

# Micobacteriemia en pacientes con neoplasias de origen hematológico

## Mycobacteremia in patients with haematologic malignancies

Ana María Urdaneta<sup>1</sup>, Guillermo Potdevin<sup>1</sup>, Patricia Arroyo<sup>2</sup>, Sonia Isabel Cuervo<sup>3</sup>,  
Jorge Alberto Cortés<sup>3</sup>

1 Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana, Bogotá, D.C., Colombia

2 Grupo Laboratorio de Microbiología, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia

3 Grupo de Infectología, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia

### Resumen

En pacientes con neutropenia y cáncer, la fiebre de origen desconocido puede tener múltiples causas, inclusive, infecciones de difícil diagnóstico. Se presentan dos casos fatales de micobacteriemia. Al primer paciente se le diagnosticó leucemia linfocítica aguda durante su hospitalización; cursó con derrames pleurales persistentes, empiema, neutropenia febril y colitis neutropénica. En la tomografía computarizada (TC) de tórax se evidenciaron múltiples lesiones nodulares compatibles con infección micótica, por lo que fue tratado con anfotericina B, sin obtener respuesta. A los 61 días de hospitalización, se aislaron micobacterias en los hemocultivos tomados el día 41. Se inició tratamiento antituberculoso. El paciente falleció en el día 67. El segundo caso se trata de un paciente con diagnóstico previo de mieloma múltiple y trasplante autólogo de médula ósea, quien consultó por haber presentado fiebre durante 30 días. Durante su estancia hospitalaria, desarrolló neutropenia y pancitopenia. Se hizo el diagnóstico de síndrome mielodisplásico secundario. La TC torácica reveló adenomegalias mediastinales, de las que no se pudo obtener una biopsia por la trombocitopenia persistente. Los hemocultivos tomados en el octavo día fueron positivos para micobacterias, a los 17 días de incubación. El paciente falleció a los nueve días de su ingreso. La micobacteriemia es una forma inusual de presentación de la tuberculosis en pacientes con neoplasias de origen hematológico y es una de las causas de fiebre de origen desconocido en este grupo.

**Palabras clave:** Mycobacterium, leucemia/complicaciones, mieloma múltiple/complicaciones, fiebre de origen desconocido/mortalidad.

### Abstract

In patients with cancer, fever of unknown origin can be caused by some infections of difficult diagnosis. Here we describe two cases of fatal mycobacteremia. The former in a patient with acute lymphoid leukemia who developed pleural effusions, empyema and febrile neutropenia, and whose thoracic Computed Tomography (CT) showed multiple nodules that resembled mycotic infection. He was treated with amphotericin B without significant improvement. At 61th hospital day blood cultures grew mycobacteria. Treatment with antituberculous agents was started. Seven days later the patient died. In the second patient, the

#### Correspondencia:

Jorge Cortés, Grupo Infectología, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia.

Calle 1 No. 9-85, Bogotá, D.C., Colombia - Teléfono: (571)-3340174

Correo electrónico: [jcortes@cancer.gov.co](mailto:jcortes@cancer.gov.co), [jorgecortes@yahoo.com](mailto:jorgecortes@yahoo.com)

Recibido: 10/05/2005; aceptado: 04/06/2005

initial presentation was fever of unknown origin. He has history of multiple myeloma and bone marrow transplantation five years ago. During his hospitalization he developed neutropenia and pancytopenia. Bone marrow biopsies revealed myelodysplastic syndrome. CT showed mediastinal lymphadenopathies that could not be sampled because of the presence of thrombocytopenia. Blood cultures obtained at 8th day yielded mycobacteria. At 9th hospital day the patient died. Mycobacteremia is an unusual finding in patients with hematologic malignancies and is an infectious cause of fever of unknown origin in these patients.

**Key words:** mycobacterium, leukemia/complications, multiple myeloma/complications, fever of unknown origin.

## Introducción

A partir de 1997 se ha notado una tendencia al incremento de la frecuencia de pacientes sintomáticos respiratorios, de las baciloscopias positivas y de la mortalidad debida a tuberculosis, con la capital colombiana como una de las regiones del país más afectadas por esta enfermedad (1,2). Se han explorado algunos de los factores determinantes de los cambios recientes en el comportamiento de la tuberculosis, entre los cuales resaltan la asociación con VIH/SIDA, el desplazamiento, el nuevo sistema de salud y la resistencia a los medicamentos antituberculosos (2).

Igualmente, la frecuencia del diagnóstico de micobacteriemia se ha incrementado en las últimas dos décadas, debido a la epidemia de infección por VIH, así como al uso de nuevos sistemas de tipificación y cultivo (3,4). La gran mayoría de las micobacteriemias reportadas en el mundo se presentan en de pacientes con VIH/SIDA, en quienes el aislamiento más común es *Mycobacterium avium* complex (5,6,7). También, se han citado casos de micobacteriemia posterior a la instilación vesical del bacilo de Calmette Guerin, como tratamiento para el cáncer vesical (8,9).

En pacientes no infectados por VIH, la incidencia de micobacteriemia es muy baja(5) y en la literatura sólo encontramos dos reportes de casos de micobacteriemias en pacientes con neoplasias de origen hematológico(10,11). Entre estas neoplasias, la leucemia de células peludas es en la que con mayor frecuencia se presenta tuberculosis (11).

En este artículo se informan dos casos fatales de micobacteriemia en pacientes con diagnóstico de cáncer de origen hematológico, quienes consultaron por fiebre de origen desconocido.

## Caso 1

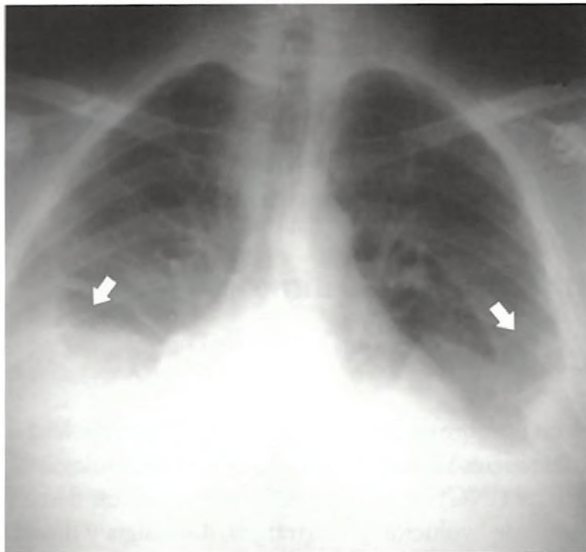
Es un hombre de 54 años, remitido de Granada, Meta, quien ingresó al Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá (INC) en julio de 2004 por presentar de tres meses de evolución poliartalgias, lumbalgia y disnea progresiva. Como antecedentes se anotaron tabaquismo pesado y exposición ocupacional a pinturas, gasolina y derivados del petróleo.

En el ingreso, presentó tensión arterial de 130/70 mm Hg, frecuencia cardiaca de 96 por minuto, frecuencia respiratoria de 24 por minuto y temperatura de 36,7 °C. En el examen físico, el paciente se encontró en regulares condiciones generales, con escasa epistaxis. A la auscultación pulmonar, se evidenció disminución del murmullo vesicular en ambas bases; al examen abdominal, hepatomegalia dolorosa, sin signos de irritación peritoneal. No se evidenciaron edemas y el examen neurológico se encontró dentro de límites normales.

Los resultados de los exámenes de laboratorio al ingreso mostraron: leucocitos de 2.170 por microlitro, neutrófilos de 12,3% (recuento absoluto de 227 neutrófilos por microlitro), linfocitos de 80,1%, hemoglobina de 8,35 g/dl y plaquetas de 8.910 por microlitro; deshidrogenasa láctica en 720 unidades por litro y las pruebas de función hepática fueron normales. En la radiografía de tórax se encontraron derrames pleurales bilaterales, así como alteraciones compatibles con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) mixta (figura 1).

Durante la hospitalización, se diagnosticó leucemia linfocítica aguda y se inició el primer ciclo de quimioterapia con esquema HyperCVAD.

Posteriormente, el paciente desarrolló dificultad respiratoria progresiva y en los controles radio-

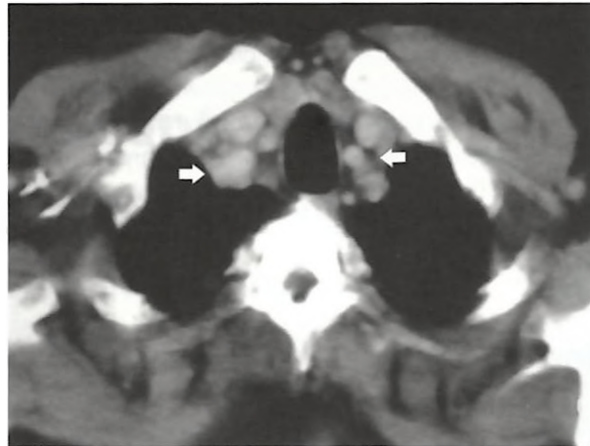


**Figura 1.** Se evidencian casquetes pleurales bilaterales (flechas) compatibles con derrame pleural libre bilateral.

gráficos se evidenció persistencia de los derrames pleurales, por lo que se realizaron múltiples toracentesis diagnósticas y evacuatorias (en los días 2, 15, 23 y 30 de hospitalización).

En el estudio del líquido pleural se encontró un exudado, con citología negativa para malignidad y cultivos negativos. Durante un estado de aplasia posterior a la quimioterapia, el día 11 de hospitalización, presentó neutropenia febril, con temperatura máxima de 40,4°C; los hemocultivos fueron positivos para *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, a las 11 horas de incubación. Se administró tratamiento antibiótico empírico consistente en cefoperazona-sulbactam. En el día 17 se diagnosticó colitis neutropénica. Por persistencia de la fiebre, se adicionó vancomicina y se realizó una tomografía computarizada de tórax, en la cual se identificó una consolidación basal derecha. Se modificó el tratamiento antibiótico y se inició meropenem, el cual se mantuvo durante 11 días.

Por persistencia de la disnea, en el día 25 de hospitalización, se le tomó una nueva TC de tórax, en la que se evidenciaron múltiples lesiones nodulares en diferentes segmentos pulmonares que sugirieron infección micótica (figura 2); por esta razón, se inició anfotericina B, con la que se completó una dosis acumulada de 950 mg.



**Figura 2.** Múltiples adenomegalias de localización mediastinal (flechas).

La evolución no fue satisfactoria y el día 34 el paciente se sometió a decorticación y lobectomía segmentaria, para el tratamiento del empiema pleural persistente. El dolor abdominal persistió, acompañado de deposiciones diarreicas, por lo que se tomó un coprológico en el día 42, en el que se identificaron trofozoitos de *Entamoeba histolytica*.

El día 54, fue necesaria una nueva toracotomía en la que se encontró paquipleuritis; en el periodo postoperatorio requirió manejo en la unidad de cuidado intensivo, donde se le inició piperacilina-tazobactam. Presentó nuevamente picos febriles, hasta 40,2°C, por lo que se adicionó vancomicina nuevamente, cinco días después.

El día 61 se aislaron micobacterias, en los hemocultivos tomados el día 41. Se inició tratamiento antituberculoso con isoniacida, rifampicina, etambutol y pirazinamida. El paciente falleció el día 67.

## Caso 2

Es un hombre de 53 años de edad con antecedente de mieloma múltiple y trasplante autólogo de médula ósea cinco años atrás, quien ingresó al INC en septiembre del 2004, remitido por presentar de 30 días de evolución fiebre intermitente no cuantificada, tos seca y diarrea sin moco ni sangre. En la institución de la cual fue remitido estuvo hospitalizado durante 10 días; de allí enviamos reportes de una radiografía de tórax que mostró

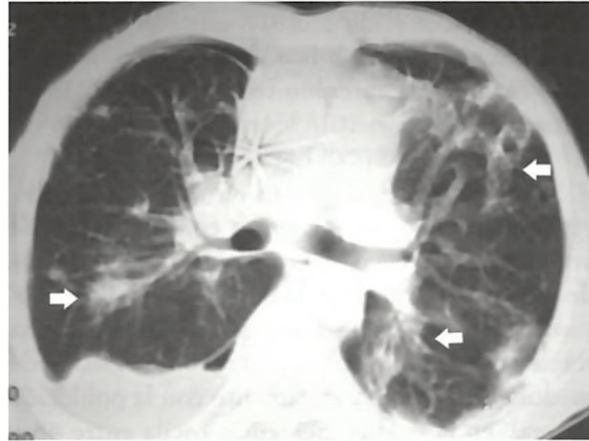
infiltrado intersticial parahiliar, una fibrobroncoscopia normal y hemocultivos negativos. En el INC se diagnosticó síndrome mielodisplásico secundario.

Al ingreso presentó tensión arterial de 110/70 mm Hg, frecuencia cardiaca de 120 por minuto, frecuencia respiratoria de 26 por minuto y temperatura de 40,0°C. En el examen físico, se encontraba en regulares condiciones generales, con palidez mucocutánea generalizada y taquicardia; el resto del examen físico estaba dentro de parámetros normales.

El hemograma de ingreso mostró leucocitos de 5.270 por microlitro, neutrófilos de 82,0%, linfocitos de 13,0%, hemoglobina de 7,7 g/dl, hematocrito de 23,9% y 48.900 plaquetas por microlitro; las pruebas de función hepática, ALT de 114 y LDH de 1.198 unidades por litro. Las pruebas de función renal fueron normales y la radiografía de tórax no mostró alteraciones.

El primer día de hospitalización se inició tratamiento antibiótico con cefepime, el cual se mantuvo por 6 días. La fiebre persistió, con incremento de los síntomas respiratorios y persistencia de las deposiciones diarreas; el paciente desarrolló neutropenia (recuento absoluto de 400 neutrófilos por microlitro), de la que se recuperó espontáneamente. El segundo día de hospitalización se adicionó metronidazol (durante 5 días) y el día 4, vancomicina (durante 3 días).

Debido a la persistencia de la sintomatología respiratoria, acompañada de los picos febriles, el tercer día se le realizó una TC de tórax en la cual se evidenciaron adenomegalias mediastinales (figura 3) y un nódulo calcificado subpleural derecho. Se consideró la tuberculosis extrapulmonar y la infección por *Pneumocystis carinii*, por lo que el séptimo día se inició trimetoprim-sulfametoxazol. No se tomaron biopsias mediastinales debido a la trombocitopenia que persistió a pesar de las múltiples transfusiones de plaquetas. Así mismo, requirió de numerosas transfusiones de glóbulos rojos. Los hemocultivos tomados en el octavo día fueron positivos para micobacterias, a los 17 días de incubación. El paciente falleció a los nueve días del ingreso.



**Figura 3.** Se observan múltiples imágenes nodulares (flechas) localizadas en varios segmentos pulmonares, que sugieren infección micótica.

## Discusión

La tuberculosis es una enfermedad de alta prevalencia en nuestro medio y es causa potencial de fiebre de origen desconocido en pacientes inmunocompetentes y, quizá con mayor frecuencia, en aquellos con inmunodeficiencia. En este contexto, los hallazgos clínicos pueden ser variados. Sin embargo, resulta prudente sospechar este diagnóstico en pacientes con neutropenia, en quienes persista la fiebre a pesar de medidas adecuadas y en quienes se encuentren diversas alteraciones en las imágenes diagnósticas, como adenopatías mediastinales, derrame pleural u otros hallazgos sin explicación en los estudios microbiológicos.

La prueba de oro para el diagnóstico de tuberculosis diseminada es el cultivo seriado de sangre (12). Los métodos de hemocultivos para micobacterias que existen incluyen: la inspección visual de la sangre inoculada en un medio sólido (Isolator 10®); la detección radiométrica intermitente en un medio líquido inoculado con sangre (sistema Bactec 13A®); y, el más reciente, la detección no radiométrica continua (Bactec Myco/F Lytic® ó BacT/Alert MB®) (3). Estos nuevos sistemas permiten tiempos de detección más cortos con una sensibilidad muy similar a la de los anteriores (4). En el INC se usa el Bactec Myco/F Lytic®, con un tiempo de detección promedio de 300 horas (12,5 días), lo que es equiparable con lo reportado en la literatura (4). En nuestros pacientes, este recurso

permitió hacer el diagnóstico en vida en uno de los casos y, confirmar la sospecha clínica, en el otro. Esta sospecha debió haber sido seguida de tratamiento empírico.

Es posible que en un país en vía de desarrollo, como el nuestro, los pacientes con neoplasias de origen hematológico tengan una mayor frecuencia de tuberculosis que la población general. En países como España y Hong Kong, se ha reportado una frecuencia de 0,4% en pacientes con trasplante de médula ósea, comparativamente con la población general, en la cual la incidencia oscila entre 45 y 100 por 100.000 habitantes al año (13). En el INC, se ha observado un caso de tuberculosis entre cerca de 100 pacientes con trasplante de médula ósea en los últimos 10 años, lo que, comparativamente con la población general colombiana (26,2 por 100.000 habitantes al año) (14), resulta más alto y corrobora la estimación mundial.

Como ya se mencionó antes, en Colombia, los estudios epidemiológicos (2) muestran una tendencia al aumento de la incidencia de la tuberculosis, lo que podría significar que se presenten más casos como los expuestos en este artículo, en los pacientes con diagnóstico de cáncer. Es importante que el clínico considere esta patología dentro de sus posibilidades diagnósticas para, así, solicitar cultivos específicos para micobacterias, cuyo periodo de incubación es más prolongado que el de los gérmenes comunes. En el caso de nuestra institución, los hemocultivos por sospecha de micobacterias se incuban hasta 42 días, antes de ser descartados.

Así mismo, es indispensable realizar un diagnóstico temprano con base en la sospecha clínica y confirmarlo con pruebas de laboratorio, pues, a pesar de asociarse la enfermedad a una tasa de mortalidad muy elevada en su historia natural, se ha demostrado que el inicio oportuno de una terapia antibiótica adecuada puede mejorar sustancialmente la supervivencia (15).

## Agradecimientos

Al doctor Raúl Fernando Tarazona, médico residente de Neumología, por la colaboración en la revisión de las historias clínicas.

## Referencias

1. Sarmiento MC. Enfermedades transmisibles en Colombia: cambios ambivalentes. *Rev Salud Pública (Bogotá)* 2000;2:82-93.
2. Idrovo AJ. Raíces históricas, sociales y epidemiológicas de la tuberculosis en Bogotá, Colombia. *Biomédica* 2004;24:356-65.
3. Fuller DD, Davis TE, Denys GA, York MK. Evaluation of Bactec Myco/F Lytic medium for recovery of Mycobacteria, fungi, and bacteria from blood. *J Clin Microbiol* 2001;3:2933-6.
4. Crump JA, Tanner DC, Mirrett S, McKnight CM, Reller LB. Controlled comparison of Bactec 13A, Myco/F Lytic, BacT/Alert MB, and Isolator 10 systems for detection of mycobacteremia. *J Clin Microbiol* 2003;41:1987-90.
5. Grinsztejn B, Fandinho FC, Veloso VG, Joço EC, Lourenco MC. Mycobacteremia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med.* 1997;157(20):2359-63.
6. Horsburgh CR Jr, Metchock B, Gordon SM, Havlik JA Jr, McGowan JE Jr. Predictors of survival in patients with AIDS and disseminated Mycobacterium avium complex disease. *J Infect Dis* 1994;170:573-7.
7. Kemper CA, Havlir D, Bartok AE, Kane C, Camp B. Transient bacteremia due to Mycobacterium avium complex in patients with AIDS. *J Infect Dis* 1994;170:488-93.
8. Tuncer S, Tekin MI, Ozen H, Bilen C, Unal S, Remzi D. Detection of bacillus Calmette-Guerin in the blood by the polymerase chain reaction method of treated bladder cancer patients. *J Urol* 1997;158:2109-12.
9. Proctor DD, Chopra S, Rubenstein SC, Jokela JA, Uhl L. Mycobacteremia and granulomatous hepatitis following initial intravesical bacillus Calmette-Guerin instillation for bladder carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1112-5.
10. Ker CC, Hung CC, Sheng WH, Chang SC, Luh KT. Fatal mycobacteremia caused by Mycobacterium tuberculosis in a patient with acute leukemia. *Leukemia* 1999;13:646-7.
11. Thaker H, Neilly IJ, Saunders PG, Magee JG, Snow MH, Ong EL. Remember mycobacterial disease in hairy cell leukaemia (HCL). *J Infect* 2001;42:213-4.
12. Talbot EA, Reller LB, Frothingham R. Bone marrow cultures for the diagnosis of mycobacterial and fungal infections in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:908-12.

- 13 Yuen KY, Woo PC. Tuberculosis in blood and marrow transplant recipients. *Hematol Oncol* 2002;20:51-62.
- 14 Ministerio de Salud de Colombia. Programa Nacional de la Prevención y Control de la Tuberculosis. Guía de la Atención de la Tuberculosis Pulmonar y Extrapulmonar. 2001:1-47.
- 15 Chin DP, Reingold AL, Stone EN, Vittinghoff E, Horsburgh CR Jr, Simon EM, et al. The impact of Mycobacterium avium complex bacteremia and its treatment on survival of AIDS patients: a prospective study. *J Infect Dis* 1994;170:578-84.