

# 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 hemoptóica. 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, tiroídes, sistema nervioso central y riñones. En la médula ósea, los ganglios linfáticos y el bazo se observaron células histiocitarias sin atípia 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>

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

1. Mòdol 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 afección 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 pleomórfas, 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 perivascular. 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, glucocorticoïdes, 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.

- Monforte R, Ribera G, Graus F. Leucoencefalopatía multifocal progresiva. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 511-515.
- Cohen RB, Abdallah JM, Gray JR, LCDR, MC, USNR et al. Reversible neurologic toxicity in patients treated with standard-dose fludarabine phosphate for mycosis fungoides and chronic lymphocytic leukemia. *Ann Intern Med* 1993; 118: 114-116.
- Cheson BD, Vena DA, Foss FM, Sorensen JM. Neurotoxicity of purine analogs: a review. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2216-2228.
- Adkins JC, Peters DH, Markham A. Fludarabine. An update of its pharmacology and use in the treatment of haematological malignancies. *Drugs* 1997; 53: 1005-1037.
- Zabernigg A, Maier H, Thaler J, Gattringer C. Late-onset fatal neurological toxicity of fludarabine. *Lancet* 1994; 334: 1780.
- Gonzalez H, Bolger F, Camporo P, Leblond V. Progressive multifocal leukoencephalitis (PML) in three patients treated with standard-dose fludarabine (FAMP). *Hematol Cell Ther* 1999; 41: 183-186.
- Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, OBrien S, Kantarjian H, Robertson L, Lerner S et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med* 1998; 129: 559-566.
- Greenlee JE. Progressive multifocal leukoencephalopathy. Progress made and lessons relearned. *N Engl J Med* 1998; 338: 1378-1380.
- Brink NS, Miller RF. Clinical presentation, diagnosis and therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect* 1996; 32: 97-102.
- Koralnik IJ, Boden D, Mai VX, Lord CI, Letvin NL. JC virus DNA load in patients with and without progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999; 52: 253-260.

### Síndrome de Churg-Strauss relacionado con montelukast

#### Síndrome de Churg-Strauss; Montelukast.

**Sr. Editor:** Los antagonistas de los receptores cisteínil-leucotrienos tipo 1 o antileucotrienos (en cuya familia destacan montelukast, zafirlukast y pranlukast) han sido aprobados en el tratamiento del asma leve-moderada<sup>1</sup>; actualmente sólo se encuentran comercializados en España montelukast y zafirlukast. Aunque su perfil de tolerabilidad es excelente, se han descrito varios casos de eosinofilia pulmonar y síndrome de Churg-Strauss relacionados con ellos, lo que debe implicar cierta cautela en su empleo. Describimos un caso de síndrome de Churg-Strauss potencialmente relacionado con montelukast y realizamos una revisión de los casos publicados en la bibliografía internacional mediante búsqueda bibliográfica en Medline desde 1990.

Varón de 54 años que consultó en nuestro hospital por presentar unas lesiones cutáneas hemorrágicas en ambas piernas. Había sido diagnosticado unos 10 años antes de pólipos nasales y asma bronquial, que trataba con salmeterol y fluticasona, requiriendo en ocasiones del empleo de glucocorticoides. Un mes antes de consultar había presentado una crisis asmática requiriendo el empleo de deflazacort (30 mg diarios), y había iniciado tratamiento con montelukast (10 mg diarios). Tras la mejoría progresiva, comenzó a reducir la dosis de deflazacort de forma semanal, quedando a las 3 semanas con 7,5 mg/día, con abandono de la toma de montelukast. En la semana siguiente, y tras un empeoramiento de la sintomatología asmática, ini-

ció la toma de montelukast, que se siguió de la aparición, a las 48 h, de unas lesiones dolorosas hemorrágicas en forma de sulfusión cutánea y de vesículas en la región anterior de ambas piernas y en el dorso y plantas de los pies, motivo por el que se suspendió la administración del fármaco. En la exploración física presentaba una presión arterial de 160/90 mmHg y frecuencia respiratoria de 20 respiraciones/min, con sibilancias bilaterales difusas en la auscultación pulmonar. En la analítica destacaban  $22 \times 10^9$  leucocitos/l, de los que  $13,9 \times 10^9$ /l eran eosinófilos, con el resto del hemograma y la bioquímica básica normales. La gasometría arterial mostraba pH de 7,48,  $pO_2$  de 70 mmHg,  $pCO_2$  de 30 mmHg,  $HCO_3$  de 24 mEq/l,  $SatO_2$  del 95% ( $FiO_2$ : 0,21). La determinación de ANCA fue positiva, con patrón perinuclear (p-ANCA), y la de ANA, negativa. En la radiografía de tórax se apreciaban sendos infiltrados en el lóbulo inferior izquierdo y paracardíaco derecho. Se realizó una biopsia de las lesiones de los miembros inferiores cuyo resultado fue de infiltrado superficial perivascular linfocítico, con eosinófilos y necrosis epidérmica y dérmica con trombos eosinófilos en los vasos superficiales. Un ecocardiograma transtorácico fue normal. Se realizó un electroneurograma, debido a que el paciente refería dolor en los pies que le dificultaba la deambulación, que puso de manifiesto datos compatibles con una polineuropatía sensitivomotora de miembros superiores e inferiores, más acusada en estos últimos, de difícil diferenciación entre polineuritis y mononeuritis múltiple. Se inició tratamiento con prednisona, 150 mg diarios por vía oral, repartidos en 3 dosis, con mejoría clínica progresiva y desaparición de las lesiones cutáneas y de las alteraciones radiológicas y analíticas.

A las tres semanas del alta hospitalaria el paciente consultó nuevamente por intensa disnea, determinándose en la exploración física una disminución de la intensidad de los tonos cardíacos, crepitantes bilaterales pulmonares y datos de infección en una de las heridas vasculíticas cutáneas del dorso del pie derecho. Se diagnóstico de faponamiento cardíaco y múltiples focos sépticos pulmonares. Se realizó una pericardiocentesis de la que obtuvieron 500 ml de pus en el que aisló, al igual que en los hemocultivos, *Staphylococcus aureus*. Se inició tratamiento antibiótico intravenoso con vancomicina y gentamicina, con mejoría clínica. El paciente falleció durante el acto operatorio en el que se pretendía realizar un drenaje quirúrgico y una pericardectomía.

Los fármacos del grupo de los antileucotrienos han sido aprobados recientemente para el tratamiento del asma bronquial leve-moderada. Entre ellos se encuentra un inhibidor de la 5-lipoxygenasa (zileuton) y tres antagonistas de los receptores cisteínil-leucotrienos tipo 1 (montelukast, zafirlukast y pranlukast)<sup>1</sup>. Son fármacos seguros, como lo demuestra que montelukast, a las dosis recomendadas de 10 mg/día, presenta escasos efectos secundarios (similares a placebo), siendo el más frecuente la cefalea<sup>2</sup>. A pesar de ello, se han relacionado con diversos casos de eosinofilia pulmonar, principalmente con zafirlukast. Weschler et al<sup>3</sup> comunicaron 8 casos de pacientes con asma bronquial corticodependiente que desarrollaron infiltrados pulmonares, miocardiopatía y eosinofilia al disminuir la dosis de glucocorticoides mientras éstos tomaban zafirlukast. El cuadro clínico mejoró tras la retirada de zafirlukast y el reinicio del tratamiento con corticoides o la adición de ciclofosfamida. A esta serie de casos hay que añadir otros dos comunicados posteriormente relacionados con zafirlukast<sup>4,5</sup> y uno con pranlukast<sup>6</sup>. Por otra parte, Franco et al<sup>7</sup> comunicaron un

caso de eosinofilia pulmonar en relación temporal con el empleo de montelukast, si bien no pudieron descartar que se tratara de una forma frustrada de síndrome de Churg-Strauss. El mecanismo patogénico implicado en estos cuadros no está totalmente aclarado. Si bien se descarta que pudiera tratarse de reacciones de hipersensibilidad (de cuya asociación no existe por el momento evidencia alguna) o de reacciones de eosinofilia motivadas por los contaminantes de los principios activos (improbable debido a las múltiples fuentes de producción de los fármacos)<sup>1</sup>, la hipótesis más verosímil estima que estos pacientes podrían sufrir una enfermedad eosinofílica infiltrativa primaria en la que la invasión de la vía aérea fuera tan importante que su enfermedad se reconociera como asma moderada-grave. En ellos, la única opción terapéutica disponible hasta la aprobación de los antileucotrienos eran los corticoides. Al introducir estos fármacos se podían reducir las dosis de glucocorticoides, con lo que se desenmascaraba el proceso infiltrativo eosinofílico, anteriormente valorado como formas frustradas de síndrome de Churg-Strauss<sup>3</sup>. En el mismo sentido se expresan Franco et al<sup>7</sup>, indicando que estos casos de síndrome de Churg-Strauss relacionados con fármacos anti-leucotrienos podrían representar un subtipo de pacientes con asma bronquial y rinitis alérgica con una diátesis alérgica atípica, en los que estos fármacos pueden precipitar la fase de la enfermedad caracterizada por infiltrados tisulares eosinofílicos y vasculitis sistémica.

En consonancia con todo lo anterior, se debe ser cauto a la hora de asociar el desarrollo del síndrome de Churg-Strauss con el empleo de montelukast, toda vez que la certeza diagnóstica queda limitada por la imposibilidad ética de la reintroducción del montelukast en el mismo paciente. Aun así, esta asociación podría aclarar ciertos aspectos patogénicos de la enfermedad<sup>1</sup>.

Antonio-Javier Trujillo-Santos,  
Lourdes Peralta-Camisuli,  
M.ª Dolores García de Lucas<sup>a</sup>  
y Javier García-Alegria

Unidad de Medicina Interna. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga. <sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Valle de los Pedroches. Pozoblanco. Córdoba.

- Rosenwasser LJ. Leukotriene modifiers: new drugs, old and new reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 374-375.
- Markham A, Faulds D. Montelukast. *Drugs* 1998; 56: 251-256.
- Weschler ME, Garpestad E, Flier SR, Kocher O, Weiland DA, Polite AJ et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998; 279: 445-457.
- Knoell DL, Lucas J, Allen J. Churg-Strauss syndrome associated with zafirlukast. *Chest* 1998; 114: 332-334.
- Katz RS, Papernik M. Zafirlukast and Churg-Strauss syndrome. *JAMA* 1998; 279: 1949.
- Kinoshita M, Shiraishi T, Koga T, Ayabe M, Rikimaru T, Oizumi K. Churg-Strauss syndrome after corticosteroid withdrawal in an asthmatic patient treated with pranlukast. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 534-535.
- Franco J, Artes MJ. Pulmonary eosinophilia associated with montelukast. *Thorax* 1999; 54: 558-560.