

# Neumonía por *Legionella* en pacientes con leucemia. Presentación de dos casos

Pulmonary legionellosis in a two patients with leukemia. Case report

■  
CARLOS ALBERTO BETANCUR-JIMÉNEZ<sup>1</sup>, MAURICIO LEMA<sup>2</sup>, GIOVANNA ARCILA<sup>3</sup>

Forma de citar: Betáncur-Jiménez CA1, Lema M1, Arcila G1. Neumonía por *Legionella* en pacientes con leucemia.  
Presentación de dos casos. Rev CES Med 2011; 25(2): 213-220

## RESUMEN

**P**resentamos dos casos de pacientes con leucemia linfoblástica en tratamiento con quimioterapia (HyperCVAD), el primero y el segundo en recaída con *IdaFlag*, quienes en fase de neutropenia desarrollan cuadro de neumonía adquirida hospitalariamente con consolidación neumónica fiebre alta y pocos síntomas respiratorios. El antígeno urinario para *Legionella pneumophila* serotipo 1 resultó positivo por técnica de inmunocromatografía. Con tratamiento específico con claritromicina resolvieron sus síntomas.

- 
- 1 Médico Internista, grupo de Investigación Medicina Interna Universidad CES. Grupo Hemato-oncología Clínica SOMA-ASTORGA. cbetancur@ces.edu.co  
2 Médico Hemato-oncólogo. Grupo Hemato-oncología Clínica SOMA-ASTORGA  
3 Enfermera oncóloga Grupo Hemato-oncología Clínica SOMA-ASTORGA.

**Recibido: julio 7 de 2011. Revisado: septiembre de 2011. Aceptado: Noviembre 21 de 2011**

## **PALABRAS CLAVE**

Neumonía

Bacterias atípicas

Legionella

Leucemia

Neutropenia

## **ABSTRACT**

We present two cases of patients with lymphoblastic leukemia; the first one is been treated with chemotherapy (hyperCVAD) and the second is in a relapse with IdaFlag, both, in neutropenia phase developed pneumonia acquired in the hospital with pneumonic consolidation, high fever and few respiratory symptoms. Legionella urinary antigen serogroup 1 was positive for the immunochromatography technique. Specific treatment with macrolides was given and the symptoms were solved.

## **KEY WORDS**

Pneumonía

Atypical bacteria

Legionella

Leukemia

Neutrophenia

## **INTRODUCCIÓN**

Presentamos dos casos clínicos de pacientes con neoplasias hematológicas que en periodo de neutropenia desarrollan neumonía adquirida intrahospitalariamente por Legionella. Resaltamos la importancia de pensar en este germen como causante de neumonía, tanto adquirida en la co-

munidad como intrahospitalariamente y en un paciente con deficiencia de su sistema inmune como el caso de la neutropenia febril. La neumonía por Legionella solo ha sido reportada recientemente en nuestro medio y no hay reportes que los autores conozcan de esta enfermedad en pacientes inmunocomprometidos en Colombia.

## **PRESENTACIÓN DE CASOS**

### **Caso #1**

Paciente de sexo femenino, de 27 años, con diagnóstico de leucemia linfoblástica de precursores B, diagnosticada en junio del 2010. Recibió inducción con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, metrotexate, citarabina (HiperCVAD) logrando remisión completa. Reingresó en noviembre, en el día 12 postquimioterapia, con fiebre, dolor pleurítico en base de hemitórax izquierdo, sin tos y con mucositis. En el examen físico, la auscultación fue normal, sin frote pleural y con recuento de neutrófilos de 250/mm<sup>3</sup>, hemoglobina de 7,7 g/dl, plaquetas de 12 000, sedimentación 116 mm/h, proteína C reactiva 16,1mg/L y valores de sodio en 136 meq/L y deshidrogenasa láctica de 1 611.

Se inició manejo empírico para neutropenia febril con vancomicina y cefepime, por tener catéter central de inserción periférica (PICC). La placa de tórax mostró imagen apical izquierda sugestiva de consolidación, sin derrame pleural (ver foto 1). Tres días después persistía la fiebre y el dolor, apareció tos seca escasa y por ello se tomó tomografía de alta resolución de tórax que reveló foco de consolidación apical izquierdo (ver foto 2), y se decidió cambio de antibiótico a imipenem-claritromicina y se solicitó lavado broncoalveolar (LBA). Los hemocultivos fueron informados como negativos y el LBA fue negativo para piógenos BK y hongos.

Al octavo día de la hospitalización se reportó serología negativa para Mycoplasma y el antígeno urinario positivo para Legionella serogrupo 1 por la técnica de inmunocromatografía. La fiebre cayó

en el séptimo día de tratamiento con claritromicina. Se completó el tratamiento por 21 días con claritromicina en forma ambulatoria. La paciente mejoró y la radiografía de tórax de control se normalizó por completo.

### Caso #2

Hombre de 29 años, con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda en marzo 2010 con re-

caída en septiembre 2011 para la que viene en quimioterapia con idarrubicina, fludarabina, pegfigastrin (IdaFlag) con último ciclo el 22 de septiembre. El 17 de octubre, en el día 25 postquimioterapia, presenta fiebre alta de 40,2 grados, asociado a tos escasa y con recuento de neutrófilos de 426; Hb de 5,7; para lo que recibió transfusión con glóbulos rojos, recuento de plaquetas de 43 000 y sedimentación de 100 mm.

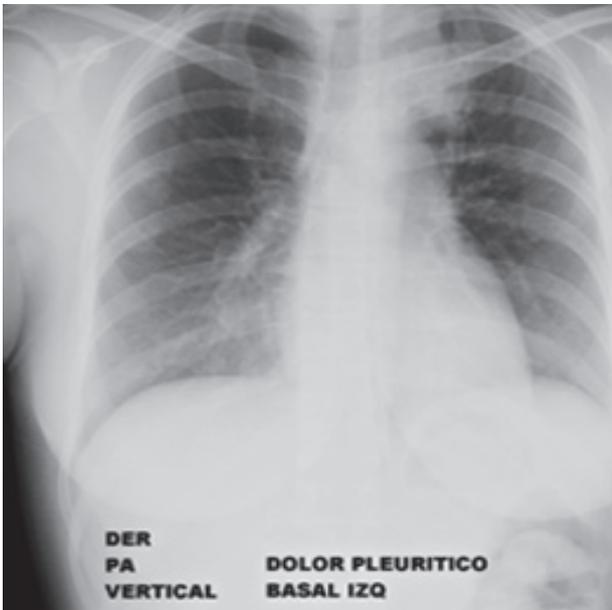


FOTO # 1 RX PA DE TÓRAX

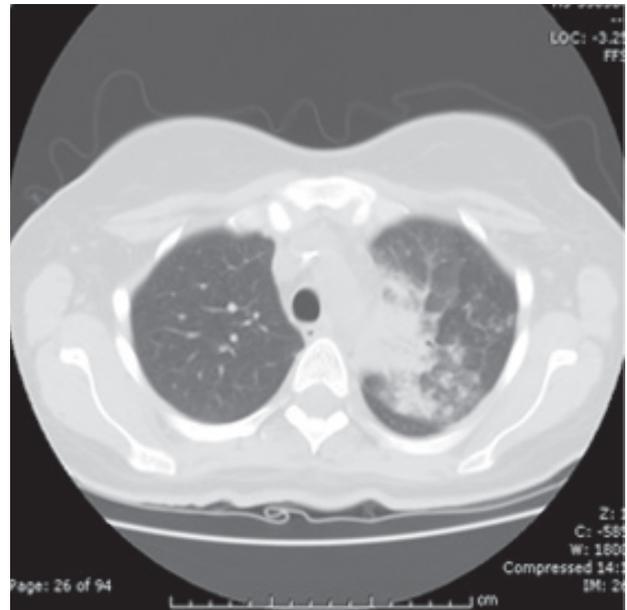


FOTO # 2 RX TACAR TÓRAX



FOTO # 3 RX PA DE TÓRAX

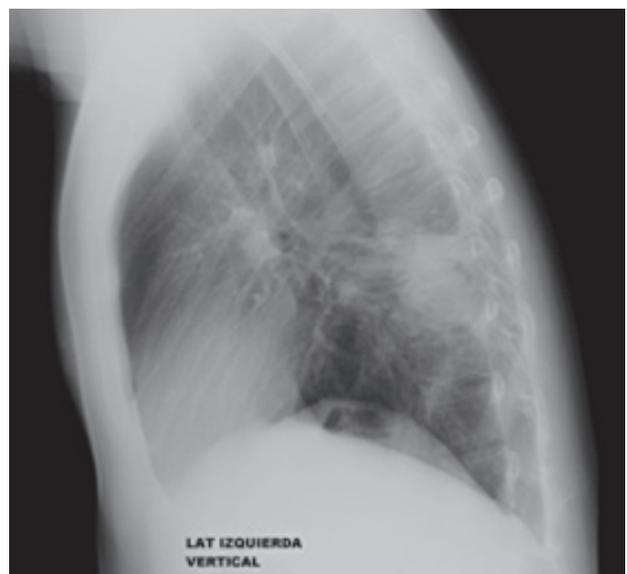


FOTO # 4 RX LATERAL DE TORAX

Había recibido previamente meropenem-vancomicina hasta cinco días antes por bacteriemia por *Enterobacter cloacae*. Se tomaron rayos X y tomografía de tórax que evidenciaron consolidación basal izquierda (fotos 3 y 4). Se realizó biopsia percutánea del sitio de la consolidación, hallándose solo necrosis con pruebas de Ziehl-Neelsen y plata metenamina negativos, cultivo de tejido negativo para piógenos. Sus hemocultivos resultaron negativos, el test de galactomanan fue negativo y el antígeno urinario para *Legionella* serogrupo 1 por técnica de inmunocromatografía fue positivo. Recibió claritromicina por 21 días con mejoría, la fiebre duró 11 días.

## DISCUSIÓN

El término de neumonía atípica se usó por primera vez para las neumonías virales que clínica y radiológicamente se diferenciaban de las neumonías bacterianas (1,2). Ahora, el término, aunque muy discutido, se utiliza para infecciones del tracto respiratorio inferior que se asocian a síntomas sistémicos producidos por gérmenes llamados atípicos por su comportamiento, por ser en la mayoría de los casos intracelulares y que demandan para su tratamiento un antibiótico diferente a los betalactámicos (1).

Los agentes etiológicos más frecuentemente implicados son *Coxiella burnetii*, *Francisella tularensis*, *Chlamydomphila psittasi* (de origen zoonótico) y *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* y *Legionella pneumophila* (de origen no zoonótico) (1,3).

Se calcula que entre los pacientes que tienen diagnóstico etiológico de neumonía adquirida en la comunidad (NAC), entre el 7 y 28 % corresponde a gérmenes atípicos (4-8). Separados por gérmenes, el más frecuente es *Mycoplasma pneumoniae* (22,8%), seguido de *Chlamydomphila pneumoniae* (10,7 %), *Legionella* (0,7%) y la asociación *Mycoplasma -Chlamydomphila* (3,4 %) (6).

En Medellín, en el período 2005-2006, en 311 pacientes con NAC, 26,7 % de todas las neumonías y 40,5 % de las neumonías en que se halló agente causal, tenían neumonía atípica, siendo seis de ellas por *Legionella* (9) (cuadro 1). En nuestro medio no encontramos reporte de casos de infecciones por *Legionella* en pacientes inmunocomprometido o con neoplasias.

**Cuadro 1. Neumonía atípica  
Medellín 2005-2006 (n= 83) (ref 9)**

Germen	%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	51,8
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	32,5
<i>Coxiella burnetii</i>	21,7
<i>Legionella pneumophila</i>	7,23

En la literatura latinoamericana, Chile reporta 25 % de los casos de NAC por gérmenes atípicos, viendo más frecuentemente *Chlamydomphila pneumoniae* 16,9 % (10) y mostrando los primeros casos de *Legionella* en Suramérica (11).

*Legionella* es una bacteria facultativa intracelular que parasita los monocitos y macrófagos alveolares. Inicialmente, los síntomas respiratorios de la neumonía por este microorganismo no son muy prominentes (como sucedió en nuestros dos pacientes), con tos moderada seca o con escasa expectoración mucosa o ligeramente hemoptoica. Algunas veces se encuentra dolor pleurítico que fue el síntoma cardinal de nuestra primera paciente, y frecuentemente existen síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, vómito o diarrea. El paciente puede tornarse letárgico y la cefalea es frecuente (12,13).

Cunha (1), en su revisión, plantea enfáticamente el criterio de manifestaciones extrapulmonares

como elemento característico de NAC atípica y diferencia la *Legionella* por asociarse a alteraciones neurológicas (cefalea, confusión), cardíacas, hepáticas y renales, diarrea, hipofosfatemia y elevación de la creatin fosfokinasa (CPK).

Al respecto, se han identificado seis parámetros como predictores para diferenciar la neumonía por *Legionella* de otras neumonías: temperatura alta (Odds Ratio [OR] 1,67; IC 95 % 1,23-2,32), ausencia de esputo (OR 3,67; IC 95 % 1,8-7,4), sodio bajo (OR 0,89; IC 95 % 0,84-0,96) LDH elevada (OR 1,00; IC 95 % 1,000-1,005), aumento de la proteína C (OR 1,006; IC 95 % 1,003-1,009) y trombocitopenia (OR 0,991; IC 95 % 0,987-0,995) (14). Uno de nuestros pacientes presentó temperatura de 40,2 grados centígrados y el otro DHL muy elevada, ambos con ausencia de expectoración.

La asociación de *Legionella* en pacientes con cáncer se describió hace más de 20 años en una revisión de 70 autopsias de pacientes con neoplasias hematológicas, que murieron con neumonía. El 22,9 % de ellos tenían como agente etiológico *Legionella pneumophila* (15).

El hecho de asociarse a pacientes en recaídas de su enfermedad sugiere que este es un germen oportunista, siendo la mortalidad más elevada en ellos. La neoplasia hematológica más frecuentemente asociada a *Legionella* es la leucemia de células peludas, por la deficiencia y disfunción de los macrófagos asociada a la disminución de los mecanismos de defensa de la inmunidad celular (16-18). En una publicación española de 88 episodios en 60 pacientes con neumonía que tenían neoplasias hematológicas, el agente etiológico más frecuente resultó ser el *neumococo* con 13 casos, seguido de *Legionella* con seis casos (19)

El aislamiento de *Legionella* requiere medios de cultivo especializados de difícil disponibilidad y su crecimiento es lento. Los métodos serológicos en esputo por inmunofluorescencia directa

son de baja sensibilidad. Por ello, el método más empleado para el diagnóstico es la detección del antígeno urinario para *Legionella* que tiene una especificidad cercana al 100 % y es de fácil disponibilidad, incluso en nuestro medio.

Por este método se logró tener el diagnóstico de nuestros pacientes en el estudio de NAC (9) y el de los pacientes que ilustramos en este artículo. Es un examen de inmunoanálisis (EIA), pero solo detecta *Legionella* serotipo 1 (que constituye el 90 % de todas las cepas de *Legionella* productoras de neumonía). El valor diagnóstico del antígeno urinario para este microorganismo, que detecta serotipo 1 tiene una sensibilidad que varía según su forma de adquisición entre 44,2 y 94,4 % y especificidad de 100 % (20-22).

El Dr. Yu, del grupo de estudio de neumonías por *Legionella*, resaltó la importancia del aislamiento de este germen en los sistemas de agua de los hospitales hallándolo en 14 de 20 centros en Estados Unidos y, en cuatro de ellos, encontró 6 pacientes con neumonía por *Legionella*. (23). Los dos casos que reportamos presentaron los síntomas de neumonía estando hospitalizados.

El tratamiento se puede hacer con macrólidos (claritromicina o azitromicina) o fluoroquinolonas. No hay diferencias en lograr la estabilidad clínica y el tiempo de hospitalización en tratamientos con levofloxacina vs. claritromicina o azitromicina (24,25), aunque algunos autores favorecen el uso de levofloxacina (26).

En resumen, presentamos entonces dos casos de pacientes con leucemia a quien en un episodio de neutropenia se le documenta una neumonía adquirida en el hospital con signos atípicos, dolor pleurítico, tos muy escasa y a quienes por antígeno urinario y respuesta terapéutica se les demuestra como agente etiológico *Legionella pneumophila*, que debe ser tenido en cuenta como causa de la neumonía adquirida, tanto en la comunidad, como en neumonías hospitalarias

y en pacientes con compromiso de su sistema inmune. Sugerimos, entonces, el uso del antígeno urinario para *Legionella* en pacientes con neumonías que no responden adecuadamente a betalactámicos, en pacientes con neumonía severa y en inmunocomprometidos, y el uso empírico de macrólidos o fluoroquinolonas mientras se obtiene el resultado en pacientes con sospecha de este agente etiológico.

## REFERENCIAS

1. Cunha BA. The atypical pneumonias: clinical diagnosis and importance. Clin Microbiol Infect 2006;12(supl s3):12-24.
2. Reiman HA. An acute infection of the respiratory tract with atypical pneumonia. JAMA 1938;111:2377-2384.
3. Donowitz GR. Acute pneumonia. En: Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and practice of infectious diseases. 7th edition 2009. Churchill Livingstone.
4. Barlett JG, Mundy LM. Community-acquired pneumonia. NEJM 1995; 333: 1618-1624.
5. File TM, Tan JS, Plouffe JF. The role of atypical pathogens: Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae and Legionella pneumophila in respiratory infection. Infect Dis Clin North Am 1998;12:509-592.
6. Marrie TJ, Peeling RW, Fine MJ, Singer DE, Coley CM, Kapoor WN. Ambulatory patients with community-acquired pneumonia: The frequency of atypical agents and clinical course. Am J Med 1996; 101:508-515.
7. Schneeberger PM, Dorigo-Zetzma JW, van der Zee A, van Bon M, van Opstal JL. Diagnosis of atypical pathogens in patients hospitalized with community acquired respiratory infection. Scand J Infect Dis 2004;36:269-273.
8. Arnold FW, Summersgill JT, LaJoie AS, Peyrani P, Marrie TJ, Rossi P et al. A worldwide perspective of atypical pathogens in community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:1086-1093.
9. Betancur CA, Rueda Z, Vélez LA. Características clínicas de la neumonía adquirida en la comunidad asociada a bacterias atípicas y virus respiratorios (NAC atípica) Valle de Aburrá 2005-2006. XIX Congreso Colombiano de Medicina Interna. Cartagena 2006. Act Med Col 2006;31 supl; 326-7.
10. Riquelme R, Riquelme M, Rioseco ML, Gómez V, Gil R, Torres A. Etiología y factores pronósticos de la neumonía adquirida en la comunidad en el adulto hospitalizado, Puerto Mont, Chile. Rev Med Chile 2006;134:597-605.
11. Cabello H, Cortez C, Ruiz M, Jover E, Rivera F, Segovia E, et al. Community acquired pneumonia. Report 8 cases of severe pneumonia by serogroup 1 Legionella pneumophila. Rev Med Chile 2002;130:309-313.
12. Fang GD, Fine M, Orloff J, Arisumi D, Yu VL, Kapoor W, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy: a prospective multicenter study of 359 cases. Medicine 1990; 69:307.
13. Mulazimoglu, L, Yu, VL. Can Legionnaires disease be diagnosed by clinical criteria? A critical review. Chest 2001; 120:1049.
14. Fiumefreddo R, Zaborsky R, Haeuptle J, Christ-Crain M, Trampuz A, Steffen I, et al. Clinical predictors for Legionella in patient presenting with community-acquired pneumonia to the emergency department. BMC Pulm Med. 2009;9:4.
15. Schurmann D, Ruf B, Pfannkuch F, Horbach I, Pohle HD. Fatal Legionellosis in patient

- with malignant hematologic disease. *Blood* 1988;56: 27-31.
16. Cordonnier C, Farcet JP, Desforges L, Brun-Buisson C, Vernant JP, Kuentz M, et al. Legionnaires disease and hairy-cell leukemia. An unfortuitous association? *Arch Intern Med* 1984;144:2373-2375.
  17. Harandou M, Khatouf M, Kanjaa N Darmon M, Lefebvre A, Thiéry G, Ciroldi M, Azoulay E. Pulmonary legionellosis at the earliest stage of hairy cell leukemia. *Rev Pneumol Clin* 2005;61:258-260.
  18. Huaman MA, Coz-Yataco A, Pokharna H, Stsgner L, Zervos MJ. Severe case of Legionella pneumophila pneumonia in the debut of hairy cell leukemia. *Infect Dis Clin Pract* 2011;19:64-67.
  19. Fernández F, Avilés M, Batile J, Ribera M, Matos L, Rosell A, et al. Neumonía en los pacientes con hemopatías malignas. Etiología, respuesta al tratamiento y factores predisponentes en 60 pacientes (88 episodios). *Med Clin (Bar)* 1999;112:321-5.
  20. Den Boer JW, Yzerman PF, Schellenkens J, Lettinga KD, Boshuizen HC, Van Sttenbergen JE, et al. A large outbreak of Legionnaires' Diseases at a flower show, The Netherlands, 1999. *Emerging infectious diseases* 2002;8:37-43.
  21. Burnsed L, Hicks LA, Smithee LMK, Fields BS, Bradley KK, Pascoe N, et al. A large, travel-associated outbreak of Legionellosis among hotel guest: Utility of the urine antigen assay in confirming Pontiac fever. *CID* 2007;44:222-228.
  22. Helbig JH, Uldum SA, Bernander S, Lück PC, Wewalka G, Abraham B, et al. Clinical utility of urinary antigen detection for diagnosis of community-acquired, travel-associated, and nosocomial legionnaires' disease. *J Clin Microbiol* 2003; 41:838.
  23. Stout JE, Muder RR, Mietzner S, Wagener MM, Perri MB, DeRosss K, et al. Role of environmental surveillance in determining the risk of hospital-acquired Legionellosis: A national surveillance study with clinical correlations. *Infect Control and Hospital epidemiol* 2007;28:818-824.
  24. Griffin AT, Peyrani P, Wiemken T, Arnold F. Macrolides versus quinolones in Legionella pneumonia: results from the community-acquired pneumonia organization international study. *Int Tuberc Lung Dis* 2010;14:495-499
  25. Falcó V, Molina I, Juste C, Crespo M, Almirante B, Pigrau C, Ferrer A, Bravo C, Palomar M, Pahissa A. Treatment for Legionnaires disease. Macrolides or quinolones?. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:360-364.
  26. Mykietuk A, Carratala J, Fernández-Sabé N, Dorca J, Verdaquer R, Manresa F; Gudiol F. Clinical outcome for hospitalized patients with Legionella pneumonia in the antigenuria era: Influence of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2005;15:794-799.

