

Neumonía atípica vs COVID-19 en tratamiento de linfoma de Hodgkin Atypical pneumonia vs COVID-19 in treating Hodgkin's lymphoma

Rosa Rivadeneyra Romero^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0122-1302>

Ana Calle Villavicencio² <https://orcid.org/0000-0002-6201-7188>

José Manuel Vela Ruiz¹ <https://orcid.org/0000-0003-1811-4682>

¹Universidad Ricardo Palma. Instituto de Ciencias Biomédicas. Lima, Perú.

²Hospital María Auxiliadora. Lima, Perú.

*Autor para la correspondencia: rrros.2694@gmail.com

RESUMEN

Introducción: En tiempos de pandemia por COVID-19 toda sintomatología respiratoria o síndrome febril lleva a descartar dicha infección, pero hay que tener en cuenta, sobre todo en pacientes onco-hematológicos, como diagnóstico diferencial la neumonía atípica por *Pneumocystis Jirovecii* (PCP).

Objetivo: Describir el caso de neumonía atípica vs COVID-19 en un paciente con linfoma de Hodgkin.

Caso clínico: Paciente mujer de 30 años con diagnóstico de linfoma de Hodgkin tipo clásico estadio clínico III (ECIII), que inicia tratamiento sistémico con quimioterapia esquema R-ABVD (plan de 6 cursos con partes A y B). Recibe 3 cursos R-ABVD con respuesta completa según tomografía. Al programar 4to curso parte B presenta persistencia febril hasta 39,8°C asociado a diaforesis nocturna, que se agudiza en la última semana, por lo que se decide hospitalizarla. Se realiza tomografía contrastada (TEM c/c) de tórax: opacidades en patrón de vidrio deslustrado intercalados con lesiones fibrosas en ambos pulmones, no adenopatías; deshidrogenasa láctica (DHL): 656 UI/L. Sin clínica respiratoria, ni examen físico respiratorio alterado. A descartar PCP vs neumonía COVID-19. Sin leucocitosis, reacción en cadena de polimerasa (PCR) COVID-19 negativa. Se define como neumonía no asociada a coronavirus, por lo que recibe 12 días de antibiótico con Sulfametoxazol + Trimetoprim. A la evolución clínica: mejoría de malestar general y afebril. Finaliza 6 cursos de R-ABVD, con respuesta completa en reevaluación tomográfica, asintomática y presentando prueba rápida para COVID-19 no reactiva.

Conclusiones: En el contexto de pandemia por COVID-19 el diagnóstico diferencial debe ser oportuno.

Palabras clave: linfoma de Hodgkin; COVID-19; neumonía por *Pneumocystis Jirovecii*.

ABSTRACT

Introduction: In times of COVID-19 pandemic, all respiratory symptoms or febrile

syndrome leads to ruling out said infection, but atypical *Pneumocystis Jirovecii* pneumonia (PCP) must be taken into account, especially in onco-hematological patients, as differential diagnosis.

Objective: To describe the case of atypical pneumonia vs. COVID-19 in a patient with Hodgkin's lymphoma.

Clinical case report: The case of a 30-year-old female patient with diagnosis of clinical stage III Hodgkin lymphoma (IBD) is reported. She began systemic treatment with R-ABVD chemotherapy scheme (6-course plan with parts A and B). She received 3 R-ABVD courses with complete response according to tomography. When scheduling 4th course, part B, she had feverish persistence up to 39.8 ° C associated with nocturnal diaphoresis, worsening in the last week, so hospitalization was decided. A contrast tomography (TEM c / c) of the thorax was performed: ground-glass opacities interspersed with fibrous lesions in both lungs, no adenopathy; lactic dehydrogenase (DHL): 656 IU / L. No respiratory symptoms, or altered respiratory physical examination, to rule out PCP vs. COVID-19 pneumonia. No leukocytosis, negative COVID-19 polymerase chain reaction (PCR). It is defined as non-coronavirus associated pneumonia, so she received 2 days of Sulfamethoxazole + Trimethoprim antibiotics. On the clinical course, she exhibited improvement of general malaise and she was afebrile. She completed 6 courses of R-ABVD, with complete response in tomographic re-evaluation, she was asymptomatic and had non-reactive rapid test for COVID-19.

Conclusions: In the context of COVID-19 pandemic, the differential diagnosis must be timely.

Keywords: Hodgkin lymphoma; COVID-19; *Pneumocystis Jirovecii* pneumonia.

Recibido: 29/12/2020

Aprobado: 29/03/2021

Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia hematopoyética caracterizada por células cancerosas de Reed-Sternberg en un contexto inflamatorio. Los pacientes son diagnosticados, comúnmente, en sus 20 y 30 años de edad, presentando linfadenopatía supradiaphragmática, a menudo con síntomas B sistémicos. El LH es, altamente, curable con quimioterapia (QT) combinada y/o radiación. Aunque el mismo régimen quimioterapéutico de Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbazina (ABVD) ha sido el pilar de la terapia en los últimos 30 años, los enfoques adaptados al riesgo han ayudado a reducir la terapia en pacientes de bajo riesgo al tiempo que intensificaron el tratamiento para pacientes de mayor riesgo.⁽¹⁾

En tiempos de pandemia por COVID-19, toda sintomatología respiratoria o síndrome febril lleva a descartar dicha infección, pero hay que tener en cuenta, sobre todo en pacientes onco-hematológicos, como diagnóstico diferencial la neumonía por

Pneumocystis Jirovecii (PCP), ya que esto cambiaría el manejo de la enfermedad aguda y podría influir en el tratamiento oncológico indicado, en muchos casos dilatando el tratamiento con QT.

Se describe el caso de neumonía atípica vs COVID-19 en un paciente con linfoma de Hodgkin.

Caso clínico

Paciente mujer de 30 años, procedente de Lima, ingresa con tiempo de enfermedad de 6 meses. Presenta tumoración de crecimiento progresivo en región cervical izquierda de 10,5 x 5 cm más adenopatía axilar izquierda de 5 x 5 cm, asociado a dolor y sudoración nocturna, sensación febril y pérdida de peso de 6 kg. Fue evaluada por consultorio de cirugía de cabeza y cuello, se programa biopsia de tumoración cervical con histología (27-08-19) compatible con neoplasia maligna poco diferenciada. Se evalúa por el servicio de oncología, donde se solicita inmunohistoquímica (IHQ) con resultado (23-10-19): Ganglio linfático con infiltración sinusoidal por LH tipo Clásico CD30+, CD20+, CD15+, MUM1+, CD3-, LMP1-, PAX5+, FASCIN A+, Ki-67:70% (Fig. 1). TEM c/c de cuello-tórax-abdomen (18-11-19): Adenopatías de grupos IB, II, III, IV, VA Y VB bilateral, y en grupo VI y VII retropectorales y mediastinales, siendo la de mayor tamaño en el grupo VB de hasta 2.8x2.2 cm (Fig. 2).

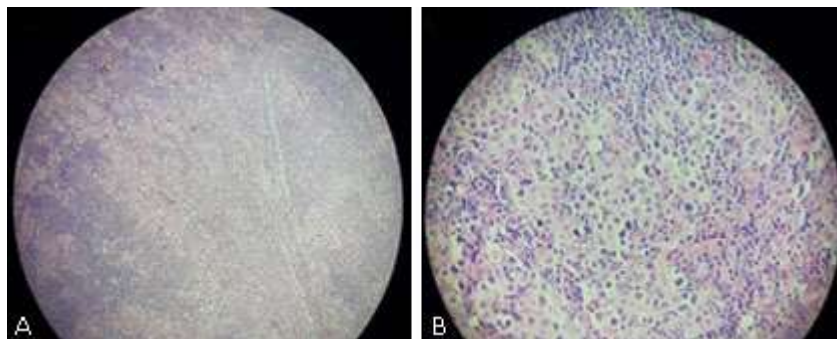


Fig. 1 - A) Biopsia de ganglio cervical: neoplasia maligna epitelioides con extensa fibrosis con IHQ: LH tipo clásico CD30+, CD20+, CD15+, MUM1+, FAX5+, CD3- , Ki67:70% B) Células con citoplasma amplio eosinofílico claro, núcleo grande, cromatina irregular, entre 1 a 3 nucléolos eosinofílicos grandes y mitosis atípicas sobre manto de linfocitos en relación a ganglio linfático.

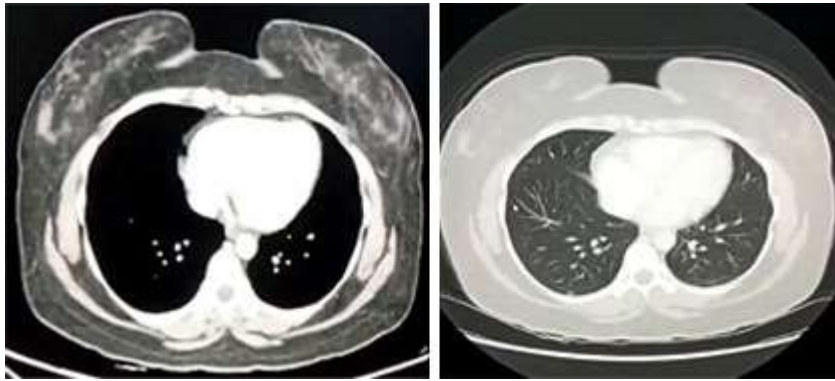


Fig. 2 - TEM tórax (18-11-19): Múltiples adenopatías mediastinales (la mayoría paratraqueales derechas de 3.7x2.2 cm), retropectorales, axilares, bilaterales a arco aórtico, de predominio izquierdo (la de mayor tamaño 2.2x3 cm).

Múltiples adenopatías retropectorales, axilares, bilaterales a arco aórtico, de predominio izquierdo, la de mayor tamaño fue 2,2 x 3 cm, múltiples adenopatías mediastinales, la mayoría paratraqueales derecha de 3,7 x 2,2 cm. Esteatosis hepática, ganglios de aspecto reactivo en ambas regiones inguinales, el de mayor tamaño de 1,8 x 0,9 cm, resto sin evidencia de enfermedad. Aspirado de medula ósea y biopsia ósea (20-11-20): no infiltración neoplásica; valor inicial DHL: 393 UI/L. Se hace el diagnóstico de LH tipo Clásico ECIII y se inicia tratamiento sistémico con quimioterapia esquema R-ABVD (Rituximab+ ABVD), con plan de 6 cursos, con partes A y B cada uno. Recibe 3 cursos R-ABVD desde el 20-11-19 hasta 05-02-20, con respuesta completa según tomografía (15-02-20). Por dificultad de acceso de vías periféricas se coloca catéter porth y presenta picos febriles a los 3 días. Se solicita hemograma, análisis de orina, urocultivo, radiografía de tórax, 2 muestras de hemocultivos y de catéter sin signos de infección; es evaluada por cirujano oncólogo que no evidencia signos de flogosis a nivel de catéter.

Recibe 4to curso parte A (27-02-20) con adecuada tolerancia. Al programar 4to curso parte B, paciente presenta persistencia febril (hasta 39,8 °C) asociado a diaforesis nocturna, que se agudiza en la última semana, por lo que se decide hospitalizarla. Se realiza TEM c/c de tórax (12-03-20): opacidades en vidrio deslustrado (GGO) intercalados con lesiones fibrosas en ambos pulmones, no adenopatías (Fig. 3); DHL: 656 UI/L. Sin clínica respiratoria, ni examen físico respiratorio alterado. Se plantea PCP vs neumonía por COVID-19. No leucocitosis, cultivo para Bacilo de Koch, hongos y gérmenes comunes (17-03-20): negativos, proteína C reactiva (15-03-20): 5,2 (elevado), GeneXpert PC para mycobacterium (17-03-20): negativo, PCR-COVID-19 (14-03-20): negativo. Definiéndola como neumonía no asociada a COVID-19. Recibe 12 días de Vancomicina, Meropenem y Sulfametoxazol + Trimetoprim (2 tabletas cada 8 h). Evolución clínica: mejoría de malestar general y afebril. Se indica Sulfametoxazol + Trimetoprim por 21 días con resolución de cuadro infeccioso.

Actualmente, completó 6 cursos de QT y finalizó el 08-05-20 con respuesta completa a la reevaluación tomográfica, asintomática y con prueba rápida para COVID-19 (12-05-20) no reactiva (Tabla).

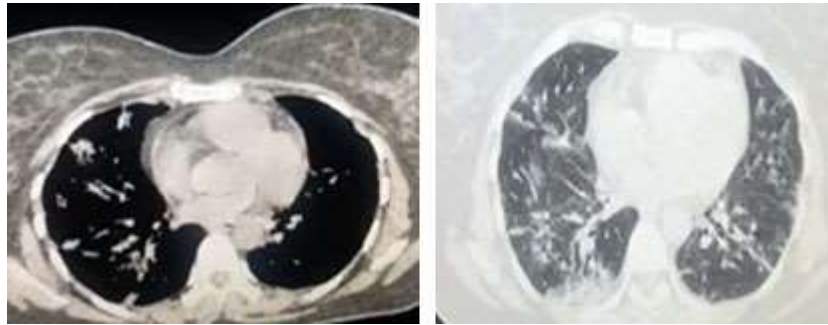


Fig. 3 - TEM tórax (12-03-20): GGO intercaladas con bandas densas de tipo fibroso en ambos pulmones a predominio de lóbulos superiores, engrosamientos septales. No adenopatías.

Tabla - Valores de laboratorio de la paciente desde el diagnóstico de la enfermedad

	23-10-19	27-11-19	12-03-20	13-03-20	16-03-20	22-03-20	27-04-20	14-05-20
DHL	393	264	811	656	650	480	420	475
Proteína C reactiva	-	-	-	7,8	5,2	1,3	0,6	1
Leucocitos	13,43	8,12	3,74	5,53	6,47	7,03	4,77	2,76
Segmentados	10878	6090	2655	3451	4529	2258	2719	1104
Hemoglobina	12,5	12,3	10,1	8,8	10,5	10,5	11,6	11,5
Abastionados	0	0	149,6	0	0	0	0	0
Linfocitos	1746	1215	748	1222	841	850	1717	1453

Discusión

El LH es una neoplasia, altamente, curable con el esquema ABVD, una terapia tolerable y efectiva que es el régimen más utilizado en el mundo, el cual se usó en nuestro nosocomio. Es difícil equilibrar los riesgos y beneficios de un régimen más intensivo en tiempos de agotamiento de recursos médicos y donde toda infección respiratoria es presuntiva a SARS-CoV-2 como lo fue en nuestra paciente.^(1,2)

Los hallazgos en las tomografías de pacientes con COVID-19 reportan compromiso bilateral (88 %), multilobar (79 %), con distribución periférica (76 %), predominante en lóbulos inferiores, con opacidades en vidrio deslustrado (GGO ground-glass opacification, 88 %) y patrón de consolidación (65%). Otros hallazgos menos frecuentes son el engrosamiento septal, patrón “crazy-paving” (GGO+ engrosamiento septal superpuesto), entre otros.^(3,4)

Durante la etapa ultra temprana (asintomáticos o 1-2 semanas posexposición) de infección por COVID-19 se reporta en la TEM presencia de GGO, consolidaciones en parche y broncograma aéreo; con anomalías más evidentes conforme se desarrolla la enfermedad.⁽³⁾ Por los hallazgos tomográficos se sospechó en la paciente dicha infección; sin embargo, estos no son exclusivos del COVID-19, también incluyen a las neumonías atípicas como diagnóstico diferencial. Estudios determinan que la sensibilidad de la TEM para COVID-19 se encuentra en rangos del 70 al 97 %, utilizando la prueba de PCR como referencia. La especificidad fue del 25 %, lo cual se relaciona con la similitud de los hallazgos tomográficos con otras patologías pulmonares.^(5,6) Nuestra paciente presentó tomografías similares a las

descritas; sin embargo, tuvo pruebas rápidas y moleculares para coronavirus negativas.

Se debe considerar la presencia de comorbilidades que aumentan el riesgo de infecciones. Los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia tienen mayor riesgo de infecciones oportunistas.⁽⁷⁾ Nuestra paciente se encontraba con tratamiento sistémico activo.

En pacientes inmunocomprometidos existe la posibilidad de PCP, que se presenta en la TEM de tórax con patrón GGO, pero de distribución diferente al COVID-19, ya que esta es más difusa, perihiliar y central, bilateral, asociado con atenuación en mosaico, engrosamiento septal intralobulillar y tendencia a evitar las regiones subpleurales.⁽⁸⁾

La incidencia de PCP en pacientes con LH es de, aproximadamente, el 3,5 %. Un estudio reportó una incidencia acumulada del 6,2 % para PCP un año después de iniciada la quimioterapia, con tasa de mortalidad de hasta el 60 %.^(9,10) Añadido a esto, investigaciones indicaron que esquemas con Rituximab se asociaron con un riesgo, significativamente, mayor de PCP (28/942 vs 5/977; razón de riesgo: 3.65; intervalo de confianza del 95 % 1,65 a 8,07; $p=0,001$); no existió heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 0$ %) y el riesgo de infección disminuyó con la profilaxis. En conclusión, el riesgo de PCP aumentó en pacientes con linfoma en tratamiento con Rituximab y la profilaxis fue efectiva para prevenirla, lo que sugiere que debe ser recomendada, lo cual podría considerarse en el contexto de nuestra paciente y para futuros casos de linfoma.⁽¹¹⁾

En este caso, tratamos la presunta infección oportunista tomando en consideración los factores clínico-epidemiológicos, resolviendo el síndrome febril y culminando los esquemas programados.

Los pacientes con neoplasias requieren un diagnóstico, evaluación y tratamiento oportunos, ya que el contexto actual puede llevarnos a un diagnóstico erróneo por COVID-19. Es importante tener en cuenta que los pacientes con cáncer en tratamiento están inmunocomprometidos y tienen un mayor riesgo de eventos graves relacionados con SARS-CoV-2 (ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica o muerte) en comparación con la población general. Dada la situación actual en evolución, se necesitan enfoques pragmáticos para hacer frente a los desafíos del tratamiento de pacientes con cáncer, sin poner en peligro su atención.^(2,11)

Referencias bibliográficas

1. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(2):116-32. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21438>
2. Perini GF. How to manage lymphoid malignancies during novel 2019 coronavirus (CoVid-19) outbreak: a Brazilian task force recommendation. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;42(2):103-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.04.002>

3. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. *Am J Roentgenol.* 2020;215(1):87-93. DOI: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034>
4. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT features of coronavirus disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China. *Am J Roentgenol.* 2020;214(6):1287-94. DOI: <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22975>
5. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, *et al.* Correlation of Chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology.* 2020;296(2):32-40. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
6. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, *et al.* Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 viral pneumonia at chest CT. *Radiology.* 2020;296(2):46-54. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200823>
7. Moujaess E. Pneumocystis jiroveci mimicking COVID-19 pneumonia in a patient who receiving ipilimumab and nivolumab combination therapy: A Case Report. *Eurasian J Med Oncol.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.14744/ejmo.2020.89845>
8. Hani C, Trieu NH, Saab I, Dangeard S, Bennani S, Chassagnon G, *et al.* COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging.* 2020;101(5):263-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.014>
9. Barreto JN, Thompson CA, Wieruszewski PM, Pawlenty AG, Mara KC, Potter AL, *et al.* Incidence, clinical presentation, and outcomes of pneumocystis pneumonia when utilizing Polymerase Chain Reaction-based diagnosis in patients with Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2020;0(0):1-8. DOI: <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1786561>
10. Wei K-C, Sy C, Wu S-Y, Chuang T-J, Huang W-C, Lai P-C. Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-uninfected, rituximab treated non-Hodgkin lymphoma patients. *Sci Rep.* 2018;8(1):8321. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26743-4>
11. Jiang X, Mei X, Feng D, Wang X. Prophylaxis and Treatment of pneumocystis jiroveci pneumonia in lymphoma patients subjected to rituximab-contained therapy: a systemic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2015;10(4):e0122171. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.012217>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Rosa Rivadeneyra-Romero: Confección y revisión final del artículo para su publicación.

Ana Calle-Villavicencio: Confección del artículo.

José Manuel Vela-Ruiz: Confección y revisión final del artículo para su publicación.