

CASOS CLÍNICOS

Leishmaniasis visceral, a propósito de tres casos

AM Grande Tejada, JJ Cardesa García, JM Vagace Valero,
M García Domínguez, N Bejarano Ramírez

Departamento de Pediatría del Hospital Materno-Infantil.
Complejo Hospitalario Universitario Infanta Cristina, Badajoz.

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis es una enfermedad infecciosa, con una amplia diversidad clínica y epidemiológica causada por protozoos parásitos pertenecientes al género *Leishmania*, descritos por primera vez en 1903 por Leishman y Donovan.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), actualmente hay un total de 350 millones de personas en situación de riesgo, siendo el número estimado de casos nuevos de leishmaniasis visceral por año en torno a 500.000. Más del 90% de los casos de leishmaniasis visceral se localizan en Bangladesh, Brasil, Sudán, Nepal e India. La leishmaniasis es endémica en 88 países, 22 en el Nuevo Mundo y 66 en el Viejo Mundo, estando ausente en Australia y Oceanía.

En España, según datos del Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, en el período transcurrido entre 1993-2003 se declararon 968 casos; de los cuales 25 surgieron en nuestra Comunidad Autónoma (Cáceres: 17; Badajoz: 8). Se presenta con máxima incidencia en las provincias del litoral mediterráneo. Aparece con mayor frecuencia en un entorno higiénico-sanitario deficiente. Predomina en la infancia, presentando su máxima frecuencia de aparición entre los 6 meses y 4 años y en pacientes inmunodeprimidos.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Presentamos 3 casos de leishmaniasis visceral (LV). El caso 1 se trata de un síndrome hemofagocítico (SHF), secundario a leishmania, en el que en un primer momento no se visualizan amastigotes en médula ósea. El segundo, es un caso típico de LV en el que se visualizan claramente abundantes amastigotes en médula ósea. El tercer caso es una lactante de 9 meses con datos clínicos y analíticos sugestivos de leishmaniasis visceral, pero con dos aspirados de médula ósea en los que no se visualizan leishmanias, siendo la serología a leishmania positiva (títulos 1/640).

CASO 1

Lactante de 6 meses, de etnia gitana, que ingresa por fiebre y vómitos de varios días de evolución. Antecedentes personales: bronquiolitis en 4º mes de vida, deficientes condiciones higiénico-sanitarias, contacto con perros. Antecedentes familiares: padres consanguíneos, resto sin interés. A su ingreso presenta regular estado general, coloración pajiza, mucosas pastosas, ojeroso, no lágrimas, signo del pliegue negativo, irritable, bazo 5 cm bajo el reborde costal (brc), hígado 2-3 cm brc. En las pruebas complementarias

Tabla I Datos analíticos del caso 1

Caso 1	Hemoglobina (g/dl)	Leucocitos (U/ml)	Plaquetas (U/ml)	VSG	PCR (mg/dl)	GOT (UI/l)	GPT (UI/l)	Albúmina (%)	Gammaglobulina (%)
Día 1	6,3	1.980	42.500	-	6,3	137	49	-	-
Día 4	8,1	3.100	27.300	19	0,2	93	40	44,7	8,7
Día 10	9,4	5.060	127.000	18	0	106	60	53,6	15,4
Día 21	10,4	8.180	197.000	-	0	55	31	57,2	12,4

GOT: transaminasa glutámicoalacética. GPT: transaminasa glutámicopirúvico.

PCR: proteína C reactiva.

VSG: velocidad de sedimentación globular.

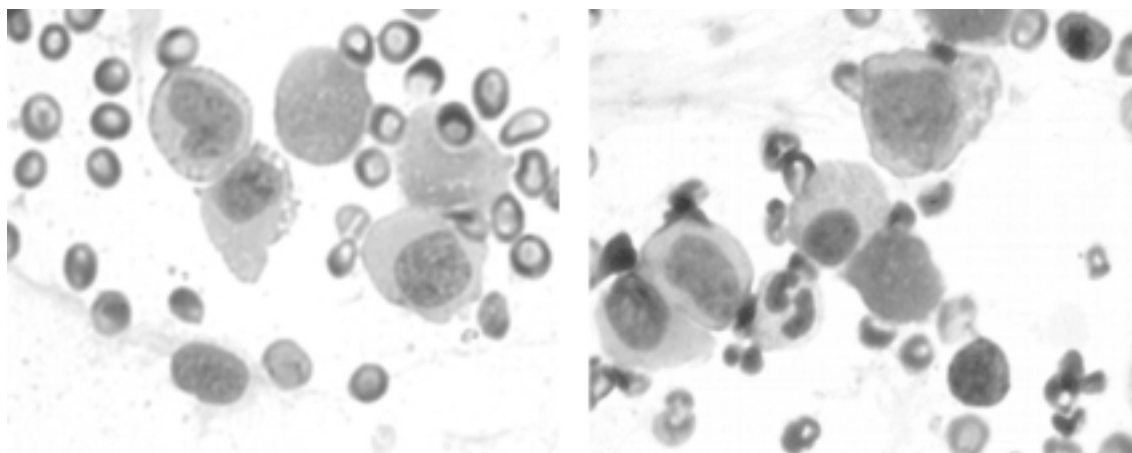


Figura 1. Caso 1. Aspirado de médula ósea muestra hemofagocitosis.

destacan: fibrinógeno, 68 mg/dl; PDF, negativo; colesterol total, 179 mg/dl; triglicéridos, 359 mg/dl; ferritina, 7.497 ng/ml; LDH, 2105 UI/l. Mantoux: negativo. LCR: normal. Serología VIH, VEB negativas. Serología Leishmania (IFI título IgG 1/80). Serología Parvovirus B19 Ig G positiva; Ig M negativa. Frotis de sangre periférica no muestra blastos. Ecografía abdominal, muestra visceromegalia; ecografía cerebral, normal.

En los días posteriores al ingreso presenta una evolución clínica desfavorable con persistencia de fiebre, hipertensión, rigidez espinal, a pesar de cobertura antibiótica. Precisa concentrado de hematíes. Se realiza aspirado de médula ósea y se observa hemofagocitosis (figura 1) y tras un examen minucioso y riguroso se encuentran amastigotes intracelulares.

CASO 2

Niña de 18 meses, de etnia gitana, que consulta por lesión ulcerada en labio mayor izquierdo de

varios días de evolución (figura 2). Antecedentes personales: bronquiolitis con VRS positivo, deficientes condiciones higiénico-sanitarias, contacto con perros. Antecedentes familiares: padres consanguíneos. En la exploración física presenta mal estado general, palidez cutánea, pequeñas adenopatías inguinales y laterocervicales, lesión ulcerada, edematosa de 1,5 x 1,5 cm en labio mayor izquierdo; abdomen globuloso, blando y depresible; bazo, 8-9 cm brc; hígado, 5 cm brc (figura 3); neurológicamente normal. En lo referente a las pruebas complementarias: el frotis de sangre periférica muestra hipocromía y microcitosis; fibrinógeno, 531 mg/dl; colesterol total, 145 mg/dl; triglicéridos, 563 mg/dl; ferritina, 503 ng/ml; LDH, 351 UI/l. Radiografía de tórax, normal. Mantoux, negativo. Cultivo bacteriológico de lesión genital, resulta positivo para *Pseudomonas aeruginosa*. Serología VIH negativa. En el aspirado de médula ósea se observan andantes amastigotes intra y extracelulares.

Tabla II Datos analíticos del caso 2

Caso 2	Hemoglobina (g/dl)	Leucocitos (U/ml)	Plaquetas (U/ml)	VSG	PCR (mg/dl)	GOT (UI/l)	GPT (UI/l)	Albumina (%)	Gammaglobulina (%)
Día 1	6	5.490	53.400	-	15,9	22	6	32	32
Día 4	6	6.300	31.000	97	2,1	29	10	32	37,5
Día 10	8,4	10.200	175.000	109	0,6	31	12	38,5	3,6
Día 21	8,6	9.210	361.000	18	0,1	34	20	-	-

GOT: transaminasa glutámicoalacética. GPT: transaminasa glutámopirúvico.

PCR: proteína C reactiva.

VSG: velocidad de sedimentación globular.



Figura 2. Caso 2. Lesión ulcerada en genitales, en la cual se aisló *Pseudomona aeruginosa*.



Figura 3. Caso 2. Evolución de hepatomegalia y esplenomegalia al inicio y tras finalizar el tratamiento.

Tabla III Datos analíticos del caso 3

Caso 3	Hemoglobina (g/dl)	Leucocitos (U/ml)	Plaquetas (U/ml)	VSG	PCR (mg/dl)	GOT (UI/l)	GPT (UI/l)	Albúmina (%)	Gammaglobulina (%)
Día 1	7	6.600	69.000	2	1,6	90	48	47,2	21,5
Día 4	8,1	10.300	141.000	32	0,2	43	36	47,7	27,1
Día 10	9,7	9.500	322.000	24	0,1	46	26	49,8	25,9
Día 21	10,8	11.800	297.000	11	0,1	37	17	Pendiente	Pendiente

GOT: transaminasa glutámicoxalacética. GPT: transaminasa glutámico pirúvico.
 PCR: proteína C reactiva.
 VSG: velocidad de sedimentación globular.

CASO 3

Lactante de nueve meses, de etnia gitana, que ingresa por cuadro de fiebre de una semana de evolución. Antecedentes personales: ingresada a los tres meses por infección urinaria, ectasia piélica en tratamiento con cefadroxilo, deficientes condiciones higiénico-sani-

tarias, contacto con perros. Antecedentes familiares: no refieren. En cuanto a la exploración física, sólo se aprecia una esplenomegalia de 4 cm brc, neurológicamente normal. En lo referente a las pruebas complementarias: coagulación normal; frotis sangre periférica, microcitosis e hipocromia, no blastos; colesterol total, 114 mg/dl;

triglicéridos, 390 mg/dl; LDH 732 UI/l. Radiografía de tórax, normal. Mantoux: negativo. Hemocultivo y urocultivo: negativos. Ecografía abdominal: muestra bazo aumentado de tamaño. Se realizan dos aspirados de médula ósea en días diferentes y no se visualizan leishmanias. La serología a leishmania es positiva (IFI título IgG 1/640). La serología a VIH, negativa. La PCR para leishmania resulta positiva en médula ósea y sangre periférica. La PCR para leishmania en orina y aglutinación con látex resultan negativas.

En los tres casos descritos, se inicia tratamiento de corta duración con anfotericina B liposomal (ABL), administrando 3 mg/kg/día IV durante 5 días, repitiendo esta misma dosis el 10º día, dosis total de 18 mg/kg.

A continuación describimos la evolución y los datos analíticos más relevantes de los tres casos, al 21 día de inicio de tratamiento (tabla IV).

DISCUSIÓN

En el **caso 1** se plantea el diagnóstico diferencial entre SHF secundario, reactivo y linfocitosis hemofagocítica familiar (LHF)^{5,6} (tabla V).

Se requieren todos los criterios para el diagnóstico de SHF. Puede no encontrarse hemofagocitosis en el momento de la presentación.

Aunque el valor muy elevado de ferritina no se considera dentro de los criterios diagnósticos, algunos autores sugieren que una ferritina > 10.000 ng/ml es criterio diagnóstico de SHF³.

Para el diagnóstico de LHF, se requiere, además, una historia familiar de un caso previo, aunque puede no haberlo. La consanguinidad es sugerente. La afectación del sistema nervioso es más característica de LHF^{7,8}.

En nuestro paciente está presente la consanguinidad, pero no la historia familiar de un caso previo. En médula ósea, tras un examen minucioso y prolongado por hematólogo con experiencia previa de SHF secundario a leishmaniasis, se visualizan amastigotes, llegando al diagnóstico definitivo^{9,10}. PCR para leishmania en MO, positivo.

Como conclusión, comentar que ante un paciente con esplenomegalia y pancitopenia hay que pensar en leishmaniasis, sin olvidar síndrome hemofagocítico.

Tabla IV Evolución clínica, analítica y microbiológica de los 3 casos clínicos

	CASO 1		CASO 2		CASO 3	
Evolución clínica	- Favorable - Cede fiebre tras 48 horas de inicio de tratamiento - ↓ hepatoesplenomegalia		- Favorable - Cede fiebre tras 48 horas de inicio de tratamiento - ↓ hepatoesplenomegalia - mejora lesión ulcerada de labio mayor izdo.		- Favorable - Cede fiebre tras 48 horas de inicio de tratamiento - ↓ esplenomegalia	
Evolución analítica	- Normalización de las tres series sanguíneas - ↑ fibrinógeno - ↓ ferritina ↓ triglicéridos		- Se normaliza anemia y trombopenia - ↓ triglicéridos		- Normalización de la anemia y trombopenia - Hiperuricemia al 5º día, que se normaliza previo a dosis de 10º día - ↓ triglicéridos	
Evolución microbiológica	<i>Día 1</i>	<i>Día 21</i>	<i>Día 1</i>	<i>Día 21</i>	<i>Día 1</i>	<i>Día 21</i>
Visualización de amastigotes MO	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo	
MO	PCR: positivo	PCR: negativo Cultivo: negativo	PCR: positivo	Cultivo: negativo	PCR: positivo	
SP	-	PCR: negativo	PCR: positivo	Cultivo: negativo	PCR: positivo	Pendiente
PCR en orina	-	Negativo	Negativo	Pendiente	Negativo	
Agglutinación con látex en orina	-	-	Positivo	Pendiente	Negativo	
Serología leishmania	1/80	1/320	1/40	1/320	1/640	
IFI título IgG:						

MO: médula ósea. SP: sangre periférica. PCR: reacción en cadena de polimerasa. En niños se considera serología leishmania positiva por IFI, cuando el título es $\geq 1/80$.

Tabla V Criterios clínicos, analíticos e histopatológicos establecidos en 1991 por el *Hemophagocytic LymphoHistiocytosis Study Group of the Histiocyte Society*

Criterios diagnósticos de SHF^{3,4}

Criterios clínicos

- Fiebre: duración ≥ 7 días, con picos $\geq 38,5^{\circ}$ C
- Esplenomegalia: ≥ 3 cm brc

Criterios de laboratorio

- Citopenia: de dos o más líneas celulares en sangre periférica, no causada por hipoplasia o displasia de médula ósea
- Hb ≤ 9 g/dl
- Plaquetas ≤ 100.000 /ml
- Neutrófilos ≤ 1.000 /ml. Hipertrigliceridemia (> 200 mg/dl) y/o hipofibrinogenemia ($< 1,5$ g/l)

Criterios histológicos

- Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos, sin hipoplasia o neoplasia

En el **caso 2** el diagnóstico es evidente, por la observación en el aspirado de médula ósea de abundantes amastigotes intra y extracelulares.

En el **caso 3** se inicia tratamiento con antibióticos de amplio espectro en espera de resultados de serología a leishmania, que dada la similitud con casos anteriormente presentados se configura desde el principio como la principal sospecha diagnóstica. La evolución del paciente es desfavorable con persistencia de fiebre alta y aumento de esplenomegalia, siendo la serología a leishmania positiva, por lo que se comienza tratamiento con anfotericina B liposomal, hecho a partir del cual la evolución clínica del paciente es favorable (tabla IV), obteniendo posteriormente los resultados de PCR para leishmania en médula ósea y sangre periférica positivos.

La incidencia de leishmaniasis en población inmunocompetente ha descendido paulatinamente a lo largo de los años 90 en España, debido a la interrupción del ciclo biológico natural en las zonas donde se han llevado a cabo las campañas de desinfección masivas y por la mejora de condiciones higiénico-sanitarias¹⁵. Sin embargo, en los últimos años ha aumentado la incidencia de leishmaniasis en nuestro medio, debido al incremento de la inmigración y a la presencia de un mayor número de pacientes inmunodeprimidos, VIH principalmente.

En cuanto al tratamiento de leishmaniasis, podemos hablar de un pasado representado por los antimoniales pentavalentes con los inconvenientes de su alta tasa de resistencias, toxicidad y larga duración de tratamiento; un presente representado por la anfotericina B liposomal, cuyos principales inconvenientes son su elevado costo y su vía de administración (parenteral), a pesar de lo cual constituye el mayor avance para el

tratamiento de leishmaniasis visceral¹ y un futuro esperanzador para los países subdesarrollados representado por miltefosina¹², siendo su ventaja más importante la administración vía oral, pero con el inconveniente que supone la teratogenicidad asociada.

Se han presentado diversas comunicaciones que aportan resultados satisfactorios utilizando pautas cortas de tratamiento con ABL¹¹. También se han realizado ensayos en India, utilizando una sola dosis de anfotericina B liposomal, mostrando alta efectividad^{13,14}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet* 1999;354:1191-1199.
2. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Engel J, Sindermann H, Fischer C, et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med* 2002;347:1739-1746.
3. Soult Rubio JA, García Bernabeu V, Sánchez Álvarez MJ, Muñoz Sáez M, López Castilla JD, Tovaruela Santos A. Síndrome de activación del macrófago: un reto diagnóstico. *An Esp Pediatr* 2002;56:165-167.
4. Sastre Urguellés A. Síndromes hemofagocíticos: pensar en ellos... porque existen. *An Esp Pediatr* 2002;56:95-98.
5. Astigarraga Aguirre I, Fernández-Teijeiro Álvarez A, García Pérez N, Piñán Francés M^a A, Navajas Gutiérrez A. Síndrome hemofagocítico en la infancia: a propósito de 4 casos. *An Esp Pediatr* 1998;49:289-293.
6. Astigarraga Aguirre I, Navajas Gutiérrez A, Fernández-Teijeiro Álvarez A, Latorre García J, Aldamiz-Echevarría Azuara L. Dificultades en el diagnóstico de la linfohistiocitosis hemofagocítica familiar. *An Esp Pediatr* 2002;56:168-170.
7. Rooms L, Fitzgerald N, McClain KL. Hemophagocytic lymphohistiocytosis masquerading as child abuse: presentation of three cases and review of central nervous system findings in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatrics* 2003;111:636-640.
8. Henter J-I, Nennesmo I. Neuropathological findings and neurological symptoms in 23 children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatrics* 1997;130:358-365.
9. Tunç B, Ayata A. Hemophagocytic syndrome: a rare life-threatening complication of visceral leishmaniasis in a young boy. *Pediatr Hematol Oncol* 2001;18: 531-536.
10. Marom D, Offer I, Tamary H, Jaffe CL, Garty BZ. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with visceral leishmaniasis. *Pediatr Hematol Oncol* 2001;18: 65-70.
11. Figueras Nadal M^a C, García de Miguel M^a J, Asensi Botet F, Velasco Bernardo R, Canals Baeza A, Ausín Aoiç I. Tratamiento de corta duración de la leishmaniasis visceral con anfotericina B liposómica en pacientes inmunocompetentes. *An Esp Pediatr* 2003;59:535-540.
12. Jha TK, Sundar S, Thakur CP, Bachmann P, Karbwang J, Fischer C, et al. Miltefosine, an oral agent, for the treatment of Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med* 1999;341:1795-1800.
13. Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S, Boelaert M, Croft SL, Desjeux P, et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis* 2002;2:494-501.
14. Pirisi A. Single-dose treatment shows effectiveness for Indian visceral leishmaniasis. *Lancet* 2000;356:1086.
15. Moral Gil L., Moya Benavent M. ¿Qué ha sido de la leishmaniasis? *An Esp Pediatr* 1998;49:5-10.