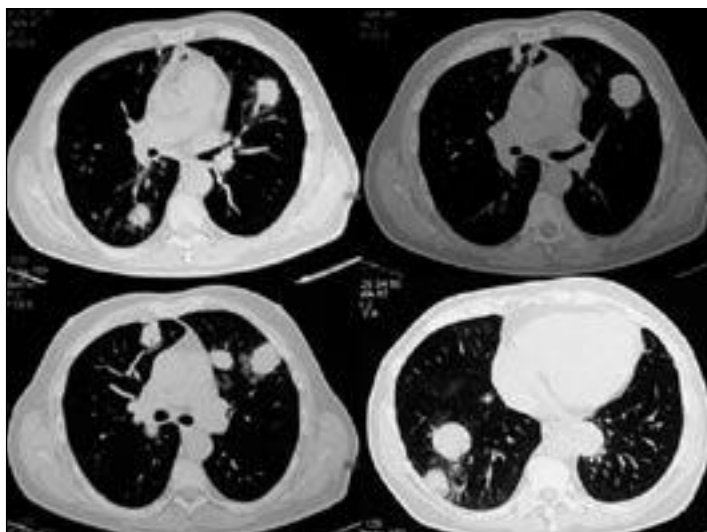


Figura 1

gía no fue valorable por muestra insuficiente. Se practica entonces una toracotomía izquierda diagnóstica con toma de biopsia de nódulo pulmonar, que es informada como granulomatosis linfomatoide grado II asociada a VEB. Con dicho diagnóstico definitivo se inicia tratamiento con ganciclovir i.v. (5 mg/kg/12 h), inmunoglobulinas i.v. (× 5 dosis), voriconazol v.o. (200 mg/12 h) y rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> (× 4). En agosto de 2006, se observa disminución de los nódulos pulmonares en LSI y LID. En octubre de 2006, en situación de mejoría clínica (ganancia de peso, desaparición de la fiebre y del derrame pleural...) y radiológica significativas (disminución de los nódulos), se inicia tratamiento quimioterápico tipo R-CHOP cada 21 días con el que el paciente permanece asintomático y se continúa incrementando la respuesta radiológica.

### Comentarios

Se trata de un paciente con historia de leucemia linfática crónica de larga evolución multitratada que, en el contexto del tratamiento de mantenimiento con ale-

mtuzumab, de cara a un eventual alotrasplante, desarrolla una granulomatosis linfomatoide secundaria a VEB. Dicha entidad es poco frecuente y ocurre fundamentalmente, pero no exclusivamente, en estados de inmunodeficiencia grave, particularmente en pacientes con sida, no habiendo sido descrita a día de hoy su presentación en portadores de leucemia linfática crónica, ni en receptores de anticuerpo monoclonal anti-CD52.

### Bibliografía

- Fassas A, Jagannath S, Desikan KR, Shah HR, Shaver R, Waldron J, Munshi NC, Barlogie B, Tricot G. Lymphomatoid granulomatosis following autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 79-81.
- Myers JL, Kurtin PJ. Lymphomatoid granulomatosis. Evidence of immunophenotypic diversity relationship to Epstein-Barr virus infection. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1300-12.
- Zaidi A, Kampalath B. Successful treatment of systemic and central nervous system lymphomatoid granulomatosis. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 777-80.