

Fiebre en estudio

Fever in study

**Ana Ortuño Cabrero¹, Isabel Torralba Cloquell², Diego Iglesias Riera³,
Rafael Ramos², Manuel Del Rio Vizoso⁴, Elisa Torres Del Pliego⁴**

1. Servicio de Hematología 2. Servicio de Anatomía Patológica
3. Servicio de Oncología 4. Unidad de Hospitalización a Domicilio
Hospital Universitario Son Espases

Correspondencia

Elisa Torres del Pliego
Unidad de Hospitalización a domicilio, Planta 0, modulo F.
Hospital Universitario Son Espases
Ctra. de Valldemossa, 79, 07010 - Palma de Mallorca
E-mail: elisa.torres@ssib.es

Recibido: 14 -VI - 2019

Aceptado: 9 - IX - 2019

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.34.03.38

Resumen

Mujer de 61 años sin antecedentes diagnosticada de linfoma NK en el ingreso, inmunodeprimida, que presenta fiebre persistente sin respuesta a antimicrobianos y desenlace fatal.

Palabras clave: Linfoma NK, inmunodeprimida.

Abstract

A 61-year-old woman with NK lymphoma at admission, immunosuppressed, has persistent fever with no response to antimicrobials and fatal outcome.

Keywords: Lymphoma, immunosuppressed.

Presentación del caso

Mujer de 61 años sin antecedentes destacables ni tratamiento habitual que consulta a Urgencias por dolor abdominal en flanco y fosa ilíaca izquierda con fiebre de hasta 38.5°C de una semana de evolución. En la exploración destaca hipotensión asintomática y febrícula, resto anodino. Las pruebas complementarias no mostraron foco infeccioso alguno. Ingresa para estudio de fiebre de origen desconocido.

Entre los estudios realizados durante el ingreso, destacan los siguientes hallazgos:

- Bicitopenia, a expensas de serie roja y blanca (déficit absoluto de linfocitos confirmado por estudios inmunológicos).
- Hiperferritinemia >2000 ng/ml.
- Elevación de B2-microglobulina hasta 4420 ug/L.
- TAC abdominal, que mostró múltiples lesiones de aspecto sólido en ambos riñones y bazo (**Imagen 1**) y una lesión subcentimétrica en segmento VI hepático.

Al quinto día de ingreso, la paciente presenta paraparesia brusca. El TAC craneal descartó lesiones ocupantes de espacio cerebrales, la punción lumbar mostró pleocitosis

Imagen 1



monocítica de tipo célula NK y la resonancia magnética de columna urgente confirmó el diagnóstico de síndrome de compresión medular. El aspirado de médula ósea mostró aumento de los megacariocitos sin discrasias en las otras líneas sanguíneas.

Ante la clara sospecha de neoplasia hematológica como originaria de la clínica neurológica se inició tratamiento con dexametasona y quimioterapia –tres ciclos de quimioterapia intratecal *Depocyte* y un ciclo de esquema CHOEP– con mejoría clínica. Desafortunadamente, empeoramiento posterior a nivel respiratorio con infiltrados pulmonares bilaterales y derrame pleural izquierdo confirmado por radiografía y TAC torácico, motivo por el que se realizó toracocentesis mostrando pleocitosis monocítica de tipo célula NK. Se inició segunda línea de quimioterapia con GELOX con mejoría parcial y nuevo empeoramiento respiratorio. Durante prácticamente todo el ingreso destacó fiebre persistente a pesar de tratamiento con meropenem, teicoplanina y caspofungina sin otra clínica clara acompañante. Finalmente, falleció a los 44 días de ingreso.

Discusión del caso clínico

El cuadro inicial se orienta gracias a la presentación de paraparesia brusca y derrame pleural con la obtención de muestras en ambos casos. El diagnóstico se aclara con el análisis inmunofenotípico de dichas muestras que describen un 70 y un 95% de linfocitos NK en líquido cefalorraquídeo y en líquido pleural respectivamente con cultivos negativos. Dado que el aspirado de médula ósea no describía infiltración de los mismos linfocitos, podríamos descartar la leucemia de células NK agresiva, el diagnóstico más probable sería el de Linfoma extranodal NK tipo nasal estadio IV, aunque falta la serología de VEB que es imprescindible para el diagnóstico, (por la afectación difusa que vemos en las pruebas de imagen y la afectación de líquido pleural y de líquido cefalorraquídeo).

Tras el inicio de la quimioterapia, la paciente persiste piréctica a pesar de tratamiento antibiótico de amplio espectro con Meropenem, Teicoplanina y Caspofungina (iniciados de manera escalonada). Debemos de plantearnos, en este punto, un segundo diagnóstico diferencial centrándonos en la fiebre de origen desconocido en un paciente con una neoplasia hematológica.

Como causas iatrogénicas podemos incluir una reacción postransfusional (poco probable por la premedicación que se inicia con antihistamínicos y/o corticoides tras una primera reacción transfusional) o la farmacoterapia utilizada. En cuanto a la causa farmacológica, podríamos plantearnos como opciones los antibióticos (que se iniciaron después del inicio de la fiebre) o los fármacos quimioterápicos (entre los que destacamos la citarabina que se administró vía intratecal periódicamente).

La linfohistiocitosis también sería otra causa poco probable, ya que la paciente no cumple los criterios mínimos necesarios^{1,2}. Podríamos plantearnos una progresión del propio linfoma, ya que el tratamiento utilizado tanto en el primer ciclo como en el segundo no son los más adecuados (no se pudo realizar el tratamiento óptimo tras la tipificación del linfoma dado que el mal estado general de la paciente)³⁻⁶, y no tenemos una prueba de imagen que lo descarte.

Los pacientes con linfoma agresivo en tratamiento con quimioterapia son muy susceptibles a infecciones virales entre las que destacan: Virus Epstein Barr; Citomegalovirus, que en pacientes inmunodeprimidos puede cursar con neumonía con una mortalidad del 30-50%; Virus Varicela Zoster, que en dichos pacientes puede cursar de manera atípica como una neumonía hemorrágica con alta tasa de mortalidad; o Virus Herpes Simple, que en este caso sería poco probable porque en pacientes inmunodeprimidos suele cursar con gingivoestomatitis con diseminación a esófago y laringe^{7,8}. Cabe destacar que precisamente por esta predisposición a infecciones víricas, habitualmente se inicia tratamiento profiláctico con Aciclovir.

Las infecciones bacterianas serían patógenos más probables ya que a pesar de que la paciente recibió tratamiento con Meropenem y Teicoplanina sin mejoría clínica, conviene recordar el aumento de las resistencias microbianas sobre todo en el medio hospitalario. En Estados Unidos se ha descrito que las bacterias multirresistentes agrupadas en el acrónimo ESKAPE⁹ (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter species*) son la mayor causa de infecciones nosocomiales en dicho país. Entre las que destacaríamos el *Acinetobacter baumannii* y la *Pseudomonas aeruginosa* por la amplia bibliografía que describe casos de infecciones por dichos microorganismos en pacientes inmunodeprimidos con evolución fulminante⁹.

Por último, conviene señalar las infecciones fúngicas¹⁰⁻¹², más frecuentes en pacientes con linfoma por las alteraciones inmunológicas que presentan per sé en combinación con el tratamiento quimioterápico y además cursan con un cuadro más agresivo. Entre las infecciones fúngicas invasivas podríamos descartar aquellas que son inicialmente sensibles a la caspofungina (*Candida*, *Aspergillus*, *Blastomyces*...) para centrarnos en aquellos hongos que son resistentes per sé a dicho antifúngico: la forma quística del *Pneumocystis jirovecii*, *Criptococcus*, los incluidos en el grupo de *Mucormicosis*, *Rhodotorula*...). Actualmente, el uso de Trimetoprim-sulfametoxazol profiláctico en pacientes con diagnóstico de linfoma agresivo es una práctica habitual y está muy extendida también la determinación de antígeno galactomanano en pacientes inmunodeprimidos con sospecha de infección fúngica invasiva para descartar la aspergilosis.

Las infecciones parasitarias en este contexto no serían una causa probable de la fiebre a pesar de la inmunosupresión.

En resumen, tenemos una paciente con diagnóstico muy probable de linfoma NK extranodal tipo nasal estadio IV que sufrió en el seno del tratamiento quimioterápico una probable infección bacteriana por un microorganismo multiresistente o una infección fúngica invasiva por un hongo resistente a candidas y probablemente a Tripetroprim-Sulfametoxazol. Como focos podríamos tener una infección respiratoria (por el cuadro disneico que presentó la paciente) o el foco abdominal, sin poder descartar otros focos como una bacteriemia por infección de catéter venoso central.

Examen anatómico y patológico postmortem

En el examen macroscópico se observó abundante derrame pleural izquierdo seroso y hemorrágico. El pulmón derecho estaba muy congestivo y aumentado de tamaño, 880 g de peso, el izquierdo mostró congestión de menor intensidad y un peso normal de 410 g. Se remitió una muestra en fresco de parénquima de ambos pulmones para estudio microbiológico. En el corazón no se apreciaron alteraciones significativas. En la cavidad abdominal

se observaron lesiones nodulares de aspecto necrótico en bazo y ambos riñones (**Figura 1**). El hígado pesó 1390 g y mostró una coloración amarillenta. En la apertura del tracto gastrointestinal, no se observaron lesiones en esófago, estómago ni duodeno; en el yeyuno se observaron dos focos de edema y dos lesiones en mucosa de aspecto ulcerado (**Figura 2**). Al corte de las mismas se observó engrosamiento de la submucosa. En colon ascendente se identificó una lesión de características similares. El resto de órganos de la cavidad abdominal no mostró alteraciones significativas. Se aislaron adenopatías mediastínicas e infradiafragmáticas, se reseco cuerpo vertebral para estudio de médula ósea. En el examen de la cavidad craneal no se observaron lesiones. El encéfalo pesó 1200 g y no se identificaron herniaciones áreas de infarto, hemorragias, y lesiones ocupantes de espacio.

En el examen histológico se observaron áreas de necrosis en el parénquima pulmonar, así como hemorragia y edema alveolar y focales membranas hialinas. Se identificaron signos de aspiración y colonización bacteriana sin respuesta inflamatoria asociada. El hígado mostró esteatosis hepática macrovacuolar difusa con signos de colestasis. En el bazo se observó marcada depleción linfocítica y áreas de infarto. Los riñones presentaron áreas de infarto isquémico (**Figura 3**).

Figura 1: Áreas nodulares de aspecto necrótico en riñones.

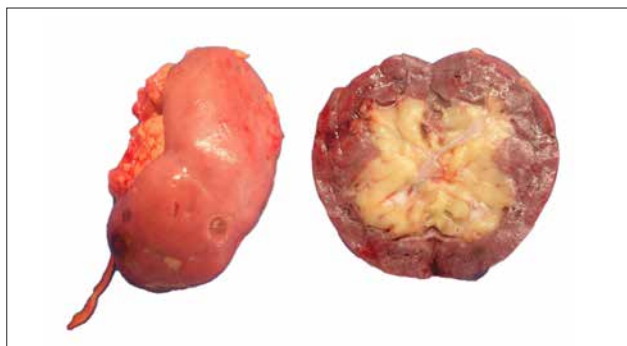


Figura 2: Lesiones ulceradas en yeyuno y colon ascendente con engrosamiento de la submucosa.

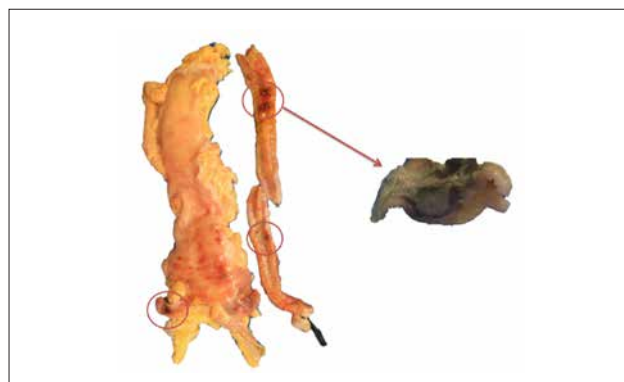


Figura 3: Infarto isquémico renal (hematoxilina-eosina, x100).

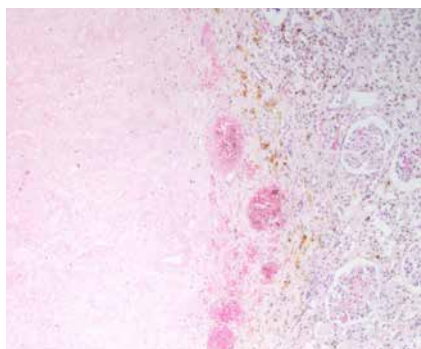


Figura 4: Presencia de hongos en la pared de yeyuno (hematoxilina-eosina, x100).

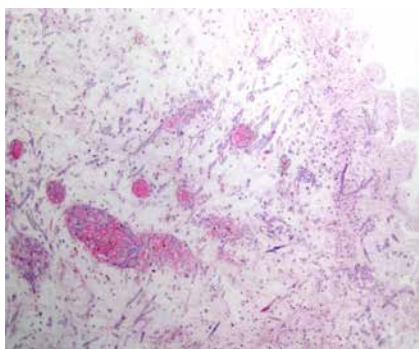
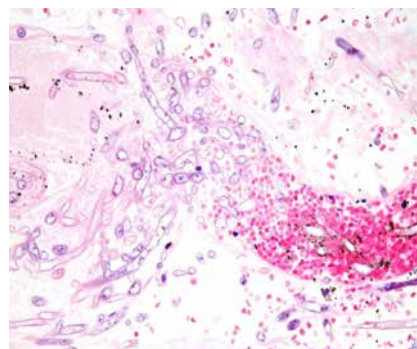


Figura 5: Submucosa de yeyuno donde se observan hongos en el interior de un vaso (hematoxilina-eosina, x400).



Los ganglios aislados presentaron marcada depleción linfocítica. En la médula ósea se observó intensa disminución de las tres series secundaria a terapia, con signos de eritrofagocitosis ligera. Las lesiones macroscópicas de yeyuno y colon ascendente presentaron estructuras micóticas filamentosas gruesas y pseudotabicadas que atravesaban la pared intestinal con invasión vascular, compatibles con *Mucor spp.* (Figuras 4 y 5). Los cultivos de parénquima pulmonar también fueron positivos para dicho hongo.

No se observaron signos de neoplasia residual. Se observaron cambios secundarios al tratamiento: aplasia medular, depleción linfocítica y esteatosis hepática. La causa de la muerte fue mucormicosis intestinal angioinvasiva con infartos parenquimatosos embólicos asociados en pulmones, riñones y bazo, y daño alveolar difuso.

Conclusiones

La mucormicosis invasiva es una enfermedad poco frecuente que afecta a pacientes inmunocomprometidos. Su incidencia ha aumentado en los últimos años ya que la profilaxis para *Aspergillus* y *Candida* que se da a estos

pacientes no cubre *Mucor*. En un estudio prospectivo de pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas elaborado por la Transplant Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) la frecuencia de mucormicosis fue del 8%, mientras que en otro estudio elaborado por el Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) la incidencia fue del 3,7%. Su diagnóstico es complicado ya que puede dar imágenes similares a otras infecciones fúngicas invasivas y raramente da positividad en los hemocultivos, por lo que el diagnóstico es eminentemente anatomopatológico¹³.

La forma gastrointestinal de la mucormicosis invasiva es la menos frecuente, siendo el estómago el órgano más comúnmente afectado, seguido del colon, el intestino delgado y el esófago. En un estudio retrospectivo en Reino Unido se observaron diferencias entre los pacientes que habían recibido trasplante de órgano sólido y los que tenían malignidad hematológica; en el primer caso, los pacientes presentaron más frecuentemente afectación gástrica, mientras que en el segundo grupo era más frecuente la afectación intestinal. Es importante sospechar la presencia de *Mucor* en estos pacientes, ya que tiene una alta mortalidad y en los últimos años la incidencia ha ido aumentando¹⁴.

Bibliografía

1. A consensus review on malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. Daver. *Cancer*. 2017 Sep 1; 123(17):3229-40.
2. Clinical characteristics and treatment outcomes of autoimmune-associated hemophagocytic syndrome in adults. Kumakura. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Aug;66(8):2297-307
3. How I treat NK/T-cell lymphomas. Tse. *Blood*. 2013 Jun 20;121(25):4997-5005
4. Combination of gemcitabine, L-asparaginase, and oxaliplatin (GELOX) is superior to EPOCH or CHOP in the treatment of patients with stage IE/IIe extranodal natural killer/T cell lymphoma: a retrospective study in a cohort of 227 patients with long-term follow-up. Wang. *L. Med Oncol*. 2014 Mar;31(3):860.
5. Comparison of gemcitabine, oxaliplatin and L-asparaginase and etoposide, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide and prednisone as first-line chemotherapy in patients with stage IE to IIE extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a multicenter retrospective study. Wang H. *Leukemia Lymphoma*. 2015. Apr;56(4):971-7.
6. Gemcitabine alone and/or containing chemotherapy is efficient in refractory or relapsed NK/T-cell lymphoma. Ahn HK. *Invest New Drugs*. 2013 Apr;31(2):469-72.
7. Cytomegalovirus infection in hematologic malignancy settings other than the allogeneic transplant. Marchesi. *Hematol Oncol*. 2018 Apr;36(2):381-91.
8. Role of viral infections in immunosuppressed patients. Salavert. *Med Intensiva*. 2011 Mar;35(2):117-25.
9. Antimicrobial Resistance in *Acinetobacter spp.* and *Pseudomonas spp.* Lupo. *Microbiology Spectrum*. 2018 Jun;6(3).
10. *Cryptococcus neoformans* infection in malignancy. Schmalzle. *Mycoses*. 2016 Sep;59(9):542-52.
11. Diagnosis and Treatment of Mucormycosis in Patients with Hematological Malignancies. Asano-Mori. *Med Mycol J*. 2017 58(3):E97-E105
12. Pulmonary fungal infection with yeasts and pneumocystis in patients with hematological malignancy. Pagano. *Annals of Medicine*. 2005 37(4):259-69.
13. Asano-Mori Y. *Diagnosis and Treatment of Mucormycosis in Patients with Hematological Malignancies*. *Med Mycol J*. 2017;58(3):E97-E105
14. Diaverti M V, Cawcutt, K A, Abidi M, Sohail M R, Walker R C, Osmon D R, *Gastrointestinal mucormycosis in immunocompromised hosts*. *Mycoses*. 2015;58(12):714-718.