

# Síndrome constitucional y bicitopenia de origen infeccioso

Rafael Esteve<sup>a</sup>, Francisco Jover<sup>a</sup>, José María Cuadrado<sup>a</sup> y Cándido Martínez<sup>b</sup>

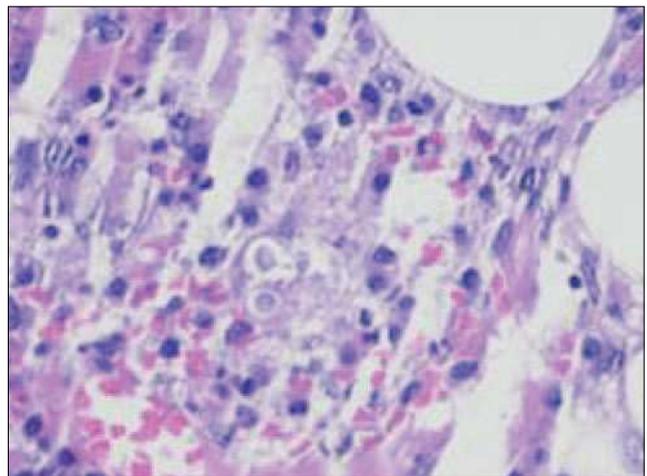
Unidad de Enfermedades Infecciosas. <sup>a</sup>Servicios de Medicina Interna y <sup>b</sup>Anatomía Patológica. Hospital Clínico Universitario de San Juan. Alicante. España.

## Caso clínico

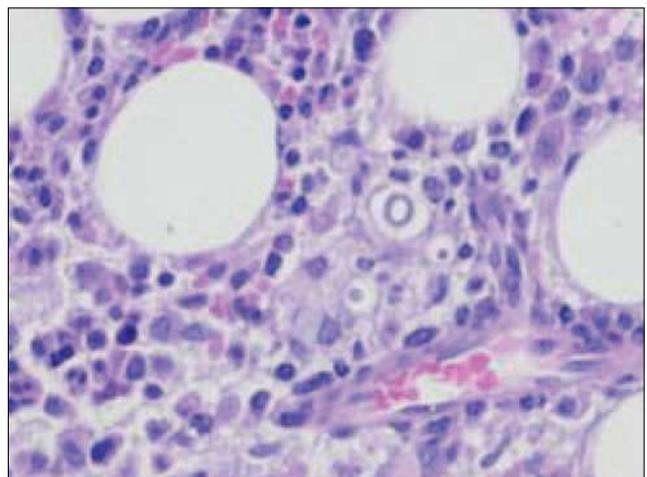
Varón de 59 años con antecedentes de tabaquismo (fumaba un paquete diario desde hacía 30 años), deficiencia mental leve secundaria a epilepsia en la infancia e infección urinaria por *Salmonella* 2 años antes del episodio actual. Consulta por cuadro de 3 meses de evolución de anorexia, intensa astenia y pérdida de 7 kg de peso. Se había realizado estudio analítico que reveló leucopenia, anemia normocítica-normocrómica y reactantes de fase aguda elevados, por lo que se remitía para estudio. En las últimas 48 h refería sensación distérmica no termometrada y clínica respiratoria (tos con escasa expectoración). Exploración física: mal estado general, consciente y orientado, temperatura 37,4 °C y caquexia. Presentaba muguet oral, herpes labial extenso y lesiones cutáneas verrucosas de localización en la cara y extremidades, además de adenopatía laterocervical derecha indurada de 1 cm. En la auscultación pulmonar había una disminución generalizada del murmullo vesicular con roncus espiratorios. Respecto al abdomen, presentaba hepatoesplenomegalia, ambas de 5-6 cm. No existía focalidad neurológica, ni signos de rigidez meníngea. Los resultados de las exploraciones complementarias son: Analítica: leucocitos: 2,5  $\times 10^3$ /dl (70,6% neutrófilos), hemoglobina: 9,2 g/dl, hematócrito: 29,5%, volumen corpuscular medio (VCM): 89,7 fl, hemoglobina corpuscular media (HCM): 27,8 pg y plaquetas: 199  $\times 10^9$ /dl. La radiografía de tórax presentaba un patrón intersticial difuso bilateral. La tomografía computarizada (TC) cervico-tóraco-abdomino-pélvica mostró adenopatías laterocervicales bilaterales subcentimétricas, adenopatía supraclavicular derecha de 2,5 cm de diámetro, adenopatías retroperitoneales, esplenomegalia con lesiones focales, lesiones focales hepáticas y alteración de la textura ósea de forma generalizada. Ante la sospecha inicial de un proceso linfoproliferativo, se solicitó una biopsia de médula ósea (figs. 1 y 2), y una serología para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

## Evolución

Al tercer día del ingreso, el paciente presentó fiebre y se tomaron hemocultivos, en los que se aisló *Cryptococcus neoformans*. Por su parte, la biopsia medular fue procesada de forma paralela a los hemocultivos, sin conocimiento de los resultados, y en la tinción hematoxilina-eosina se observaba una marcada hipocelularidad con presencia de



**Figura 1.** Estructuras encapsuladas con refuerzo capsular. Médula ósea hipocelular con presencia aislada de microgranulomas. (Hematoxilina-eosina,  $\times 10$ .)



**Figura 2.** Estructura central con refuerzo capsular PAS positivo. (Hematoxilina-eosina,  $\times 50$ .)

microgranulomas donde se identifican estructuras encapsuladas con refuerzo capsular compatibles de criptococos. Se realizó una punción lumbar obteniéndose un líquido cefalorraquídeo (LCR) acelular con glucosa 53 mg/dl y proteínas 55 mg/dl. El título en LCR mediante aglutinación de antígeno criptocócico fue superior a 1/128 y el cultivo en LCR para criptococo fue positivo. La serología para VIH fue positiva por análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA) e inmunotransferencia. La cifra de linfocitos CD4+ fue 13/ $\mu$ l. Se inició tratamiento con anfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/día). Sin embargo, la evolución del

Correspondencia: Dr. R. Esteve.  
Hospital Clínico Universitario de San Juan.  
Ctra. Valencia, s/n. 03550 Alicante. España.  
Correo electrónico: rafa\_esteve1@hotmail.com

Manuscrito recibido el 15-9-2005; aceptado el 25-11-2005.

paciente fue desfavorable, presentó disnea progresiva y fiebre persistente a pesar de tratamiento y falleció al séptimo día de ingreso por un cuadro de sepsis generalizada e insuficiencia respiratoria.

## Diagnóstico

Infección por VIH estadio C-3 con evidencia de criptococosis diseminada con afectación medular.

## Comentario

Los pacientes con sida constituyen un grupo con mayor susceptibilidad a patógenos oportunistas entre los cuales se incluyen *C. neoformans*, como en nuestro caso, y otros entre los que destacan *Mycobacterium tuberculosis*, otras micobacterias o *Leishmania*. La criptococosis es una enfermedad definitoria de sida que aparece en pacientes con cifras CD4+ < 100  $\mu$ l. Puede afectar a diversas localizaciones (pulmonar, ósea, hepatoesplénica, ganglionar), aunque la más frecuente es la del sistema nervioso central<sup>1</sup>. En cambio, la afectación medular ha sido comunicada con menor frecuencia. En la bibliografía revisada existen algunos casos clínicos que manifiestan esta afectación<sup>2-5</sup>. Diferentes series han demostrado la utilidad de la biopsia de médula en el diagnóstico de pacientes con infección por VIH con fiebre de origen desconocido (FOD), entre cuyas causas pueden estar, como hemos visto, las infecciones por criptococo. Así, Karstaedt et al<sup>6</sup> revisaron una serie de 257 pacientes con VIH a los que se realizó examen de médula ósea y en la que se distinguían 2 grupos principales de indicación, citopenias en sangre periférica y cuadros de fiebre asociada a síndrome constitucional. La biopsia presentó una rentabilidad diagnóstica del 28,3 y 40,8%, respectivamente, para estos grupos, siendo el total de la serie diagnóstica eran 178 casos (rentabilidad diagnóstica del 69,3%), particularmente para los pacientes con infección por micobacterias o fúngica (4 casos de criptococosis). En otra serie, Bishburg et al<sup>7</sup>, encontraron una rentabilidad diagnóstica del 42% en una serie de

50 pacientes con infección por VIH asociada a FOD, sospecha de infección granulomatosa o citopenias. En nuestro caso, al tratarse de un cuadro de presentación subaguda y ante los diagnósticos más prevalentes de las series presentadas, habría sido necesario descartar otras infecciones oportunistas de curso más larvado. En cualquier caso, la criptococosis diseminada puede ser causa de FOD, síndrome constitucional y citopenias. Así, recientemente, Pantanowitz et al<sup>8</sup> presentaron una serie de 8 casos de criptococosis con afectación medular y citopenias y encontraron una reacción granulomatosa en todos independientemente del grado de inmunosupresión. Además, concluyen que a pesar que las citopenias son frecuentes en la infección avanzada por VIH, el criptococo en médula ósea puede actuar sinérgicamente con el VIH para causarlas. En conclusión, queremos destacar el valor de la biopsia de médula ósea en el estudio de pacientes con infección por VIH, FOD y citopenias, dada su baja morbilidad y su elevada rentabilidad, permitiendo el diagnóstico de enfermedades oportunistas, como la criptococosis en nuestro caso.

## Bibliografía

1. Arribas JR, González-García JR, Peña JM, Vázquez JJ. Preguntas y respuestas sobre la meningitis por criptococo asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microb Clin*. 2000;18:100-3.
2. Costello C, Thomson G, Soni N, Henry K. Overwhelming cryptococcal infection detected by bone marrow examination. *Br J Haematol*. 1999;105:851.
3. Tapia G, Navarro JT, Santemas J, Capellades J. Criptococosis diseminada. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:240.
4. Basu S, Marwaha N, Aggarwal V. Bone marrow cryptococcosis in a human immunodeficiency virus-negative patient. *Br J Haematol*. 2003;120:2.
5. Wong KP, Ma SK, Chan JK, Lam KW. Acquired immunodeficiency syndrome presenting as marrow cryptococcosis. *Am J Hematol*. 1993;42:392-4.
6. Karstaedt AS, Pantanowitz L, Omar T, Sonnendecker H, Patel M. The utility of bone marrow examination in HIV infected adults in south Africa. *Q J Med*. 2001;94:101-5.
7. Bishburg E, Eng RH, Smith SM, Kapila R. Yield of Bone Marrow Culture in the Diagnosis of Infectious Diseases in Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *J Clin Microbiol*. 1986;24:312-4.
8. Pantanowitz L, Omar T, Sonnendecker H, Karstaedt AS. Bone Marrow Cryptococcal Infection in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *J Infect*. 2000;41:92-4.