

ESTUDI DE CASOS

Varón africano joven con infección VIH, fiebre, disnea y pancitopenia

African male with HIV infection, fever, dyspnea and pancytopenia

**Judit Alfaro Fajardo¹, Isaac Díaz Marcos², María Isabel Fullana Barceló³,
María Peñaranda Vera³, Rafael Ramos Asensio², Manuel del Río Vizoso¹**

1. Unidad de Hospitalización a Domicilio, 2. Servicio de Anatomía Patológica, 3. Servicio de Medicina Interna.
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: 26 – VI – 2015

Aceptado: 6 – VIII – 2015

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.30.03.39

Resumen

Varón africano de 39 años con infección VIH estadio C3 en tratamiento activo que acude a Urgencias por cuadro de varios días de fiebre y disnea. En la exploración destacaba hepatoesplenomegalia importante y en las pruebas complementarias existía pancitopenia, que fue en aumento, así como derrame pleural bilateral y adenopatías retroperitoneales. Se probaron distintos tratamientos empíricos sin resultado. Durante el ingreso presentó empeoramiento de su disnea, requiriendo ingreso en UCI donde presentó parada cardiorrespiratoria.

Palabras clave: VIH, Ghana, fiebre, linfoma

Abstract

A 39 years old african male, with an advanced HIV infection (C3 stage), admitted to the emergency room because of dyspnea and fever of recent onset. He had hepatosplenomegaly, progressive pancytopenia, bilateral pleural effusion and retroperitoneal adenopathies. Doctors tried several empirical treatments without response. While admitted he showed worsening of his lung function and was admitted to the ICU, suffering cardiorespiratory arrest.

Keywords: HIV, Ghana, fever, lymphoma

Caso clínico

Varón de 39 años que acude a urgencias por fiebre, expectoración purulenta y sensación disneica progresiva de 4 días a pesar de tomar antibióticos ambulatoriamente. Ghanés, residente en España desde hace 10 años. Ex-enolismo moderado de 4 años. Infección por VIH estadio C3 diagnosticado en 2009 al presentar meningitis criptocócica, lúes latente y strongiloidosis intestinal, tratados con anfotericina B liposomal, 5-Flucitosina y posteriormente fluconazol como tratamiento de mantenimiento, penicilina G por lúes, ivermectina por parasitosis. Se diagnosticó de posible meningitis tuberculosa y se trató con rifampicina, isoniacida, pirazinamida y etambutol durante 12 meses.

En el momento del diagnóstico presentaba CD4 12 cel/ul y carga viral: 52.797 copias/ml. Tres meses previos al ingreso presentaba CD4 16 cel/ul y carga viral 15.380 copias/ml. Estudio de resistencias sin mutaciones. Ad-

herente al tratamiento excepto en 2012 por residir fuera de España. Presentaba serologías previas con anticuerpos para virus hepatitis A y B, toxoplasma y citomegalovirus. No anticuerpos de virus hepatitis C, *Virus Epstein Barr* ni leishmania.

Diagnosticado de Sarcoma de Kaposi en tronco y brazos un mes antes del ingreso actual.

En tratamiento activo con tenofovir, emtricitabina, atazanavir, ritonavir, además de fluconazol y cotrimoxazol profiláctico desde hacía unos 5 meses.

En urgencias estaba hipotenso, eucárdico y febril (38.9°C); consciente y orientado, con hipofonesis basal derecha y dolor a la palpación en hipocondrio derecho y epigastrio, hepatomegalia de 5-6 traveses y esplenomegalia de 4 traveses. Resto de exploración normal.

En la analítica destacaba hemoglobina de 9.45 g/dl, plaquetas 78.300 que evolucionaron hacia 19.100, tiempo de protrombina 59%, creatinina 2.51 mg/dl que mejoró a 1.56 mg/dl durante el ingreso; albúmina 18.8 g/l, Ca 7.6 mg/dl, PCR 22,54 mg/dl. LDH 89 U/L, Na 125 mEq/l, K 4.4 mEq/l. Vitamina B12 687 pg/ml, folato 1.60 ng/ml. Coombs directo positivo 1/30. No se observaron anticuerpos antiplaquetarios.

En la gasometría aire ambiente presentaba alcalosis respiratoria con compensación renal. Radiografía de tórax sin alteraciones. Se realizaron ecografía y TC abdominales que objetivaron derrame pleural bilateral y hepatoesplenomegalia sin identificar lesiones focales evidentes, así como adenopatías retroperitoneales en ambas cadenas ilíacas e inguinales bilaterales, inespecíficas.

Durante el ingreso las poblaciones linfocitarias eran CD4 18 c/uL con carga viral de VIH indetectable. PCR de citomegalovirus de 20 copias/ml. Los hemocultivos, urocultivo, Ziehl Neelsen y cultivo de micobacterias en sangre, heces, lavado broncoalveolar y broncoaspirado, y en médula ósea fueron negativos. También lo fueron parásitos en sangre y heces, y serología para leptospira. El test de aglutinación para *Cryptococcus neoformans* en suero (látex) fue de 1/100. La PCR de virus respiratorios fue positiva para coronavirus 229E.

Se realizó fibrobroncoscopia donde se observaron secreciones mucopurulentas escasas y difusas. Fueron negativos cultivos de hongos e inmunofluorescencia para *P. jirovecii*. Debido a pancitopenia progresiva se realizó mielograma que mostró médula ósea hiper celular con presencia de las tres series con signos dishemopoyéticos. Destacaba plasmocitosis reactiva del 26%. No se observaron parásitos.

Presentó acidosis metabólica progresiva y una ecografía abdominal de control mostró persistencia de hepatoesplenomegalia sin otras alteraciones. Durante el ingreso el paciente recibió tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol 800/160 mg, ivermectina, ganciclovir, meropenem, metronidazol y fluconazol, que se substituyó por anfotericinaB.

A los 20 días de ingreso el paciente presentó disnea de mínimos esfuerzos y necesidades de oxigenoterapia en aumento, con dolor y distensión abdominal. Analíticamente 10.000 plaquetas a pesar de iniciar tratamiento con dexametasona, transfusión plaquetaria e gammaglobulinas, y oligoanuria, acidosis láctica (lactato 68 mg/dl) e hiperpotasemia, asociados a anasarca e hipotensión, por lo que se decidió ingreso en UCI, evolucionando hacia fracaso multiorgánico, con necesidad de hemodiafiltración. Presentó parada respiratoria con bradicardia extrema y asistolia, que persistió a pesar de realizar maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzadas.

Discusión

Nos centraremos en el diagnóstico diferencial de la afectación pulmonar en el paciente con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La neumonía bacteriana es la afectación pulmonar más frecuente en pacientes VIH¹. La clínica de nuestro paciente es compatible y además estaba inmunodeprimido, siendo más propenso a infecciones. La proteína C reactiva (PCR) estaba elevada. Se puede manifestar como patrón intersticial difuso en radiografías de tórax. En este caso los cultivos fueron negativos pero su sensibilidad es muy variable (menor al 55%). La fibrobroncoscopia mostró secreciones purulentas, que también irían a favor de este diagnóstico. Sin embargo no explicaría la hepatoesplenomegalia ni el dolor abdominal. Además se instauró tratamiento adecuado y no evolucionó favorablemente.

La tuberculosis en África es la causa más frecuente de muerte por causa respiratoria en el paciente VIH². Habitualmente afecta al parénquima y suele causar adenopatías extratorácicas hasta en un 22% de los casos. Puede manifestarse como hepatoesplenomegalia y, si afecta al tracto gastrointestinal, puede causar dolor abdominal. La microbiología fue negativa pero la sensibilidad es menor del 50% en pacientes inmunodeprimidos. No podemos descartarla ya que explicaría los síntomas, aunque debemos recordar que nuestro paciente ha llevado tratamiento para una meningitis tuberculosa y haría muy improbable la reactivación.

Otra micobacteria a tener en cuenta es *Micobacterium avium complex* que se asocia a inmunosupresión severa. La infección diseminada cursa con linfadenitis, hepatoesplenomegalia, e infiltración medular que podría causar plaquetopenia severa, como en este caso. Además puede causar infección pulmonar y es una de las pocas enfermedades que no estaban tratadas en nuestro paciente. Es muy difícil aislarla en medios habituales y esto hace que no podamos descartarla.³

El paradigma de afectación pulmonar en forma de patrón intersticial bilateral es *Pneumocystis jirovecii*, que afecta más frecuentemente cuando los linfocitos CD4+ (CD4) son menos de 200 células/mL. El cultivo de esputo tiene una sensibilidad muy variable y una elevada especificidad⁴. Nuestro paciente estaba realizando profilaxis con cotrimoxazol y se añadió al tratamiento sin éxito, con lo que es poco probable.

La criptococosis pulmonar es la segunda en frecuencia tras la afectación neurológica, cursando con clínica y radiología similar a la de nuestro paciente. El dolor abdominal por afectación intestinal es frecuente. El diagnóstico se establece por observación directa con tinta china o mucicarmin, aunque la prueba de elección es la antige-

nemia, con una elevada sensibilidad y especificidad (90-99%)⁵. En nuestro caso fue positivo a un título 1/100. Estuvo tratado con anfotericina B que es el tratamiento de elección, sin mejoría.

El *Citomegalovirus* puede afectar al pulmón⁶. Al diagnóstico llegaremos mediante la antigenemia, que fue tan sólo de 20 copias, no siendo compatible con infección activa. Aún así se añadió ganciclovir al tratamiento, sin mejoría.

Al ser ghanés debemos pensar en patología importada, la histoplasmosis, la coccidiomicosis y la paracoccidiomicosis. La primera de ellas en la forma aguda se asocia con curso fulminante. Sin tratamiento suele ser mortal en el 20-30% de los que la padecen en zonas endémicas. En la coccidiomicosis existe afectación pulmonar. La paracoccidiomicosis es la menos frecuente de las tres, siendo habituales las lesiones pulmonares cavitadas. El paciente recibió el tratamiento con anfotericina B, sin ser efectivo.⁷

Se ha estudiado ampliamente la relación del VIH con los procesos neoplásicos: el Sarcoma de Kaposi, enfermedad definitoria de SIDA, es una enfermedad maligna del endotelio vascular relacionada con el Virus Herpes 8 (VH8). Se asocia con recuento de CD4 menor a 200 células y se reagudiza con el uso de corticoides. La afectación pulmonar es frecuente, pero suele coexistir expresión masiva mucocutánea y el derrame pleural está presente en dos tercios de los afectados. También puede aparecer hepatomegalia por infiltración⁸. Suele aparecer en los seis primeros meses de la introducción del tratamiento antirretroviral. El patrón radiológico que tenía nuestro paciente no es el típico, ya que se suele manifestar como infiltrado nodular y en el TAC muestra un característico patrón reticulo-nodulillar. En la fibrobroncoscopia veríamos afectación mucosa del árbol traqueo-bronquial, que no se veía.

El Linfoma no Hodgkin es la segunda neoplasia definitoria de SIDA en frecuencia. Está relacionado con el VH8 y con CD4 menores de 100 células⁹. La clínica es compatible, afectación pulmonar con patrón intersticial difuso, hepatomegalia e infiltración medular, que explicaría la plaquetopenia. Además las adenopatías abdominales son muy frecuentes. El diagnóstico se conseguiría a través de la biopsia.

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de muerte en pacientes VIH por neoplasia no definitoria de SIDA. En el caso del VIH se asocia menos con el tabaquismo y afecta a varones más jóvenes¹⁰. La manifestación más frecuente son nódulos y masas y puede haber adenopatías¹¹. No explica la clínica abdominal por lo que es poco probable.

Las enfermedades autoinmunes se han excluido siempre del diagnóstico diferencial del paciente VIH, pero se ha visto que la inmunosupresión celular se puede asociar por el aumento de proliferación de linfocitos CD8 y

linfocitos B, que estimulan la producción de anticuerpos. La única enfermedad autoinmune que podría explicar los síntomas de nuestro paciente es la sarcoidosis. Los requisitos para sufrir sarcoidosis son que exista supresión virológica y tener un número de CD4 menor de 200¹², que nuestro paciente no cumplía. Además recibió corticoides sin mejoría.

Por todo ello mi diagnóstico principal sería Linfoma no Hodgkin.

Resolución

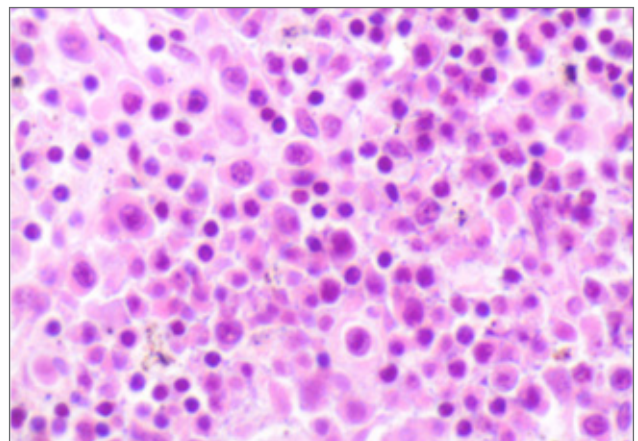
Hombre adulto de raza negra que muestra a nivel cutáneo placas eritematosas poligonales confluyentes en piel de tronco y extremidades superiores. Se aprecia edema con fovea en ambas extremidades inferiores.

A nivel de cavidades internas se observa discreto derrame pleural seroso bilateral a la apertura de cavidad torácica, ausencia de derrame pericárdico y discreta presencia de líquido ascítico a nivel abdominal. A nivel visceral destacan macroscópicamente pulmones, hígado y bazo de aspecto congestivo, así como riñones de difícil decapsulación con lesiones de aspecto petequeal en su superficie.

Histológicamente, a nivel pulmonar, renal, hepático, esplénico y ganglionar, se observa un infiltrado celular difuso compuesto por células grandes de apariencia anaplásica y plasmablástica y con uno o varios núcleos. **(Imagen 1)**

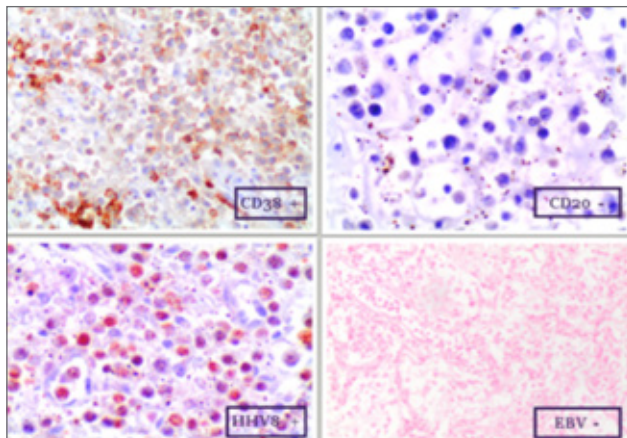
Imunohistoquímicamente esta población celular muestra positividad para los marcadores CD38, CD138 y CD79; siendo el resto de marcadores (CD30, CD20, CD3, EMA, CD10, CD5, BCL2, PAX5 y EBV) negativos; todo ellos sugestivo de una neoplasia linfoide de fenotipo B. Destaca también la positividad para VH8 **(Imagen 2)**

Imagen 1



Con la morfología celular descrita y el panel inmunohistoquímico mencionado, se realiza diagnóstico diferencial

Imagen 2



con los diferentes tipos de linfoma de célula grande B con diferenciación plasmablastica. Teniendo en cuenta que estamos ante un paciente VIH positivo y la positividad para el virus de Kaposi (VH8), se limita el diagnóstico a Linfoma de célula grande B asociado a VH8 o también llamado Linfoma primario de cavidades variante sólida o extracavitaria.¹³

El linfoma primario de cavidades (PEL) es una entidad clinicopatológica propia, asociada con el VH8, que afecta en su mayor parte a pacientes con inmunodeficiencia. Habitualmente se presenta como un derrame maligno a nivel de cavidad pleural, peritoneal y/o pericárdica sin que exista una masa tumoral.¹⁴ De forma infrecuente existen linfomas asociados a VH8 con rasgos similares al PEL pero con presencia de masas tumorales y ausencia de derrame marcado en cavidades. Estas entidades se consideran variantes extracavitarias o sólidas del PEL, siendo éste nuestro caso.

Bibliografía

1. Leopoldo N. Segal, Barbara A. Methé, Anna Nolan et al. HIV-1 and bacterial Pneumonia in the era of antiretroviral Therapy. PATS. 2011; Vol 8: 282-7.
2. Piggot D, Karakousis P. Antiretroviral therapy for HIV in the setting of TB treatment. Immunol 2011;103917
3. Soldias F, Tirapeguis F, Díaz O. Infección pulmonar por *Mycobacterium avium complex* en el huésped inmunocompetente. Rev Chil Enf Respir.2013; 29:162-7.
4. Cortés A, Juárez F, Sagrario E. Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes VIH. NCT. 2011(70). Núm 3:165-71.
5. Vázquez O, Martínez I, Campos T. Criptococosis. Historia natural y estado actual del tratamiento. Acta Mex.2005; 26 (1):18-28.
6. Pupaibool J, Limper A. Other HIV- Associated Pneumonias. Chest 2013; 34(2): 243-54.
7. Rezusta A, Gil J, Rubio M, Revillo M. Micosis importadas. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas.2006. Disponible en www.sei-mc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micologia/Micoimpo.
8. La Ferla L, Pinzone MR, Nunnari G. Kaposi's sarcoma in HIV-positive patients: the state of art in the HAART-era. Eur Rev Med Pharmacol 2013; 17:2354-65.
9. Epeldegui M, Vendrame E, Martínez-Maza O. HIV-associated immune dysfunction and viral infection: role in the pathogenesis of AIDS-related lymphoma. Immunol 2012; 48 (0):72-83.
10. Winstone TA, Man SF, Hull M, Montaner JS, Sin DD. Epidemic of lung cancer in patients with HIV infection. Chest 2013; 143 (82):305-14.
11. D. Mani, M. Haigentz, D. Aboulaflia. Lung cáncer in HIV infection. Clin Lung Cancer 2011; 13(1):6-13.
12. EJ.Miranda,OH.Leite. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with pulmonary sarcoidosis in an HIV-infected patient: an immunohistochemical study. Actual Pharm boil Ci 2011; 15 (6):601-606
13. Elias Campo, Steven H. Swerdlow, Nancy L. Harris et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4 ed. World Health Organization; 2008.
14. Daniel A. Arber. Hematopathology. 2 ed. Philadelphia: Saunders; 2010. P 285-287