

# CARTAS AL EDITOR

## Síndrome hemofagocítico y aspergilosis invasiva en un paciente con vasculitis de Churg-Strauss

**Síndrome hemofagocítico; Aspergilosis.**

**Sr. Editor:** Hemos leído con interés la conferencia clinicopatológica MIR número 40, 2000: «Fiebre prolongada en una mujer de 78 años con leucemia mieloide crónica», cuyos diagnósticos anatomo-patológicos fueron: *a)* síndrome hemofagocítico asociado a infección (tuberculosis y brucelosis); *b)* aspergilosis pulmonar invasiva, y *c)* leucemia mieloide crónica<sup>1</sup>. Por sus similitudes diagnósticas, queremos comunicar y discutir de forma breve un caso clínico recientemente estudiado por nosotros.

Varón de 51 años, obeso, con antecedentes de asma bronquial y bebedor moderado habitual, que ingresó en nuestro hospital por un cuadro de 7 días de evolución de fiebre, poliartralgias, púrpura cutánea generalizada y expectoración hemoptoica. En la radiografía de tórax se observaban infiltrados bilaterales combinantes, y en el hemograma destacaba eosinofilia. La determinación de ANCA fue positiva y la biopsia cutánea evidenció vasculitis necrosante con infiltrado de neutrófilos y eosinófilos, lo que permitió establecer el diagnóstico de vasculitis granulomatosa y alérgica de Churg-Strauss. Se inició terapia con 1 mg/kg/día de metilprednisolona. La evolución fue favorable hasta que, a los 14 días, el paciente presentó fiebre, insuficiencia respiratoria, anemia, trombocitopenia y condensación en el LSI. Se trató con «pulso» de metilprednisolona, ciclofosfamida, antibiótico y ventilación mecánica, sin respuesta favorable, y el paciente falleció a los 6 días.

El estudio *post mortem* puso de manifiesto una aspergilosis pulmonar invasiva (cultivo positivo para *Aspergillus fumigatus*), con múltiples lesiones bilaterales necrohemorrágicas e invasión vascular. Este proceso infeccioso estaba diseminado y afectaba a ganglios linfáticos mediastínicos, miocardio, tiroides, sistema nervioso central y riñones. En la médula ósea, los ganglios linfáticos y el bazo se observaron células histiocitarias sin atipias que contenían en su citoplasma células sanguíneas. No se observaron lesiones vasculíticas tipo Churg-Strauss, no existía eosinofilia tisular y la determinación de ANCA se había negativizado. De los restantes hallazgos autópsicos sólo destacaba una cirrosis hepática micronodular.

Creemos que en nuestro caso confluyen varios hechos clínicos y morfológicos entre los que resulta difícil establecer relaciones etiopatogénicas precisas: enfermedad de Churg-Strauss que obligó a la instauración de tratamiento inmunodepresor, síndrome hemofagocítico y aspergilosis invasiva.

Es conocida la asociación del síndrome hemofagocítico con varias enfermedades de supuesto origen autoinmune<sup>2</sup> e, incluso, con algunas formas de vasculitis, como la enfermedad de Kawasaki<sup>3</sup>. No hemos hallado, sin embargo, referencias bibliográficas que relacionen dicho síndrome con la enfermedad de Churg-Strauss (método de búsqueda, años). Aunque son muchos los agentes microbiológicos, incluyendo hongos, que se han asociado al síndrome hemofagocítico, no hemos encontrado artículos que describen la coexistencia de aspergilosis con este síndrome, con excepción de esta conferencia clinicopatológica<sup>1</sup> y de otro donde se menciona esta coincidencia en uno de tres niños VIH positivos<sup>4</sup> (como ya fue señalado por Riu)<sup>1</sup>. Por último, el síndrome hemofagocítico suele afectar a pacientes inmunodeprimidos<sup>5</sup> y es bien conocido que puede aparecer como complicación del tratamiento inmunodepresor, al menos en algunas enfermedades como el lupus eritematoso sistémico<sup>2</sup>. Por tanto, creemos que en nuestro paciente la aparición del proceso hemofagocítico se encontraba más en relación con el estado de inmunodepresión

que con la enfermedad de Churg-Strauss o con la infección micótica. A su vez, la aspergilosis pudo estar condicionada tanto por el estado de inmunodepresión del paciente como por el propio síndrome hemofagocítico. Finalmente, opinamos que la secuencia clinicopatológica en este paciente pudo ser la siguiente: vasculitis de Churg-Strauss, después inmunodepresión y, a consecuencia de ello, síndrome hemofagocítico y aspergilosis invasiva.

*Antonio García Escudero, José María Benítez Moya<sup>a</sup> y Encarnación Lag Asturiano<sup>a</sup>*

<sup>a</sup>Departamento de Anatomía Patológica.  
<sup>a</sup>Servicio de Neumología. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

1. Módol JM, Riu F. Fiebre prolongada en una mujer de 78 años con leucemia mieloide crónica. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 669-677.
2. Papo T, Andre MH, Amoura Z, Lortholary O, Tribout B, Guillermin L et al. The spectrum of reactive hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 927-930.
3. Al-Eid W, Al-Jefri A, Bahabri S, Al-Mayouf S. Hemophagocytosis complicating Kawasaki disease. *Pediatr Hematol Oncol* 2000; 17: 323-329.
4. Dalle JH, Dollfus C, Leverger G, Landman-Parker J, Tabone MD, Adam M et al. Hemophagocytic syndrome in children infected by HIV. A propos of 3 cases. *Arch Pediatr* 1995; 2: 442-446.
5. Brunning R, McKenna R. Tumors of the bone marrow. Washington (USA). Armed Forces Institute of Pathology 1993; 447.

## Leucoencefalopatía multifocal progresiva en un paciente con leucemia linfática crónica tratado con fludarabina

**Leucoencefalopatía multifocal progresiva; Fludarabina.**

**Sr. Editor:** La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una infección oportunista del sistema nervioso central (SNC) por el papovavirus humano JC<sup>1</sup>, inicialmente descrita en pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) y enfermedad de Hodgkin. La LMP provoca la lisis de los oligodendrocitos con desmielinización focal de la sustancia blanca y afeción de los astrocitos. El proceso se expresa por signos de focalidad neurológica, sintomatología extrapiramidal y demencia. La evolución es lentamente progresiva, con una supervivencia media de 3-6 meses. Esta infección, propia de pacientes con enfermedades del sistema inmunitario, puede verse propiciada por determinados tratamientos que aumentan el grado de inmunodepresión, por lo que deberá considerarse en el diagnóstico diferencial de los cuadros neurológicos progresivos en este tipo de enfermos.

Varón de 79 años con LLC en estadio B (II) tratado con 4 ciclos de quimioterapia tipo CHOP a dosis reducidas, y con fludarabina (25 mg/m<sup>2</sup>/día × 3 durante 4 semanas × 10 ciclos) con escasa respuesta. A los 3 meses presentó progresión, por lo que se prescribió tratamiento con CNOP y posterior radioterapia esplénica (9,75 Gy). A los 30 meses del diagnóstico y 18 de la finalización del tratamiento con fludarabina, el paciente ingresó por monoplejía de la extremidad inferior derecha y paresia braquial proximal ipsilateral. En la TC craneal se apreció una lesión hipodensa sin efecto masa y sin captación de contraste en la zona parasagital izquierda. La RM confirmó la presencia de dicha lesión, hiperintensa en T2, y otra similar en el esplenio del cuero calloso. La evolución del paciente fue desfavorable, con progresión de la paresia braquial y demencia. Se practicó una biopsia estereotáctica de la lesión cerebral, cuyo examen histológico puso de manifiesto celularidad astrocitaria y oligodendrogial, con núcleos aumentados de tamaño, disolución de la cromatina y sustitución de ésta por un

material denso de carácter basófilo (inclusiones virales). Algunos de los astrocitos presentaban formas pleomorfas, con núcleos atípicos e hiperchromáticos y nucléolos prominentes. En relación con el tejido cerebral afectado se observaban también abundantes macrófagos espumosos, alguna célula multinucleada gigante y un discreto infiltrado linfocitario perivasicular. Este conjunto de hallazgos histológicos fue considerado diagnóstico de LMP. Mediante hibridación *in situ* con sondas de ADN biotiniladas se constató positividad para el virus JC en núcleos de oligodendrocitos y astrocitos.

La fludarabina es un análogo de la adenosina, que constituye en el momento actual uno de los fármacos de mayor eficacia para el tratamiento de la LLC y de los linfomas de bajo grado. Sus efectos secundarios incluyen depresión medular, inmunodepresión intensa y toxicidad pulmonar. A dosis superiores a las habituales (40-125 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5-7 días) provoca neurotoxicidad directa irreversible a las 3-8 semanas del tratamiento, consistente en neuritis óptica, ceguera cortical, alteraciones del estado mental, convulsiones y parálisis. El trastorno neurológico suele ser progresivo y fatal, y el estudio necrópsico demuestra desmielinización intensa de la sustancia blanca<sup>2,3</sup>. La neurotoxicidad es infrecuente en pacientes tratados con las dosis recomendadas (18-25 mg/m<sup>2</sup>/día durante 3-5 días), si bien se han descrito alteraciones neurológicas (convulsiones, pérdida de conciencia, visión borrosa y debilidad de extremidades inferiores), habitualmente reversibles<sup>2,4</sup> en algunos casos. La fludarabina provoca un profundo y mantenido descenso de los linfocitos CD4+<sup>4</sup> y propensión a las infecciones oportunistas. Este efecto, añadido a la inmunodepresión de base causada por la propia enfermedad y a la ocasionada por otros tratamientos previos (citostáticos, glucocorticoides, etc.), puede ser motivo, en nuestra opinión, de casos esporádicos de trastornos neurológicos graves con una miríada sintomática compatible con LMP. En un número reducido de casos se ha podido corroborar esta sospecha diagnóstica mediante técnicas histológicas y de hibridación *in situ*<sup>5,6</sup>.

Los análogos de las purinas constituyen el elemento básico y más innovador en el tratamiento quimioterápico de los procesos linfoproliferativos crónicos. Su favorable acogida se ha debido al efecto antitumoral que desarrollan y a su escasa toxicidad inmediata, aunque es conocido su papel en la adquisición de infecciones oportunistas secundarias a disfunción de los linfocitos T<sup>7</sup>. La dificultad diagnóstica de la LMP es probable que influya en el reducido número de casos publicados fuera del contexto de la infección por el VIH. En nuestra opinión, la LMP es un diagnóstico a tener en cuenta en pacientes que presenten un trastorno neurológico progresivo sin una etiología evidente, en los que recomendamos la práctica de una RM que, de apoyar este diagnóstico, deberá seguirse de confirmación histológica. Es probable que en un futuro próximo técnicas de reacción en cadena de la polimerasa en el líquido cefalorraquídeo permitan obviar la práctica de una biopsia cerebral en pacientes con sospecha de LMP<sup>8,9</sup>, y la determinación de la carga viral permita un seguimiento más preciso que el basado en las técnicas de imagen<sup>10</sup>.

*Maria Isabel Mata<sup>a</sup>, Santiago Gardella<sup>a</sup>, María del Mar Castellanos<sup>b</sup> y María Rosa Ortiz<sup>a</sup>*

<sup>a</sup>Servicio de Hematología. <sup>b</sup>Servicio de Neurología.

<sup>a</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Dr. Josep Trueta. Girona.