

Aula de Hematólogos  
Perpetuum Mobile

## CASO CLÍNICO 2

Leticia Álvarez Pequeño  
MIR III Hematología, Hospital Xeral- Vigo

# DIAGNÓSTICO: NOVIEMBRE 2008

- Paciente de 36 años diagnosticado en noviembre de 2008 de LAL-L2, pre-B con expresión de marcadores mieloides y cariotipo 46 XY t(9;22); BCR-ABL positivo e1a2 (p190kb); afectación de SNC por CMF



# ANTECEDENTES PERSONALES:

- No alergias medicamentosas conocidas
- Fumador de 15 cigarrillos al día. No otros hábitos tóxicos
- Flemón recidivante en maxilar inferior derecho por el que realizaron múltiples tratamientos antibióticos en el último año, incluso drenaje quirúrgico en Urgencias



## AL INGRESO:

- Fue valorado por Cirugía Maxilofacial que no consideró indicado tratamiento quirúrgico en ese momento
- TAC senos: Se observa enfermedad inflamatoria periodontal de predominio en molares derechos, con focos de osteitis afectando a tabla externa de la mandíbula. Adenopatías submandibulares bilaterales



# INICIO DEL TRATAMIENTO:

- El 4/11/08 se canaliza drum
- Se inicio QMT con **protocolo PETHEMA LAL Ph+** el 07/11/08 realizando profilaxis con **meropenem por boca séptica**
- Desde el inicio se realizó profilaxis antifúngica con Fluconazol 200mg/24h



# INICIO DEL TRATAMIENTO:

- 6/11/08: exudado en boca: **C. krusei** y **albicans**
- Por lo que **se cambia a Posaconazol** (200 mg/8 horas)
- Hemograma: Hb 7.5 g/dl, leucos 110/mm<sup>3</sup> (PN 20), plaquetas 16.000/mm<sup>3</sup>



- A los 4 días el paciente sufre un episodio de arritmia
- Tres días después, nuevo episodio de FA paroxística con respuesta ventricular normal-lenta, con QT largo



Como posible desencadenante del cuadro está el uso concomitante de Imtinib+ Posaconazol

- Se retiran azoles por FA y el 17 noviembre inician ambisome a dosis profiláctica (1 mg/kg/día)



## Posteriormente...

- El día 2 diciembre comienza con febrícula y presenta en la EF, lesiones blancas en mucosa oral por lo que se decide ↑ Ambisome a 3 mg/kg.
- 3/12/08: Fiebre 38.5°C. Se retiran cultivos...
- Lesiones cutáneas máculo-papulosas de 3-4 cm de diámetro, rojizas. Que se biopsian (AP y Micro).
- AGA hasta el momento NEGATIVOS



- Se **añade teicoplanina** (400 mg/12 h).
- Solicitan TACAR pulmonar: sin alteraciones significativas
- Al día siguiente, persiste fiebre de **38.2°C**, han aumentado las lesiones cutáneas
- Hemocultivos 3/11/08: **LEVADURAS SP**
- 3/12/08: Se suspende ambisome y se inicia tratamiento **Caspofungina** 50 mg/24h. (70 mg dosis inicial).
- CANDIDEMIA: **SE RETIRA CATÉTER**



- IC DERMATOLOGÍA
- Biopsia cutánea: PRESENCIA DE HONGOS EN LA CAPA CORNEA DE LA EPIDERMIS. Descripción microscópica: Fragmento de piel que muestra mínimo infiltrado linfoide perivascular en la dermis superficial. La epidermis presenta hongos en la capa córnea.
- HEMOCULTIVOS 3/12/08: **C. KRUSEI**: Sensible a caspofungina, voriconazol, posaconazol y anfotericina. Intermedio a itraconazol. Resistente a fluconazol.



- El 8/12/08: el paciente está taquipneico, con sat O2 basal en reposo de 86%, crepitantes en auscultación pulmonar
- GSA : pH 7.48mmHg, pO2 60 mmHg, pCO2 30 mmHg
- TAC 8/12/08: **Condensaciones basales bilaterales asociadas a áreas de vidrio deslustrado** de predominio en lóbulos inferiores en relación con infección pulmonar activa. Probable derrame pleural bilateral. Enfisema paraseptal bilateral en lóbulos superiores.
- No realizan broncoscopia porque el paciente no está en condiciones



- Con estos hallazgos: INICIA TRATAMIENTO CON SOLTRIM(DEL 8 AL 22 DICIEMBRE)
- Hemocultivos 9/12/08: negativos
- Urocultivos 3/12/08 y 9/12/08: negativos.
- LCR : negativo.
- AGA Posteriores: NEGATIVOS
  
- EL 18 DICIEMBRE: LESIONES CUTÁNEAS HAN DESAPARECIDO



- **CONCLUSIÓN: EFI por Candida Krusei** (afectación cutánea, candidemia y +/- pulmonar)
- **EL 5 ENERO SUSPENDE CASPOFUNGINA**
- **EL 7/01/09 ALTA HOSPITALARIA**



# Posteriormente

- Inició consolidación-1 el 24/12/08
- Tras consolidación RC molecular
- **El 15/05/09 se realizó trasplante alogénico de hermana-HLA idéntica** tras acondicionamiento con ICT y ciclofosfamida y profilaxis de EICH con ciclosporina / MTX.
- Como complicaciones presentó mucositis grado II y síndrome febril sin documentación microbiológica. Mantuvo en todo el seguimiento quimerismo completo y bcr-abl 0%



# Post-Alo tph

- A día +126 inició **descenso de ciclosporina**.
- Herpes zoster extenso (>2 dermatomas) en noviembre de 2009.
- Aumento de transaminasas desde el día +50 de trasplante con aumento progresivo de GGT y fosfatasa con el descenso de ciclosporina (día +126) por lo que se realizó biopsia hepática transyugular demostrando **sobrecarga férrica**. Inició tratamiento con Exjade 500mg/8h
- Por **aumento de los transcritos BCR-ABL se inició el 24/08/12 tratamiento con dasatinib alcanzando una determinación indetectable**, aumentando desde el 11/1/13



- Se decide valorar infusión de linfocitos de donante pero en control analítico del 19/04/2013 se objetiva en hemograma 23.630 leucos (linfocitos 18640), observándose en **FSP un 18% de blastos**
- **RECAIDA**
- Con el diagnóstico de **LAL-Ph+** en recaída inició **tratamiento con FLAG**, no administrándose **Ida** por **cardiopatía**



# RECAIDA

- Inicia Flag el 6/5/213
- **Día +12:** pico febril (38.2°C), sin hallazgos en la EF.
- Hemograma: Hb 9 g/dl, leucos 3030/mm<sup>3</sup> (PN 320), 30.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>
- RX tórax: Sin alteraciones
- Se inicia Meropenem



# COMPLICACIONES:

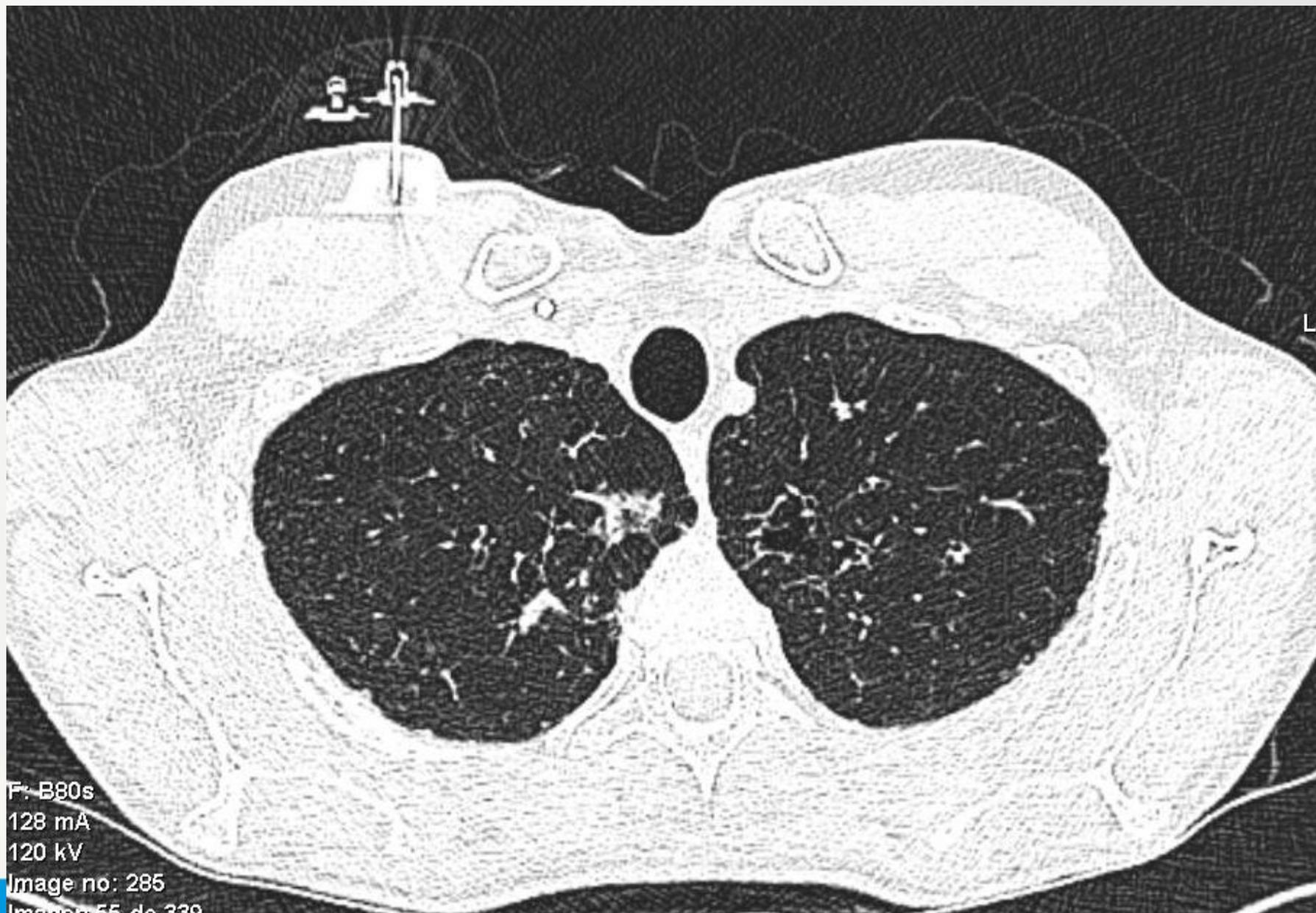
- A día + 15: EF: lesiones cutáneas en tronco y brazos, algunas con relieve
- Se toman punch cutáneos, para histología y cultivo
- Se inicia **Ambisome** a 3mg/kg



# COMPLICACIONES:

- **Día +17:**
- **AGA 20/5/13: POSITIVO (0.7)**
- Se solicita TACAR PULMONAR Y NUEVO AGA
- TACAR 24/05/13: Tenues opacidades focales en vidrio deslustrado, lesiones centrolobulillares bilaterales y difusas que se asocian a opacidades nodulares en LSD y otra en LII (que parece tener halo periférico en vidrio deslustrado). Hallazgos no presentes en estudio previo y sugestivos de proceso infeccioso multifocal, incluyendo gérmenes oportunistas (aspergillosis invasiva).





F: B80s

128 mA

120 kV

Image no: 285

Image 55 de 339



E: B80s  
53 mA  
120 kV  
image no: 172  
imagen 168 de 339

# COMPLICACIONES:

- **AGA : Positivo** (0.52)
- PUNCH CUTÁNEO:
- Dermatitis perivascular superficial con ligero infiltrado inflamatorio eosinofílico. Sin evidencia de hongos en el material remitido.



# EN ESE MOMENTO

- SE MANTIENE TRATAMIENTO CON AMBISOME A 3 MG/KG
- Día +23: **AGA negativo**
- AMO:
  - Citología blastos >10%
  - CMF 12% blastos



# Se decide cambiar tratamiento:

- 30/5/13: inicia Clofarabina, VP y ciclofosfamida.
- **Día +11:** presenta Tª 37.2ºc, TA 80/50, nauseas vomitos y 3 deposicione líquidas
- EF: ORL: sin alteraciones. AC: rítmico sin soplos. AP: MVC. EEl: no edemas. ABD: doloroso difusamente a la palpación, sin defensa.
- Hemograma: Hb 9.8g/dl, 10 leucos (10 PMN), plaq 21.000mm<sup>3</sup>
- Bioquímica: gluc 112, urea 112, crea 3.28, ca 8.2 (alb 3.35). RN
- En este contexto: se retiran cultivos e inicia antibioterapia de amplio espectro



# COMPLICACIONES

- Toxina CD: negativa
- UC (10/6): >100.000 ufc/ml **Enterococcus faecium** sensible a linezolid
- HC (10/6): se aísla cocos gram positivos morfología estreptococo en ambas cámaras y víaperiférica.
- PCR CMV (10/6) y VEB negativos
- Coprocultivo y virus en heces (10/6): pendientes
- **AGA** (10/6) **POSITIVO** (0.52)



# COMPLICACIONES

- INICIA TRATAMIENTO CON **LINEZOLID**
- Y **VORICONAZOL EV** (NO TOLERANCIA ORAL) EL 10/6/13
- AGA 13/6: Negativo
- EL 14/6: inicia **Metronodazol** (por deposiciones >5/día)
- EL 17 se pasa voriconazol a vo



# COMPLICACIONES

- **Día +27** (25/6/13): Tª 38.3, Sin focalidad
- Hemograma: Hb 8.3 g/dl, leucos 10 (PN 10), plaquetas 12.000/mm<sup>3</sup>
- Aga 20/6: negativo
- Se asocia **Micafungina** (últimos aga negativos y no precisa ajuste por función renal)
- Se solicita TACAR pulmonar



- **TACAR:** Enfisema paraseptal en ambos lóbulos superiores. Bronquiectasias cilíndricas y bronquiolectasias con opacidades peribronquiolares localizadas en ambos lóbulos superiores, y alguna opacidad nodular centrilobulillar en LM y língula que sugieren proceso infeccioso, de características inespecíficas (bronquiolitis)
- UC (27/6): negativo
- HC (27/6): se aislan CGP morfología estreptococco en las tres vías...A PESAR DE LINEZOLID



# COMPLICACIONES:

- SE añade **GENTAMICINA** a la espera del antibiograma
- **Antibiograma del E. Faecium: Resistente a Linezolid** y sensible a: Gentamicina, Daptomicina, Tigeciclina, Vanco y Teico
- Se inicia Teicoplanina a 6 mg/kg/12 horas, ajustando dosis el 4º día en función del Aclaramiento de Creatinina (38 ml/min)



# COMPLICACIONES:

- **Día +35**, MO vacía, sin blastos:
- Ante la **la situación de Aplasia Prolongada**, se decide **proceder a 2º TMO Alogénico de hermana HLA idéntica**
- AGA: NEGATIVO
- Infusión 8/7/13
- **Profilaxis: Micafungina** (100 mg/día)



# COMPLICACIONES:

- **Día +2:** Sd febril
- Inicia meropenem y se retiran cultivos
- **Día +4:** Tº 38.5
- Urocultivo: *Stenotrophomona maltophilia*
- **AGA: Positivo** (0.51)
- Se asocia levofloxacion en espera de antibiograma del uro, suspende Micafungina e inicia **Anfotericina liposomal** (a 5 mg/kg)



# COMPLICACIONES

- **Día +8: AGA Positivo** (1.45)
- Se añade **Voriconazol**
- UC: *Stenotrophomonas* sensible a Tigeciclina
  
- **Día +11: AGA Positivo** (1.90)
- Se añade **MICAFUNGINA** al tratamiento (150mg/día)

**TRIPLE TERAPIA ANTIFÚNGICA**



# COMPLICACIONES:

- **Día +16: AGA Positivo (2.66)**
- Se suspende Voriconazol e inicia Posaconazol
- **Día +18: AGA Positivo (3.60)**
  
- Aumento progresivo de galactomanano a pesar de triple terapia antifúngica. Se solicita con carácter preferente nuevo TACAR pulmonar y TAC de senos.

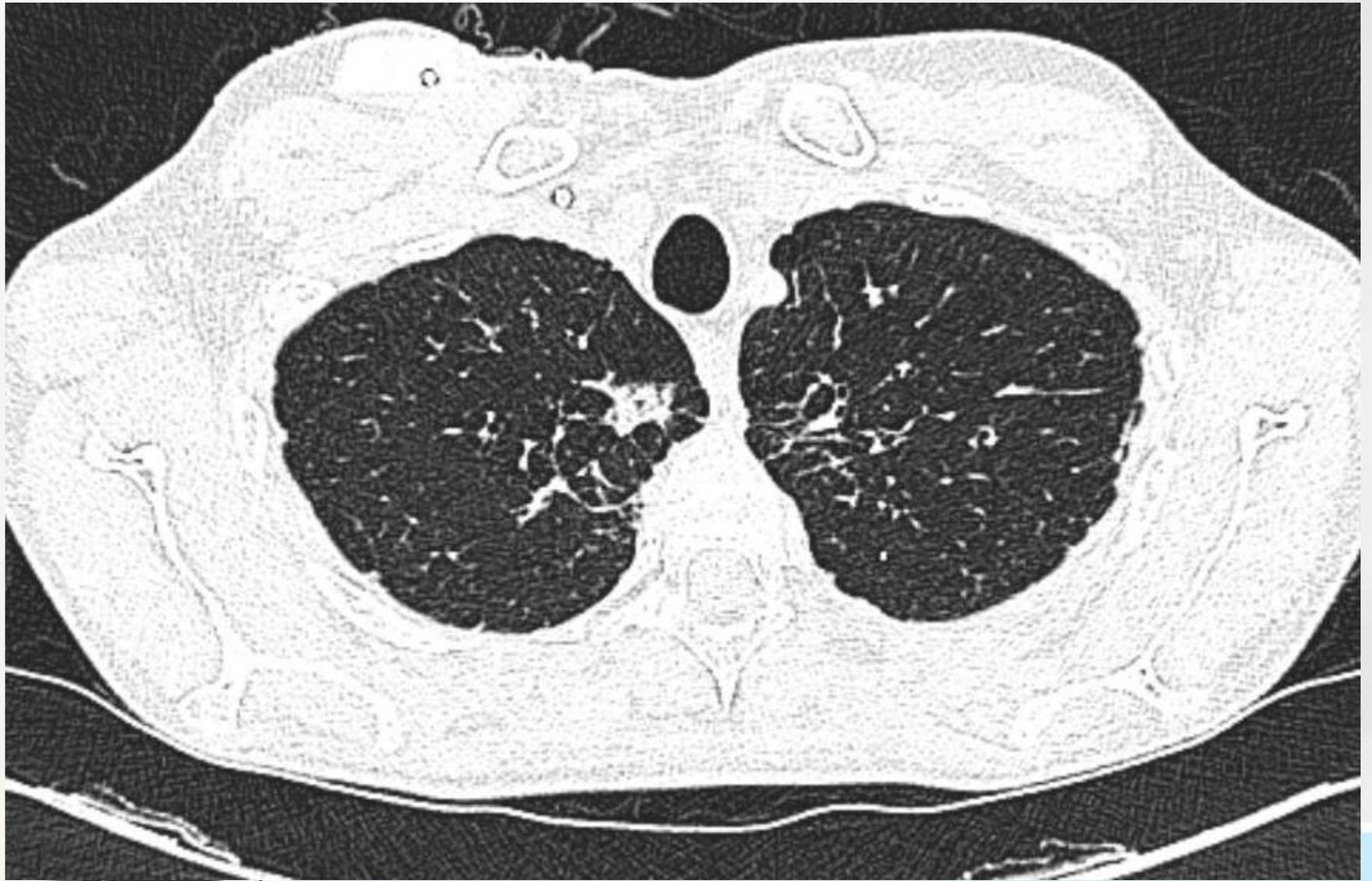


- TAC SENOS: Focos engrosamiento de la mucosa afectando a ambos senos maxilares y hemiseno esfenoidal izquierdo, no asociados a niveles hidroaéreos, esclerosis o expansión de las cavidades; hallazgos en relación con proceso inflamatorio subagudo-crónico Inespecífico



- TACAR(6/8/13) : respecto al estudio previo del 26/06/13 han aparecido **nódulos pulmonares en ambos lóbulos superiores y LID, todos ellos próximos a un bronquio. Hallazgos que podrían estar en relación con aspergilosis invasiva de la vía aérea** en el contexto de este paciente. Sin otros cambios significativos.
- **AUMENTA DOSIS DE MICAFUNGINA** a 200 mg/dia





# COMPLICACIONES:

- Se solicita broncoscopia
- Nuevo pico febril 38.2;
- **AGA positivo** (3.07)
- Broncoscopia:
- Cultivos BAL: pneumocystis jirovecii, cultivo ordinario, hongos y Ag galactomanano negativos, virus negativos. Citología BAL: negativa para malignidad.



# COMPLICACIONES:

- Hemocultivos 08.08.13: negativos.
- Urocultivos 08.08.13:
- **Stenotrophomona maltophilia multiresistente.**
- Se comenta con microbiología: CMI baja para tigeciclina, sensible a fosfomicina.



# COMPLICACIONES

- Biopsia transbronquial de LSD:
- Parénquima pulmonar con leve inflamación crónica y ligero ensanchamiento de tabiques alveolares sin signos de especificidad.
- Fragmentos de pared bronquial sin alteraciones histológicas significativas.
- Sin evidencia de aspergilosis en el material remitido.
- Se solicita Tinción de pneumocystis jirovecii.



# COMPLICACIONES:

- **Día +44**
- TACAR CONTROL: Empeoramiento con respecto al previo: aparición de **2 áreas en vidrio deslustrado en LSD**. Persistencia de nódulos pulmonares, aumentado de tamaño el del LSI Compatible con **aspergilosis bronco y angio invasiva**, sin descartar otra (cmv / pneumocystis).
- AGA Positivo (1.9) INFERIOR A PREVIOS
- PCR CMV indetectable y VEB negativa

# COMPLICACIONES:

- **DÍA + 46**
- AGA positivo (0.70 )
- **Día +50**
- Hemocultivos 26.08.13: negativos
- Urocultivo 26.08.13: negativos.
- **AGA negativo** (0.35).
- PCR CMV indetectable
- PCR VEB negativa
- Biopsia transbronquial: tinción para pneumocystis negativa



- Con una 2ª determinación negativa de galactomanano **se suspende anfotericina liposomal** y mantiene micafungina y posaconazol
- **Día +57:**
- CMV negativo
- AGA: negativo (0.30)
- HEMOCULTIVOS (29.08.13) negativos
- UROCULTIVO: negativo



- **Día + 66: ALTA HOSPITALARIA**
- **CONCLUSIÓN: ASPERGILIOSIS PULMONAR PROBABLE** (AGA REPETIDAMENTE POSITIVO CON TACAR PATOLÓGICO), con cultivos negativos en broncoscopia y respuesta de AGA a triple terapia antifúngica (anfotericina liposomal, micafungina y posaconazol)



# ACTUALMENTE:

- **SEGUIMIENTO POSTRASPLANTE:**
- Sin datos de ECH, se inició descenso de sirolimus a día +50 y se suspendió a día +123.
- Quimerismo completo de donante en MO y SP. BCR/ABL negativo en SP. CP XY por FISH 0.03%
- 1ª ILD a día +162 (dosis de CD3 de  $1 \times 10^6$  /kg)
- Quimerismo completo de donante en MO y SP. BCR/ABL negativo en SP. CP XY por FISH 0.02%
- 2º ILD a día 262 (dosis de CD3 de  $1 \times 10^7$  /kg)



# MUCHAS GRACIAS

