

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS EN UNA PACIENTE CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA TRATADA CON QUIMIOTERAPIA

Dres. Jorge A. Zoppi¹ y María de los Milagros Vélez²

La infección por citomegalovirus (CMV) puede ser oligosintomática en el huésped inmunocompetente o producir una enfermedad diseminada y fatal en el paciente inmunodeprimido¹.

Las manifestaciones cutáneas son poco frecuentes y generalmente forman parte de una infección sistémica con una alta mortalidad^{1,2}.

Este es el caso de una paciente con leucemia linfática crónica (LLC) tratada con quimioterapia que presentó nódulos rosado violáceos en la piel.

CASO

Una mujer de 64 años tenía antecedentes de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y hernia hiatal. Había sido diagnosticada una leucemia linfática crónica (LLC) cuatro años antes (1995) de su última internación. Recibió durante el transcurso de la enfermedad tratamiento con diferentes esquemas de quimioterapia, inicialmente con clorambucilo y prednisona, que repitió al año siguiente, con fludarabina y anti CD20.

Presentó durante su enfermedad varios episodios de herpes labial, yugal, nasal y anal que fueron tratados con aciclovir.

Tuvo también herpes zoster en hemitórax izquierdo que se extendió a la cabeza incluyendo el cuero cabelludo; simultáneamente se constató hipogammaglobulinemia por la que recibió gammaglobulinas y aciclovir endovenoso, con buena respuesta al tratamiento. Las gammaglobulinas luego se le repitieron cada 28 días, junto con la administración de valaciclovir para la profilaxis de la infección herpética. En 1997 presentó además una candidiasis oral que fue tratada con fluconazol.

La paciente tuvo episodios de angor y lipotimia asociados con cuadros de anemia, algunos posteriores a la quimioterapia, los cuales requirieron transfusiones de globulos rojos. También recibió tratamiento con factor estimulante de colonias después de un curso de quimioterapia (1998) por presentar una neutropenia marcada.

En 1999, previo a su última internación tuvo varios episodios de fiebre y sudoración, uno en febrero, posterior a la administración de fludarabina, sin foco

aparente con 1/2 hemocultivos positivo para *Estafilococo epidermidis*. Se trató con antibióticos con buena respuesta. En agosto, junto con un episodio de angor, presentó fiebre y escalofríos y se aislaron 2/2 hemocultivos para *Streptococo bovis*. No se observaron vegetaciones en el ecocardiograma ni evidencia de otros focos, con buena respuesta al tratamiento con antibióticos. En septiembre, presentó dos veces fiebre sin foco aparente con hemocultivos y urocultivos negativos.

El 1 de octubre se internó por fiebre, adenopatías submaxilares y esplenomegalia. La radiografía de tórax no presentó alteraciones. Los análisis de laboratorio mostraron hemoglobina de 8,9 g por dl, 73000 plaquetas por ml, 22000 glóbulos blancos por ml con una fórmula S2, L96, M2. El urocultivo desarrolló *Proteus mirabilis* resistente a la penicilina y a la trimetoprima sulfametoxazol con sedimento urinario normal y en 1/2 hemocultivos desarrolló un *Streptococo viridans*.

La paciente recibió tratamiento con antibióticos sin mejoría. Posteriormente agregó cefalea con líquido cefalorraquídeo normal.

Por falta de respuesta, se decidió agregar itraconazol que luego se reemplazó por anfotericina B endovenosa con hidrocortisona para suprimir los efectos secundarios de la misma. El 18 de octubre recibió anticuerpos anti CD20 (Rituximab) y comenzó con alimentación enteral con sonda nasogástrica.

El 23 de octubre un segundo urocultivo dió un enterococo multirresistente y se hizo un hepatograma que fue normal. El día 24 tuvo un hematocrito de 25%, plaquetas de 92000 por ml y 40500 glóbulos blancos por ml con 96% de linfocitos. Se observaron signos de candidiasis oral y se suspendieron todos los esquemas antibióticos. Una tomografía computada (TC) de abdomen mostró esplenomegalia y adenopatías retroperitoneales de similares características a la de una TC previa de agosto del mismo año. La radiografía de tórax fue normal. El día 29 persistía neutropénica y plaquetopénica. El 1 de noviembre presentó dolor abdominal en hipocondrio derecho con fiebre y diarrea. El frotis de materia fecal no mostró leucocitos y el coprocultivo desarrolló *E. coli*, *Klebsiella* y *Streptococo faecalis*. Tuvo una fosfatasa alcalina de 1023 U/l.

Una resonancia de abdomen mostró dilatación de la vena porta, mesentérica superior y esplénica, esplenomegalia difusa con una pequeña imagen

1. Servicios de Patología

2. Servicio de Clínica Médica

Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545 (B7602CBM)
Mar del Plata, Argentina.

subcapsular. Un nuevo ecocardiograma no evidenció vegetaciones valvulares.

La paciente siguió febril con deterioro progresivo y agregó disnea, broncoespasmo y temblor generalizado. El día 5 la radiografía de tórax mostró cardiomegalia, una opacidad homogénea perihiliar y basal bilateral, signos de edema agudo de pulmón y derrame pleural. Se inició tratamiento con ceftazidima, amikacina e itraconazol. El día 8 aparecieron lesiones nodulares eritematosas de bordes bien definidos dolorosas en miembros inferiores que evolucionaron al día siguiente a pequeñas placas eritemato-violáceas induradas de aspecto purpúrico, que se extendieron al tronco y luego se generalizaron. Se realizó una biopsia de la piel que mostró una paniculitis aguda necrotizante sin evidencias de elementos infecciosos ni de infiltración leucémica.

La paciente siguió febril con alteración de su estado de conciencia. El día 12 no respondía a órdenes simples y no se aislaron gérmenes en los diferentes cultivos que se le realizaron. Se decidió, con el acuerdo de los familiares, suspender todas las medidas terapéuticas y brindar medidas de confort.

La paciente murió el día 16 y se le tomaron muestras postmortem de la piel de dos lesiones diferentes y del hígado.

PATOLOGÍA

La paciente tuvo cuatro biopsias, una de médula ósea para evaluar el grado de compromiso medular por LLC, previa al segundo ciclo de quimioterapia que mostró infiltración difusa por LLC con presencia de áreas de médula normal remanente. La segunda biopsia se realizó durante la última internación en noviembre de 1999, correspondió a una de las lesiones de la piel y mostró necrosis e inflamación aguda predominantemente en la hipodermis (paniculitis aguda necrotizante) sin evidencias de citomegalia ni de infiltración leucémica, ni de infección por gérmenes específicos e inespecíficos.

En las muestras postmortem de la piel se observó en las células endoteliales de los vasos de pequeño y mediano calibre de la dermis, inclusiones intranucleares basófilas o anfófilas con un halo claro a su alrededor, típicas de infección citomegálica, acompañadas de signos de vasculitis con inflamación aguda y necrosis fibrinoide de la pared, trombosis de la luz con leucocitoclasia, necrosis y hemorragia en los tejidos vecinos (figs. 1 y 2). Con las técnicas de PAS, Grocott y Ziehl-Nielsen no se observaron hongos ni bacilos ácido alcohol resistentes; ni gérmenes comunes con la técnica de Gram.

La biopsia hepática mostró inclusiones citomegálicas acompañadas de inflamación aguda y presencia de infiltración por LLC en los sinusoides (fig. 3) sin evidencias de otra infección agregada con las técnicas especiales.

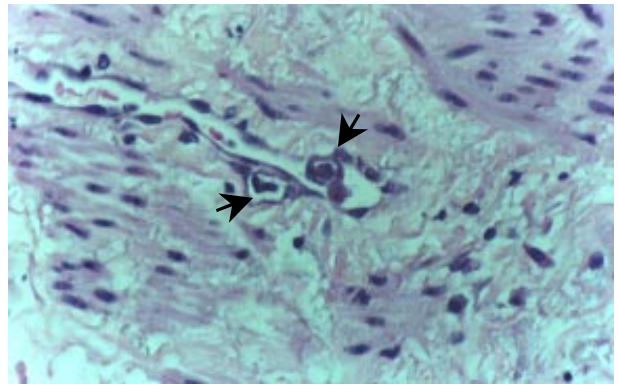


Figura 1. Presencia de inclusiones citomegálicas en células endoteliales de capilares dérmicos. HE x40

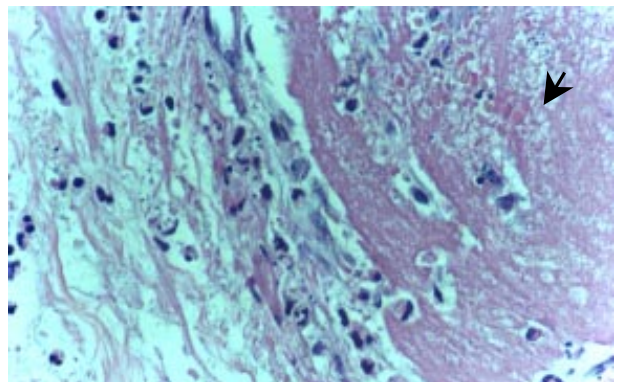


Figura 2. Presencia de inflamación en la pared vascular y trombosis en un vaso dérmico. HE x40

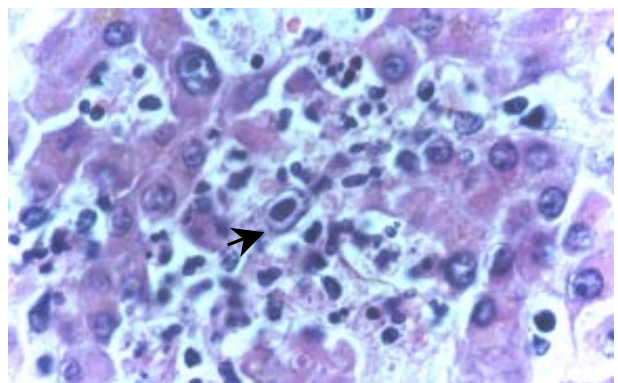


Figura 3. Hígado. Presencia de inclusiones citomegálicas e inflamación aguda. HE x40

DISCUSIÓN

La presencia de lesiones cutáneas en un paciente con LLC tratada con quimioterapia constituye un problema diagnóstico complejo que abarca un amplio espectro de enfermedades que incluye el compromiso de la piel por la LLC, el desarrollo de una nueva neoplasia o una infección por gérmenes comunes u oportunistas³.

La infección por CMV es una de las causas más frecuentes de morbimortalidad en los pacientes inmunodeprimidos. El aparato respiratorio, el digestivo y el sistema nervioso central son los más comúnmente comprometidos.

La afectación cutánea es rara pero debe tenerse en cuenta entre los diagnósticos diferenciales, ya que casi siempre es un indicador de enfermedad grave y generalizada, con una mortalidad mayor al 80%^{1,2,5,6}.

Las manifestaciones dermatológicas son muy proteiformes y no tienen un aspecto clínico distintivo. Se pueden presentar como un exantema maculopapular, lesiones vesiculares, pápulas o nódulos que pueden evolucionar a placas induradas con púrpura, como en el caso de esta paciente, úlceras o una púrpura generalizada fulminante^{4,6}.

La base patogénica de las lesiones cutáneas, como así también la de otros órganos, es una vasculitis que en los pacientes inmunodeprimidos se debe a un daño directo del virus a la célula endotelial seguida de reacción inflamatoria en la pared vascular, activación de la coagulación con trombosis diseminada con disminución del número de plaquetas y de los factores de coagulación^{1,4-7}.

Los criterios histológicos son la presencia de inclusiones intranucleares con citomegalia en las células endoteliales de capilares y vénulas acompañada de inflamación y necrosis de la pared vascular, con trombosis; leucocitoclasia, hemorragia y necrosis de los tejidos adyacentes^{1,4,6-8}. El daño de la pared vascular y de los tejidos vecinos lo diferencia de los casos en los cuales la presencia de signos citopáticos de CMV son un epifenómeno⁴.

El compromiso vasculítico cutáneo aparece más frecuentemente reportado en pacientes inmunosuprimidos por enfermedades neoplásicas tratadas con quimioterapia, collagenopatías tratadas con corticoides y en pacientes transplantados con tratamiento inmunosupresor, que en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida¹.

En el huésped inmunocompetente la afectación cutánea es aún más rara, en general se presenta en pacientes con primoinfección por CMV y tiene un buen pronóstico. El mecanismo patogénico es una vasculitis leucocitoclástica, pero a diferencia de la que se observa en el paciente inmunodeprimido, no sería por daño directo del virus a la célula endotelial, sino que estaría mediada por mecanismos inmunológicos con depósitos de complejos antígeno-anticuerpo. No hay inclusiones de CMV en las células endoteliales y se observan depósitos granulares de C₃ en los vasos, con la técnica de inmunofluorescencia^{8,9}.

Dada la falta de un cuadro dermatológico típico,

el diagnóstico se establece fundamentalmente por medio de la biopsia de piel, que debe ser amplia o de más de una lesión, ya que las inclusiones características pueden ser muy escasas o incluso estar ausentes, como pasó con la biopsia inicial en esta paciente, en la que sólo se observaron las manifestaciones distales del daño vascular. El empleo de técnicas de biología molecular para determinar la presencia CMV podrían ser de utilidad en aquellos casos con presencia de vasculitis o de lesiones tisulares por un probable daño vascular y sin inclusiones diagnósticas⁴.

El uso de técnicas especiales para gérmenes comunes, bacilos ácido alcohol resistentes y para hongos no deben ser omitidas, dada la frecuente asociación con otras infecciones; como así también en aquellos casos sin signos histológicos de vasculitis y en los cuales la presencia de inclusiones citomegálicas no es la enfermedad principal⁴.

Actualmente el diagnóstico precoz tendría importantes implicaciones terapéuticas, dada la posibilidad de un tratamiento efectivo para la infección por CMV con antivirales como el ganciclovir, que podría disminuir la alta mortalidad que presentan estos pacientes^{1,9,10}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Golden M, Hammer S, Wanke C, Albrecht M. Cytomegalovirus vasculitis. Case reports and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:246-55
2. Lee J. Cytomegalovirus infection involving the skin in immunocompromised hosts. *J Clin Pathol* 1989;92:96-100
3. Le Boit P and Mc Calmont T. Cutaneous lymphomas and leukemias. En: *Lever's Histopathology of the Skin*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997;808-10
4. Penneys N. Disease Caused by Viruses. In *Lever's Histopathology of the Skin*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997;574-6
5. Feldman P, Walker A, Baker R. Cutaneous lesions heralding disseminated cytomegalovirus infection. *J Am Acad Dermatol* 1982;7:545-8
6. Pariser R. Histologically specific skin lesions in disseminated cytomegalovirus infection. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:937-46
7. Persoons M, Stals F, Van Dam Mieras M, Bruggeman C. Multiple organ involvement during experimental cytomegalovirus infection is associated with disseminated vascular pathology. *J Pathol* 1998;184:103-9
8. Lin C, Penha P, Krishnan M, Zak F. Cytomegalic Inclusions disease of the skin. *Arch Dermatol* 1981;117:282-4
9. Hogarth M, Qureshi T, Lloyd J, et al. A blistering rash and swollen knees. *Lancet* 1999;353:978
10. Smith M, Brennessel D. Cytomegalovirus. *Infect Dis Clin North Am* 1994;8:427-38