

torio presentó datos de obstrucción con atrapamiento aéreo: FVC 3.600 ml (110%), FEV₁ 2.360 ml (84%), FEV₁/FVC 80% del teórico, TLC 121%, RV 141% y RV/TLC 114%; así como una difusión muy disminuida: TLCO_{SB} 45%, TLCO/VA 27%. La broncoscopia con biopsia transbronquial reveló datos sugestivos de linfangioleiomiomatosis pulmonar. Se inició tratamiento con oxigenoterapia y progesterona vía parenteral (400 mg/mes), y se decidió remitirla al centro de referencia para valoración de trasplante pulmonar. En dicho centro se realizó biopsia pulmonar abierta que confirmó el diagnóstico. Tras la cirugía, presentó derrame pleural con características de quilotórax. Un año después la paciente fue trasplantada.

La afectación pulmonar en la ET fue descrita a principios de siglo, más tarde⁵, por su similitud, se empezó a comparar la ET con afectación pulmonar y la LAM, considerando que quizá la LAM pudiera ser una forma frustrada de ET. Recientemente, en una serie de 9 pacientes con afectación pulmonar en el seno de la ET⁶, se demuestra que la afectación pulmonar es indistinguible de la LAM, afirmando que ambos procesos están relacionados etiológicamente y recomendándose hacer *screening* de ET ante un caso de LAM.

Nuestra paciente presentaba una epilepsia y una LAM junto con datos de afectación inmunológica humoral y celular sugestiva de inmunodeficiencia variable común, que no pudo ser estudiada en profundidad, constituyendo el primer caso en que ambas entidades estarían asociadas. La epilepsia es una de las formas más frecuentes de inicio de la ET con afectación pulmonar⁶. Las últimas revisiones sobre la LAM³⁻⁴ hacen especial referencia a su relación con ET, principalmente desde que se han identificado de los genes responsables de la ET, y sobre todo cuando estas anomalías genéticas también se han observado en angiomiolipomas y ganglios linfáticos retroperitoneales de mujeres con LAM.

En este caso, no hay suficientes datos para poder hablar de ET, aunque la presencia de epilepsia hace atractiva esta idea, y por ello hubiera sido interesante haber realizado un estudio genético en esta paciente (que no tiene otros signos de la enfermedad). Sería útil crear un registro nacional de este tipo de enfermedades "raras", al igual que otros países, que nos permitiera conocer más datos de esta enfermedad, y también centralizar algunos estudios, como los genéticos, que ayudarían a responder algunas cuestiones como la que nosotros nos planteamos con este caso.

A. Martínez, J.L. Calpe y A. Simón*
Servicios de Neumología y *Anatomía Patológica. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante.

1. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 527-533.
2. Sullivan EJ. Lymphangiomyomatosis. A review. *Chest* 1998; 114: 1689-1703.
3. Johnson S. Lymphangiomyomatosis: clinical features, management and basic mechanisms. *Thorax* 1999; 54: 254-264.

4. Lana R, Sánchez-Alarcos JMF, Martínez-Cruz R, Calle M, Álvarez-Sala JR. Linfangioleiomiomatosis y esclerosis tuberosa: ¿una asociación casual o causal? *Arch Bronconeumol* 1999; 34: 463-465.
5. Valensi QJ. Pulmonary lymphangiomyoma, a probable forme frust of tuberous sclerosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 1411-1415.
6. Castro M, Shepherd CW, Gómez MR, Lie JT, Ryu JH. Pulmonary tuberous sclerosis. *Chest* 1995; 107: 189-195.

Derrame pleural tuberculoso bilateral e infección por el VIH

Sr. Director: La infección por el VIH ha modificado la epidemiología, etiopatogenia, y características clínicas de la tuberculosis, incluyendo la tuberculosis pleural^{1,2}. Se ha sugerido que los pacientes con esta enfermedad tienden a desarrollar una tuberculosis pleural en estadios tempranos de inmunosupresión². Presentamos una paciente con una infección por VIH grupo C3, que desarrolló un derrame pleural bilateral de etiología tuberculosa.

Mujer de 32 años, con antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral (ADVP), e infección por VIH (última determinación de linfocitos CD4: 81/μl). Consultó por fiebre, tos productiva y dolor pleurítico izquierdo de 2 semanas de evolución. La radiografía de tórax evidenció un derrame pleural izquierdo. Se realizó una toracocentesis, obteniéndose un líquido serohemático y encontrándose en el análisis bioquímico 6.750 células/μl (predominio de polimorfonucleares), glucosa 69 mg/dl, proteínas 6,2 g/dl, LDH 530 U/l y hemáties 6.550/ l. La citología del líquido pleural evidenció una inflamación subaguda. La baciloscopia y el cultivo de rutina fueron negativos. Ante la sospecha de un derrame pleural metanuemónico se instauró tratamiento con cefuroxima, con discreta mejoría clínica inicial. Una semana después la paciente presentó dolor torácico pleurítico en el hemitórax derecho. Se repitió la radiografía de tórax, observándose un derrame pleural en esa localización. La toracocentesis derecha reveló un líquido seroso y en su análisis se evidenciaron los siguientes resultados: 1.230 células/μl (predominio de mononucleares), glucosa 21 mg/dl, proteínas 6,5 g/dl y LDH 1.596 U/l. La citología demostró una inflamación subaguda, y la baciloscopia y el cultivo de rutina también fueron negativos. La determinación de ADA fue de 85 U/l en el derrame izquierdo y de 118 U/l en el derecho. Los cultivos de Löwenstein fueron positivos para *Mycobacterium tuberculosis* en ambas muestras. Se instauró un tratamiento tuberculostático con 4 fármacos (2HRZE + 7HR), con mejoría clínica. Dos meses después la enferma acudió a revisión, encontrándose asintomática desde el punto de vista respiratorio. La paciente no ha acudido a controles posteriores.

La tuberculosis es una enfermedad frecuentemente asociada a la infección por VIH. En España, un 22-24% de las personas con

tuberculosis está coinfectado por este virus, siendo el grupo más afectado el de los ADVP³. Esta enfermedad presenta características distintivas en los pacientes VIH-positivos, en comparación con los VIH-negativos. Entre ellas destacan su presentación a menor edad, la presencia de patrones radiológicos rápidamente progresivos con infiltrados pulmonares difusos y la mayor frecuencia de manifestaciones extrapulmonares⁴. En relación con la tuberculosis pleural, su incidencia oscila entre el 8 y el 29% según las series, con una distribución semejante entre la población VIH positiva y negativa^{1,2,4}. En trabajos previos^{4,5} se ha observado que la tuberculosis pleural en los pacientes infectados por el VIH se produce más frecuentemente cuando la cifra de linfocitos CD4 es superior a 200/μl, al contrario de lo que sucedió en nuestro caso. En un estudio reciente¹, que analizaba las características de la tuberculosis pleural en pacientes VIH-positivos, se apreció que en todos los que tenían menos de 200 células CD4/μl, el cultivo era positivo para *Mycobacterium tuberculosis*. Así, podría hipotetizarse que estos enfermos tienen mayor dificultad para controlar la infección micobacteriana. Aunque las series publicadas no cuentan con un tamaño suficiente para determinar diferencias clínicas significativas entre los pacientes VIH-positivos y negativos, pueden establecerse rasgos distintivos. Así, los derrames pleurales tuberculosos en pacientes VIH-positivos tienden a afectar a personas de menor edad; suelen ser de mayor cuantía, probablemente debido a una mayor respuesta inflamatoria causada por la presencia de más gérmenes en el espacio pleural; suelen tener un menor número de linfocitos, con cierto predominio de neutrófilos en la citología, como se detectó en nuestra paciente en el derrame pleural izquierdo; tienen un mayor porcentaje de resultados positivos en las baciloscopias de esputo y líquido pleural, así como en el cultivo de los mismos, y presentan una menor proporción de granulomas y, por tanto, una menor rentabilidad diagnóstica en las biopsias pleurales^{1,2}. La aparición de un derrame pleural tuberculoso bilateral es una circunstancia infrecuente. La incidencia publicada en enfermos VIH-positivos oscila entre un 10 y un 28%^{1,6}, mientras que en los VIH-negativos varía entre menos de un 1 y un 6% según las series^{1,7}. La mayor frecuencia de bilateralidad registrada en la población VIH-positiva probablemente puede explicarse por los motivos antes referidos. Tanto la mayor acumulación de microorganismos como la menor formación de granulomas, que son necesarios para contener la infección micobacteriana, pueden contribuir a la diseminación de la enfermedad.

A la vista de éste y otros trabajos, ante la presencia de derrame pleural bilateral en un paciente infectado por el VIH debemos incluir la posibilidad de una tuberculosis en la sospecha etiológica inicial. Llamamos la atención sobre la necesidad de realizar más estudios que permitan establecer la verdadera influencia del VIH sobre la tuberculosis pleural.

G. Pérez Caballero^a, B. Jara Chinarro^b y J. de Miguel Díez^b
Servicios de ^aMedicina Interna y ^bNeumología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.

1. Relkin F, Aranda CP, Garay SM, Smith R, Berkowitz KA, Rom WN. Pleural tuberculosis and HIV infection. *Chest* 1994; 105: 1338-1341.
2. Ferrer J. Pleural tuberculosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 942-947.
3. Moroni M, Antinori S, Esposito R. Tuberculosis, atypical mycobacterioses and human immunodeficiency virus: an overview. *Eur Respir Monogr* 1997; 4: 215-246.
4. Cordero PJ, Gil V, Greses JV, Soler JJ, Perpiñá M, Sanchís F et al. Características clínicas de la tuberculosis pleural en el paciente con y sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 512-518.
5. Jones BE, Young SMM, Antoniskis D, Davidson PT, Kramer F, Barnes PF. Relationship of the manifestation of tuberculosis to CD4 cell counts in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1292-1297.
6. Ankobiah WA, Finch P, Powell S, Heurich A, Shivaram I, Kamholz SL. Pleural tuberculosis in patients with and without AIDS. *J Ass Acad Minor Phys* 1990; 1: 20-23.
7. Ruiz J. Varón de 39 años con fiebre y derrame pleural bilateral. *Rev Clin Esp* 1998; 198: 477-482.

Neutropenia tóxica por fármacos antituberculosos

Sr. Director: La neutropenia se define por un recuento de neutrófilos inferior a 1.500/mm³. Se produce por múltiples causas, que se clasifican básicamente en adquiridas e intrínsecas. Los fármacos son una de las causas más frecuentes de neutropenia, en este caso suele ser transitoria, desapareciendo tras la supresión del medicamento. La utilización simultánea de varios fármacos en el tratamiento de la tuberculosis incrementa las posibilidades de reacciones adversas. En el caso de la pauta habitual con isoniácida (H), rifampicina (R) y pirazinamida (P), la hepatotoxicidad es el efecto adverso más frecuente, pero existen otros mucho menos comunes pero potencialmente graves, como la neutropenia¹. Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de tuberculosis que en el último mes del tratamiento presentó una neutropenia, que se normalizó tras la supresión de la medicación.

Varón de 38 años, veterinario, alérgico a estreptomycin y diagnosticado de tuberculosis pulmonar por *Mycobacterium bovis*, en tratamiento con la pauta 2RHE/7RH. Los controles analíticos recomendados por la normativa SEPAR fueron normales hasta el sexto mes². El hemograma realizado al sexto mes de iniciar el tratamiento presentó un recuento de leucocitos de 4.700/mm³, con una fórmula normal. El siguiente control efectuado previamente a finalizar el tratamiento evidenció un recuento de leucocitos de 1.400/mm³ (neutrófilos 400/mm³). En este momento se llevó a cabo una anamnesis completa sobre la ingesta de otros fármacos, desde el último control analítico hasta dicha fecha, que fue negativa. Se realizaron controles clínicos y analíticos para ver la evolución del

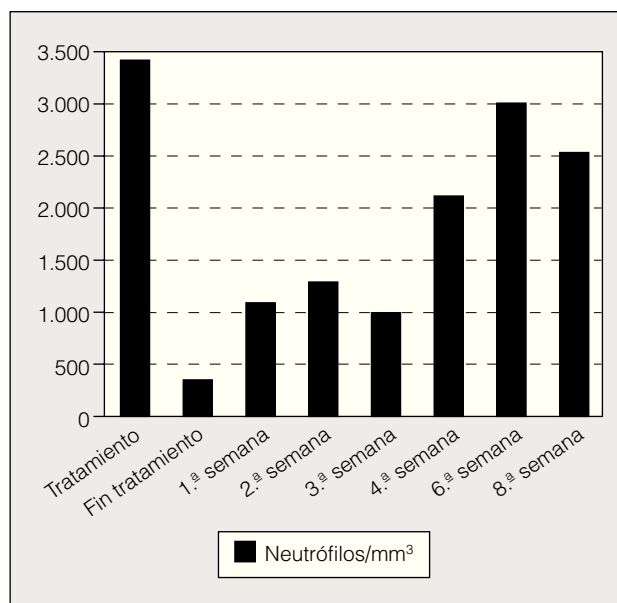


Fig. 1. Evolución del número de neutrófilos en el caso descrito.

descenso de neutrófilos. Los siguientes hemogramas se solicitaron con intervalos semanales inicialmente y quincenales posteriormente, con los siguientes recuentos de neutrófilos: 1.100/mm³, 1.300/mm³, 1.000/mm³, 2.100/mm³, 3.100/mm³ y 2.500/mm³ a los 2 meses de finalizar el tratamiento (fig. 1). Se efectuó un frotis sanguíneo en cada control, sin evidenciarse alteraciones hematológicas. El test de Coombs directo y las serologías a virus hepatotropos y VIH fueron negativos. El proteinograma y las inmunoglobulinas séricas estaban en el rango de la normalidad. En todo momento el paciente estuvo asintomático y sin datos que sugiriesen una infección.

En el tratamiento de la tuberculosis se emplean fármacos que producen diversos efectos secundarios, algunos de ellos similares, y que se potencian entre sí¹. Uno de los más importantes es la hepatotoxicidad de la isoniácida, la rifampicina y la pirazinamida. El riesgo es mayor en los casos de desnutrición, hepatopatía previa, enolismo, consumo de otros fármacos hepatotóxicos y edad avanzada, por lo que en estos casos se utilizan otras alternativas terapéuticas. Entre los variados efectos secundarios se encuentran la toxicidad neurológica, las reacciones cutáneas, la afectación renal y las reacciones de hipersensibilidad generalizada, siendo estas últimas más habituales durante el primer mes de tratamiento. Entre las alteraciones hematológicas secundarias a isoniácida y a rifampicina, destacan la trombocitopenia y la eosinofilia. La neutropenia es menos frecuente. Sólo se han descrito casos aislados en la bibliografía^{3,4}. El descenso de los neutrófilos inducido por fármacos puede producirse por dos tipos de mecanismos: el primero es dosis-dependiente, debido a la interferencia de la sustancia con la síntesis proteica o la replicación celular⁵; el prototipo de esta reacción se encuentra con las fenotiacinas, los fármacos antitiroideos y el cloranfenicol. El segundo tipo de mecanismo no está relacionado con la

dosis y parece deberse a una causa alérgica o inmunológica⁶. Estas reacciones adversas suelen suceder en las mujeres, las personas de mayor edad y en los sujetos con historia de alergias. La neutropenia puede aparecer en cualquier momento del tratamiento, pero es más frecuente al inicio de éste, sobre todo si el paciente ya ha estado expuesto a estos fármacos. Los enfermos con neutropenia secundaria a medicamentos suelen presentar fiebre, mialgias y malestar faríngeo, aun sin que exista sobreinfección. El examen sanguíneo revela un descenso de los neutrófilos con moderada linfopenia, siendo el resto de la fórmula normal. En los casos de neutropenia sin infección asociada se recomienda la observación durante 8 semanas. En nuestro paciente se realizó un seguimiento hematológico durante este período, sin evidenciarse trastorno sanguíneo de base y con una buena recuperación tras la supresión de los fármacos. Debido a que la isoniácida y la rifampicina pueden inducir neutropenia, es difícil saber el papel que desempeña cada fármaco en la producción de la misma.

Por tanto, podemos concluir que existen reacciones adversas a los fármacos antituberculosos poco habituales, pero de potencial gravedad, lo que nos tiene que obligar a ser rigurosos con los controles analíticos recomendados en las normativas de referencia.

J. Ortiz de Saracho, L. Pantoja Zarza y A. Smucler*
 Unidad de Neumología. Servicios de Medicina Interna y *Hematología. Hospital del Bierzo. Ponferrada.

1. Pande JN, Singh SPN, Khilnani S, Tandon RK. Risk factors for hepatotoxicity from antituberculosis drugs: a case-control study. *Thorax* 1996; 51: 132-136.
2. Vidal R, Rey R, Espinar A, De March P, Melero C, Pina JM et al. Tratamiento y re-tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 463-474.