

ESTUDI DE CASOS

Varón de 53 años inmunodeprimido con fiebre e infiltrado pulmonar bilateral

53 years old male immunosuppressed with fever and bilateral pulmonary infiltrate

**Inés Herráez Balanzat¹, Rafael Ramos Asensio², Julia Moreno Sánchez³,
Leyre Bento de Miguel¹, Manuel del Río Vizoso⁴**

*1. Servicio de Hematología. 2. Servicio de Anatomía Patológica.
3. Servicio de Cuidados Intensivos, 4. Unidad de Hospitalización a Domicilio.
Hospital Universitario Son Espases*

Correspondencia

Manuel del Río Vizoso

Unidad de Hospitalización a domicilio, Planta 0, modulo F.

Hospital Universitario Son Espases - Carretera de Valldemossa, 79
07010 - Palma de Mallorca

Recibido: 18 - I - 2016

Aceptado: 23 - III - 2016

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.31.01.47

Resum

Varón de 53 años con trasplante alogénico como tratamiento de un mieloma múltiple que presenta, en el día 54 postrasplante, fiebre, tos y afectación del estado general por lo que ingresa en el hospital. Presenta infiltrados pulmonares bilaterales y mala respuesta a tratamiento empírico, por lo que ingresa en UCI con distress respiratorio, falleciendo durante el ingreso por fallo multiorgánico.

Paraules clau: infiltrados pulmonares bilaterales, mieloma múltiple, fiebre

Abstract

53 years old male with a multiple myeloma treated with allogenic transplant comes to the emergency unit with fever, cough and bad condition. He is admitted to the hospital. A CT shows bilateral pulmonary infiltrates and, despite empirical broad spectrum antibiotics, he is admitted to the ICU because of lack of response and acute respiratory distress syndrome. He suffers multiorgan shock, dying at the ICU.

Keywords: bilateral pulmonary infiltrates, multiple myeloma, fever

Caso clínico

Se trata de un varón de 53 años diagnosticado de Mieloma de cadenas ligeras Lambda estadio IIIA que fue tratado con quimioterapia (Lena-DXM 11 ciclos) y RT sobre plasmocitomas con buena respuesta, y posteriormente recibió un trasplante alogénico no mieloablato emparentado presentando, como complicaciones tras el trasplante, un EICH (enfermedad injerto contra huésped) grado II hepático y cutáneo.

El día + 54 postrasplante presentó empeoramiento del estado general con tos y fiebre por lo que ingresó en el hospital, destacando únicamente en las pruebas complementarias una serología para CMV positiva (17462 copias/mL) con galactomanano negativo. Se inició tratamiento con ganciclovir por sospecha de infección respiratoria.

Presentó buena evolución durante los días siguientes, con estabilidad clínica y mejoría de los síntomas que se acompañó de descenso de copias de CMV tras

11 días de tratamiento (628 copias/mL). También se realizó radiografía de tórax y TAC torácica que mostró áreas parcheadas bilaterales de condensación pulmonar asociadas con áreas en vidrio deslustrado, algunas de morfología pseudonodular, de distribución subpleural y peribroncovascular (ver **imagen 1**).



Imagen 2



Imagen 3



En los días posteriores, a pesar de tratamiento con antibioterapia de amplio espectro, el paciente sufrió empeoramiento clínico rápidamente progresivo con aumento de condensaciones a nivel pulmonar e insuficiencia respiratoria grave, que progresó a distress respiratorio y requirió ingreso en UCI (ver **imágenes 2 y 3**)

Al ingreso en UCI precisó de intubación y conexión a ventilación mecánica, reposición de volemia abundante y soporte vasoactivo con noradrenalina a dosis elevadas. Sufrió progresivo deterioro de la función renal y acidosis metabólica con ácido láctico elevado que requirió de terapia continua de sustitución renal.

Durante el ingreso en UCI se solicitaron cultivos, de los que únicamente resultó positivo un frotis faríngeo para VRS, y se solicitaron copias de CMV que fueron 152/mL, y galactomanano, que resultó negativo. Recibió tratamiento con meropenem, ganciclovir, cotrimoxazol, voriconazol y ribavirina inhalada de forma empírica. Finalmente, a pesar del tratamiento instaurado el paciente falleció tras 32 días de ingreso hospitalario por shock séptico con fracaso multiorgánico refractario.

Discusión

La discusión de este caso se centra en las complicaciones post-trasplante que justificarían la clínica respiratoria dentro de los primeros 3 meses y que podrían haberse desarrollado en nuestro paciente. Hablaríamos de infecciones, síndromes endoteliales vasculares, EICH y fallo de injerto y, por último, toxicidad por fármacos¹.

Infecciones:

La patología infecciosa es muy susceptible de estar presente en pacientes con enfermedades hematoló-

gicas, principalmente en trasplantados alogénicos (inmunodeprimidos)².

Nuestro paciente presentó en todo momento hemocultivos negativos, por lo que en principio se podrían descartar las infecciones por bacterias, y permite centrarnos en los hongos y las infecciones virales (**tabla I**)³.

Tabla I: Infecciones

Bacterias	Cocos gram positivos Bacilos gram negativos Anaerobios
Hongos	<i>Aspergillus spp</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Virus	Citomegalovirus (CMV) Virus Herpes Humano 6 (VHH6) Virus Respiratorio Sincitial (VRS) Influenza Adenovirus

Los factores de riesgo se describen en la **tabla II**:

Tabla II: Factores de riesgo

Estado de inmunosupresión	No remisión completa de la enfermedad de base Neutropenia Tratamiento con glucocorticoides (>1 mg/kg/día) Infección viral concomitante <40 años
Disfunción orgánica	Presencia de mucositis
Tipo de trasplante	Alogénico

El diagnóstico de infección viral tiene un amplio espectro clínico, pudiendo producir una clínica de insuficiencia respiratoria con un patrón pulmonar de infiltrado difuso o parcheado, y siendo un factor de riesgo en este caso el antecedente del uso de Fludarabina como acondicionamiento del trasplante. Por otro lado, la ya confirmada infección por CMV aumentaría la probabilidad de coinfección por otro virus, siendo el más probable el VRS.

Los factores de riesgo que aumentarían el riesgo de infección fúngica en nuestro caso son los mostrados en la **tabla III**⁴:

Tabla III: Factores de riesgo para infección fúngica

Mucositis
Tratamiento con corticoides
Neutropenia
Infección viral concomitante

Nuestra primera sospecha sería la infección por *Aspergillus spp.*, ya que concordaría con la clínica presente, siendo típica la afectación de senos paranasales, y pudiendo no ser descartada a pesar de presentar antígenos de galactomanano negativos (falsos negativos).

Es una infección con una alta mortalidad y que se confirmaría por positividad de las muestras recogidas mediante fibrobroncoscopia (pendientes en el momento del *exitus*).

Otra posibilidad sería la infección por *Pneumocystis jirovecii*, aunque hoy en día, debido a la profilaxis con Trimetoprim-sulfametoxazol, ha disminuido mucho su incidencia.

Síndromes endoteliales vasculares

Dentro de ellos, como diagnóstico muy probable y con alta mortalidad, hablar de la hemorragia alveolar⁵. Nos haría pensar en ella la clínica respiratoria con el patrón radiológico presente y la presencia de sangrado en aumento en lavados broncoalveolares consecutivos. Debido a que la causa es multifactorial, las infecciones tendrían un valor aquí. Como factores de riesgo, el mismo trasplante alogénico lo sería y aunque no está descrita la plaquetopenia como tal, sí que se ha visto que puede ser un factor agravante.

Otras entidades menos probables, por su momento de instauración y clínica producida, serían los síndromes de obstrucción sinusoidal⁶, de prendimiento⁷, de hiperpermeabilidad capilar y de neumonía idiopática.

EICH y fallo de injerto

El tercer grupo de patologías englobadas en nuestro diagnóstico diferencial sería las de origen inmunológico, debido a que el trasplante alogénico las hace más probables. Una de ellas sería el EICH agudo de origen hepático, que sería poco probable ya que suele coexistir con la

afectación digestiva (inexistente en nuestro caso), y habitualmente cursa con aumento de enzimas de colestasis. La presencia de fiebre no nos descartaría el diagnóstico.

Toxicidad por fármacos

Una posibilidad sería la neumonitis inflamatoria, poco probable en este caso. A pesar de que puede producirse secundariamente al tratamiento con Melfalán, suele ser aparecer más tardíamente y sin aislamiento infeccioso.

Diagnóstico clínico: posibilidades.

- Probable fallo multiorgánico por shock séptico secundario a CMV.
- Infección por hongo *Aspergillus spp.*
- Posible coinfección/sobreinfección por VRS.
- Hemorragia alveolar difusa.

Estudio anatomopatológico

Hombre adulto de raza caucásica que presentaba extensas lesiones cutáneas de aspecto necrótico hemorrágico tipo epidermolisis en cuello y pared torácica anterior. El examen interno de la cavidad torácica mostraba un derrame pleural seroso bilateral masivo, pulmones con pleura brillante, muy aumentados de peso, (2450g conjuntos), con parénquima de aspecto congestivo (**imagen 4a**), edematoso con áreas hemorrágicas inferiores al 20% del volumen pulmonar y sin lesiones ocupantes de espacio.

En la cavidad abdominal no se observaba derrame y las vísceras presentaban signos congestivos agudos sin otras particularidades. La cavidad craneal presentaba meninges de aspecto congestivo y los cortes coronales del cerebro mostraban una lesión sugestiva de infarto hemorrágico de 4 cm en lóbulo frontal izquierdo (**imagen 4b**) y un área reblandecida de aproximadamente 5 cm a nivel parietal derecho. Asimismo se observaban áreas hemorrágicas petequiales en cuerpo caloso, mesencéfalo, base del puente y sustancia blanca del cerebelo. La médula ósea mostraba una coloración pálida amarillenta sin lesiones macroscópicas residuales.

Estudio histológico:

La médula ósea era hipocelular con formas de las tres series y sin infiltración neoplásica residual (**imagen 5**). Los pulmones estaban afectados de forma difusa por edema, necrosis alveolar y descamación de neumocitos, con material fibrináceo y formación de membranas hialinas (**imagen 6**), asociadas a áreas de hemorragia que ocupaban menos del 20-25% de la superficie pulmonar (**imagen 7**). Se apreciaban neumocitos aislados con atipia citológica inespecífica de tipo citopático sin claras inclusiones víricas (**imagen 8**), correspondiendo todo ello a un patrón de daño alveolar difuso (DAD) de etiología multifactorial y asociado a infección por VRS (la muestra pulmonar remitida para cultivo microbiológico mostró amplificación genómica del grupo del VRS).

El resto de órganos mostraba congestión aguda generalizada secundaria a disfunción orgánica por fallo pulmo-

nar. En el cerebro las lesiones descritas se correspondían a infartos hemorrágicos.

Imagen 4a

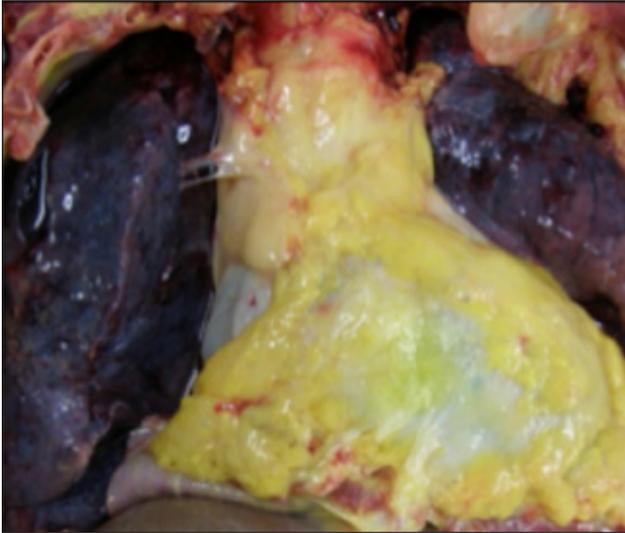


Imagen 4b



Imagen 5

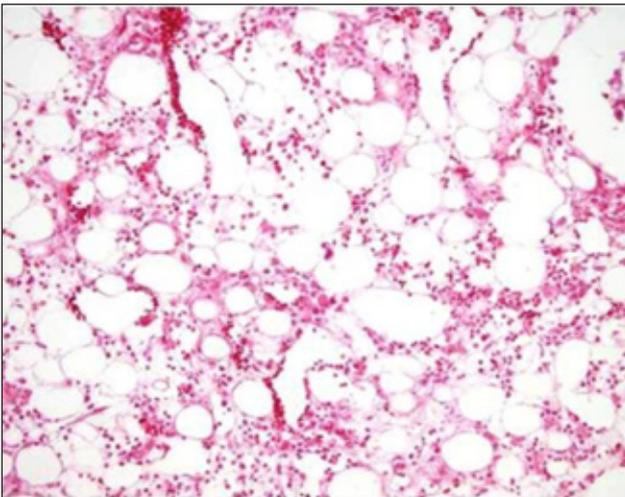


Imagen 6

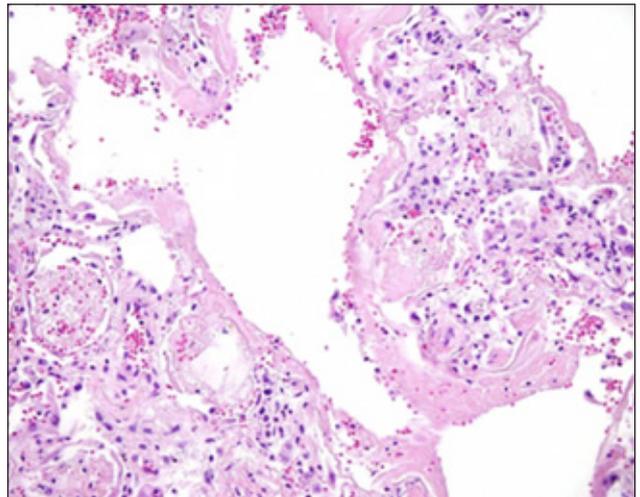


Imagen 7

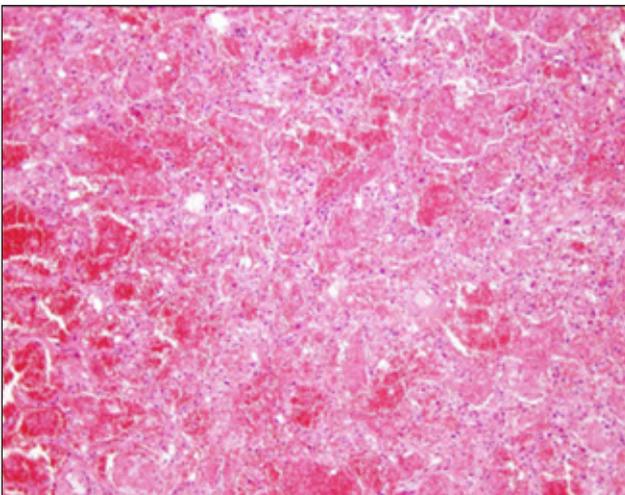
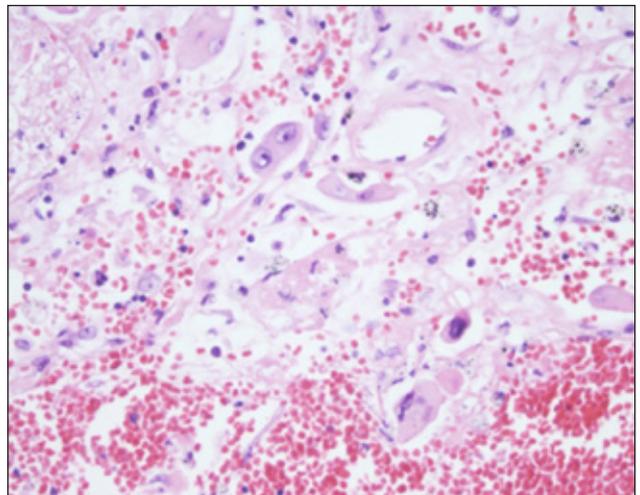


Imagen 8



DIAGNÓSTICOS

- Estado post TCMH autólogo por Mieloma Múltiple
 - Ausencia de infiltración neoplásica
 - Hipoplasia medular post TCMH
- DAD asociado a
 - Neumonía por VRS
 - Hemorragia alveolar focal asociada a infección
- Infartos cerebrales
- Congestión visceral generalizada
- Epidermólisis NE

En los pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas, las complicaciones pulmonares aparecen en un 30-60% de los casos y son la causa inmediata en el 60% de las muertes. Pueden ser infecciosas o no infecciosas, siendo éstas las más frecuentes.

Bibliografía

1. Arnaout K, Patel N, Jain M, El-Amm J, Amro F, Tabbara IA. Complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Invest.* 2014 Aug; 32(7):349-62.
2. M. Salavert, R. Granada, A. Díaz, R. Zaragoza. Papel de las infecciones víricas en pacientes inmunodeprimidos. *Med Int*, Vol 35, Tema 2, 117-125
3. Ren Lin and Qifa Liu. Diagnosis and treatment of viral diseases in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol.* 2013, 6:94
4. Walsh TJ, Gamaletsou MN. Treatment of fungal disease in the setting of neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013; 2013:423-7
5. Majhail NS, Parks K, DeFor TE, Weisdorf DJ. Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006 Oct;12(10):1038-46
6. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2015 Feb;168(4):481-91.
7. Spitzer TR. Engraftment syndrome following hematopoietic stem cell transplantation *Bone Marrow Transplant.* 2001 May; 27(9):893-8.
8. Afessa B, Peters SG. Major complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27(3): 297-306
9. Afessa B, Peters SG. Noninfectious pneumonitis after blood and marrow transplant. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 227-33

Las causas infecciosas son más frecuentes en trasplantes alogénicos. En la fase inicial los microorganismos son bacterias, cándidas y aspergillus en neutropenias. Posteriormente predominan el CMV, virus respiratorios comunitarios (VRS) y pneumocystis. En infecciones más tardías encontraremos CMV, VRS y bacterias encapsuladas⁸.

Cuando no se puede demostrar agente infeccioso se clasifican en otras entidades, siendo las más típicas el síndrome de neumonía idiopática, la hemorragia alveolar difusa y el síndrome de distress respiratorio periinjerto⁹. Las dos primeras presentan daño alveolar difuso como patología y la segunda, además, hemorragia en, al menos, el 30% del volumen alveolar. En nuestro caso el DAD está asociado al final con infección por el VRS y con hemorragia alveolar por infección (HAD-I); por ello, se estableció como causa de muerte una insuficiencia respiratoria intensa de etiología multifactorial y asociada a infección por VRS.