

Fiebre y disnea en paciente con leucemia linfoblástica crónica en tratamiento con fludarabina

Carmen Díaz-Pedroche^a, Manuel Lizasoain^a, Dolores Folgueira^b, Eugenio Giménez-Mesa^c y José María Aguado^a

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas. Servicios de ^bMicrobiología y ^cHematología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

Caso clínico

Mujer de 71 años diagnosticada en septiembre de 2003 de leucemia linfoblástica crónica (LLC) estadio 2 (Kanti-Rai). La paciente ingresó un mes antes en el Servicio de Nefrología por síndrome nefrótico con biopsia renal compatible con glomerulonefritis membranosa. En el estudio etiológico se objetivó la presencia de linfocitosis periférica y una banda oligoclonal λ IGG; fue diagnosticada de LLC. En este ingreso se detectó insuficiencia renal (creatinina 2,1 mg/dl con aclaramiento de creatinina de 34 ml/min) y proteinuria en rango nefrótico (> 3 g/día). Se inició tratamiento con prednisona y ciclofosfamida a pesar de lo cual empeoraron la función renal y la proteinuria. Evaluada por servicio de hematología se instauró tratamiento con fludarabina en dosis de 25 mg/kg durante 5 días en ciclos y de forma concomitante se pautó profilaxis primaria con trimetoprima-sulfametoxazol (160/800 mg 3 veces/semana).

A las 24 h de finalizar el segundo ciclo la paciente acudió al hospital con fiebre de 38 °C, tos seca no productiva, disnea de esfuerzo y sibilancias audibles, sin cuadro catarral previo. En la exploración física se detectó una temperatura de 38,3 °C y la frecuencia respiratoria era de 24 resp./min. En la auscultación pulmonar predominaba la existencia de sibilancias diseminadas y crepitantes en la base derecha. El resto de la exploración física era normal.

En el hemograma de ingreso se objetivaron 5,5 $\cdot 10^9$ /l leucocitos con 5,4 $\cdot 10^9$ /l neutrófilos, 9,5 g/dl de hemoglobina y cifra de plaquetas normales. A las 24 h se detectó neutropenia, con 150 neutrófilos totales, pero se recuperó en 48 h, tras la instauración de factor estimulante de granulocitos. La gasometría arterial basal demostró la presencia de hipoxemia moderada (PO₂ 67 mmHg).

En la radiografía de tórax se observó un nuevo infiltrado inespecífico en la base pulmonar derecha. Para confirmar su existencia y ver la extensión del mismo se realizó una tomografía computarizada pulmonar de alta resolución (TCAR) que demostró la presencia de un infiltrado con patrón reticulonodular en base derecha pulmonar y la presencia de adenopatías mediastínicas (figs. 1 y 2).

Evolución

En el segundo día de ingreso, ante los hallazgos radiológicos y la importante inmunosupresión, se realiza una



Figura 1. TC de tórax que muestra la existencia de un infiltrado reticulonodular en base derecha y adenopatías mediastínicas (flechas).

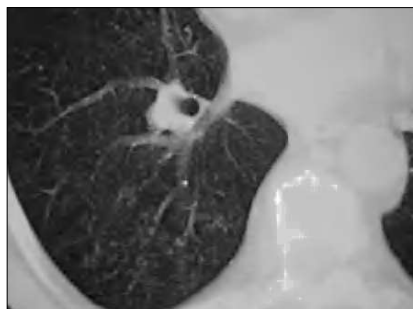


Figura 2. Detalle del patrón reticulonodular.

broncoscopia para lavado broncoalveolar (LBA) con fines diagnósticos.

Entre las pruebas microbiológicas que se solicitaron destacamos: dos hemocultivos que fueron estériles; tinción de Gram y cultivo de esputo no valorable por mala calidad de la muestra; antígeno de *Legionella pneumophila* serogrupo 1 en orina que fue negativo, y antigenemia de citomegalovirus negativa. Se realizó durante el ingreso test de la tuberculina; fue negativo y se procesaron también baciloscopias en esputo en tres muestras consecutivas sin evidencia de micobacterias en la tinción Ziehl-Neelsen y con cultivo en medio de Löwenstein-Jensen negativo a las 6 semanas en las mismas.

La tinción de Gram en el LBA no detectó la presencia de microorganismos y el cultivo bacteriano fue negativo. Se realizó también en el LBA una tinción de plata para *Pneumocystis jiroveci*, cultivo de virus (adenovirus, influenza, virus respiratorio sincitial y citomegalovirus), baciloscopia y cultivo de micobacterias, así como examen directo y cultivo de hongos. Todos los resultados fueron negativos.

En el tercer día de ingreso se nos informó de que el cultivo viral del exudado nasofaríngeo procesado el primer día del ingreso, confirma la presencia de virus respiratorio sincitial (VRS).

Desde el ingreso y ante los hallazgos en TCAR se inició tratamiento empírico con cotrimoxazol, cefepima y levofloxacino, todos por vía intravenosa. Así mismo, se añadió

Correspondencia: Dra. Carmen Díaz-Pedroche.
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital 12 de Octubre.
Ctra. de Andalucía, km. 5,400. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: carmendiaz@ya.com

Manuscrito recibido el 21-12-2004; aceptado el 20-01-2005.

tratamiento con voriconazol por vía oral. Tras descartar la presencia de *P. jiroveci* en el LBA, se retiró el tratamiento con cotrimoxazol en dosis terapéutica.

A las 72 h con el resultado del cultivo nasofaríngeo positivo para VRS y con el diagnóstico de probable neumonía por VRS se retiró todo el tratamiento salvo la cefepima, que se mantuvo durante 10 días. Ese mismo día se establecieron medidas de control nosocomial, con aislamiento de contacto y respiratorio de la paciente. Dada la buena situación clínica de la paciente y los riesgos de terapia específica para VRS no se instauró tratamiento antiviral.

La evolución fue excelente sin necesidad de soporte respiratorio y el nuevo cultivo del exudado nasofaríngeo realizado 5 días después fue negativo para VRS. Tras finalizar el tratamiento con cefepima, se realizó TCAR con resolución del infiltrado radiológico.

Comentario

Los análogos de purina son el tratamiento de elección en pacientes con LLC que no responden al tratamiento convencional. Sin embargo este tratamiento implica una depleción grave de los linfocitos CD4 e importante mielosupresión, lo que añade un importante riesgo de complicaciones infecciosas. De ellas las infecciones virales son una de las más frecuentes¹.

El VRS es la causa más común de bronquiolitis e ingreso hospitalario por infección respiratoria en niños menores de 2 años. En adultos sanos el cuadro clínico es el de un catarro que suele ser más prolongado pero sin complicaciones. En pacientes inmunodeprimidos la infección por VRS es una de las causas más comunes y graves de infecciones virales².

La mayor parte de los estudios epidemiológicos y de tratamiento de infecciones por VRS en pacientes inmunodeprimidos se han realizado en pacientes con leucemia mieloblástica aguda³ o sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)⁴. Recientemente, se ha publicado un estudio prospectivo de pacientes con trasplante autólogo, en su mayoría con mieloma múltiple como patología de base, con infección por VRS⁵. Sin embargo, sólo se han publicado 2 casos de neumonía por VRS en pacientes con LLC tratados con análogos de purina como el nuestro^{6,7}.

En nuestra paciente hay que destacar la ausencia de cuadro catarral previo, dado que en otros grupos de pacientes inmunodeprimidos⁸ se ha documentado que más del 80% de los pacientes que desarrollan neumonía presentaban en los 2 días previos a su desarrollo síntomas catarrales. Esto permite distinguirlo de infecciones por citomegalovirus más prevalentes en estos pacientes⁹. También es así en los 2 casos descritos de neumonía por VRS en pacientes con LLC^{7,8}.

Reseñamos también la positividad en el cultivo del exudado nasofaríngeo de nuestro paciente con la negatividad del cultivo viral del LBA a pesar de la existencia de patología pulmonar en el TCAR y la ausencia de tratamiento específico. En los otros 2 casos descritos en la literatura médica, el VRS era aislado en el LBA. Así, Englund¹⁰ encontró que en pacientes inmunodeprimidos la detección rápida de antígenos del VRS dependía del origen de la muestra, y era mayor en el LBA (89%) que en el aspirado nasofaríngeo (15%).

En el tratamiento de la infección por VRS en pacientes inmunodeprimidos no hay ensayos controlados, prospecti-

vos y aleatorios. Los tratamientos utilizados han sido la ribavirina intravenosa e inhalada, las inmunoglobulinas inespecíficas y aquellas con concentraciones elevadas de anticuerpos anti-VRS, el anticuerpo monoclonal anti-VRS (palivizumab) y la inmunoterapia celular adoptiva con linfocitos. La mayoría de los datos publicados provienen de series de casos de pacientes sometidos a TPH, donde se evalúan los distintos tratamientos. La ribavirina intravenosa es ineficaz para reducir la mortalidad en caso de neumonía asociada a VRS en pacientes con TPH¹¹ y además su utilización está limitada por la aparición de anemia hemolítica. Con la ribavirina inhalada se han documentado supervivencias en pacientes con neumonía muy dispares, entre 31-100%^{9,10}, lo que se relaciona con la utilización precoz y la coexistencia o no de insuficiencia respiratoria al inicio del tratamiento. No debemos olvidar el riesgo de teratogenicidad de esta forma de administración para el personal sanitario. La asociación de ribavirina con inmunoglobulinas se ha utilizado en pacientes con TPH. En aquéllos con síntomas limitados al tracto respiratorio superior¹² su utilización permitía que el 71% no tuvieran progresión de la enfermedad. En aquéllos con neumonía en fase precoz¹³ la mortalidad era del 33%, que parece inferior a la documentada con la utilización de ribavirina en monoterapia. Boeckh et al¹⁴ en una serie de casos de TPH demuestran un buen resultado con la asociación de ribavirina y palivizumab, con una supervivencia al mes en los pacientes con neumonía por VRS del 83%. Sin embargo, en el último año Anaissie et al⁶ han observado que los pacientes con cáncer, en su mayoría mielomas sometidos a trasplante autólogo, tienen con frecuencia cultivos nasofaríngeos positivos para VRS (hasta el 37%) y que su presencia no aumenta la morbilidad durante la fase peritrasplante, a pesar de no administrar tratamiento antiviral específico.

En nuestro caso se optó por no administrar tratamiento antiviral dada la buena situación de la paciente, los efectos secundarios de la medicación que se iba a utilizar y la falta de datos concluyentes sobre la utilidad de la misma en este grupo de pacientes.

Con todo lo anterior, las infecciones virales han de ser consideradas como causa de infección respiratoria en los pacientes con LLC en tratamiento con análogos de purina y, por tanto, procesar todas las muestras para cultivo viral, aunque *a priori* el rendimiento de las mismas sea bajo. Antes de instaurar un tratamiento específico se evaluará el grado de inmunosupresión, la gravedad de la infección respiratoria y los efectos secundarios de la pauta elegida. Si se inicia un tratamiento específico anti-VRS, éste debe ser instaurado de forma precoz. En pacientes con infecciones leves y poca inmunosupresión no está claro que la ribavirina inhalada en monoterapia o asociada a inmunoglobulinas o anticuerpos monoclonales mejore la morbilidad.

Es de obligado cumplimiento establecer un aislamiento de contacto y respiratorio del paciente con sospecha de infección viral, en espera del resultado de los cultivos para evitar la aparición de brotes nosocomiales.

Bibliografía

1. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S, Kantarjian H, Robertson L, Lerner S, et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med.* 1998;129:559-66.

2. Ison MG, Hayden FG. Viral infections in immunocompromised patients: what's new with respiratory viruses? *Curr Opin Infect Dis.* 2002;15:355-67.
3. Whimbey E, Couch RB, Englund JA, Andreef M, Goodrich JM, Raad I. Respiratory syncytial virus pneumonia in hospitalized adult patients with leukemia. *Clin Infect Dis.* 1995;21:376-9.
4. Whimbey E, Champlin RE, Couch RB, Englund JA, Goodrich JM, Raad I, et al. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 1996;22:778-82.
5. Anaissie E, Mahfouz T, Aslan T, Pouli A, Desikan R, Fasssas A, et al. The natural history of respiratory syncytial virus infection in cancer and transplant patients: implications for management. *Blood.* 2004;103:1611-7.
6. Efekehari P, Lassoued K, Oksenhendler E, Scieux C, Chauvel JP. Severe respiratory syncytial virus pulmonary infection in a patient treated with fludarabine for chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol.* 1998;76:225-6.
7. Field K, Slavin MA, Seymour JF. Severe respiratory syncytial virus pneumonia complicating fludarabine and cyclophosphamide treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Haematol.* 2002;69:54-7.
8. Harrington RD, Hooton TM, Hackman G, Storch B, Osborne C, Gleaves A. An outbreak of respiratory syncytial virus infection in a bone marrow transplant center. *J Infect Dis.* 1992;8:259-61.
9. Englund JA, Sullivan CJ, Jordan MC, Dehner LP, Vercellotti GM, Balfour H. Respiratory syncytial virus infection in immunocompromised adults. *Ann Intern Med.* 1988;109:203-8.
10. Englund JA, Piedra P, Jewell A, Baxter B, Whimbey E, Patel K. Rapid diagnosis of respiratory syncytial virus infections in immunocompromised adults. *J Clin Microbiol.* 1996;34:1649-53.
11. Lewinsohn DM, Bowden RA, Mattson D, Crawford SW. Phase I study of intravenous ribavirin treatment of respiratory syncytial virus pneumonia after marrow transplantation. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40:2555-7.
12. Ghosh S, Chaplin RE, Englund J, et al. Respiratory syncytial virus upper respiratory tract illness in adult blood and marrow transplant recipients: Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25:271-5.
13. Ghosh S, Champlin RE, Ueno NT, et al. Respiratory syncytial virus infections in autologous blood and marrow transplant recipients with breast cancer: combination therapy with aerosolized ribavirin and parenteral immunoglobulins. *Bone Marrow Transplant.* 2001;28:271-5.
14. Boeckh M, Berrey MM, Bowden RA, Crawford SW, Balsley J, Corey L. Phase I evaluation of the respiratory syncytial virus-specific monoclonal antibody palivizumab in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *J Infect Dis.* 2001;184:350-4.