

Síndrome hemofagocítico secundario a leishmaniasis visceral

J.V. Sotoca Fernández, L. García Villaescusa, M. Lillo Lillo, O. García Mialdea, M.^aC. Carrascosa Romero y R. Tébar Gil

Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Albacete. Albacete. España.

El síndrome hemofagocítico es una enfermedad diagnosticada basándose en criterios clínicos y analíticos, relacionada con numerosas entidades infecciosas. De forma excepcional se ha descrito en pacientes infectados con el parásito *Leishmania*. La leishmaniasis visceral es una patología infrecuente en nuestro país, salvo en zonas concretas donde es endémica. Su diagnóstico en ocasiones es difícil y hay que recurrir a varios de los métodos actualmente disponibles. El tratamiento del síndrome hemofagocítico se fundamenta en pautas quimioterápicas protocolizadas, aunque puede representar una excepción cuando es secundario a la leishmaniasis visceral, ya que el tratamiento antiinfeccioso suele resolver las alteraciones por sí mismo. Dicha terapia ha evolucionado en los últimos tiempos al sustituir la anfotericina B liposomal a las pautas clásicas con antimoniales y logrando beneficios por sus menores efectos secundarios y por acortar el tiempo de tratamiento.

Palabras clave:

Síndrome hemofagocítico. Leishmaniasis visceral. Anfotericina B liposomal.

HEMOPHAGOCYTIC SYNDROME SECONDARY TO VISCERAL LEISHMANIASIS

Haemophagocytic syndrome is a disease diagnosed according to clinical and analytical criteria, related to many infectious diseases. It is exceptionally described in patients infected with *Leishmania*. Visceral leishmaniasis is an uncommon disease in our country except in some areas where it is endemic. Its diagnosis is sometimes difficult and the use of other methods currently available is needed. Haemophagocytic syndrome treatment is based on established chemotherapy protocols, but when it is secondary to Visceral Leishmaniasis, it may be an exception, since the abnormalities can be resolved by treatment of the infection itself. This treatment has improved recently as Liposomal Amphotericin B has replaced classic anti-

monials, being more beneficial due to less adverse effects and a shorter treatment time.

Key words:

Haemophagocytic syndrome. Visceral leishmaniasis. Liposomal amphotericin B.

INTRODUCCIÓN

El síndrome hemofagocítico (SHF) es una patología encuadrada actualmente dentro del grupo de las histiocitosis¹, entidades nosológicas producto de la mala regulación de las distintas células macrofágicas. En concreto, el SHF es consecuencia de la producción de un patrón de citocinas que resulta en el cúmulo descontrolado de linfocitos T e histiocitos activados².

Basándose en su origen, se ha clasificado en dos tipos: SHF primario o familiar relacionado con el gen de la perforina y SHF secundario o reactivo a diferentes enfermedades que parecen desencadenarlo, principalmente infecciosas y autoinmunes. No obstante, la distinción es complicada, pues un acontecimiento infeccioso es con frecuencia el desencadenante patogénico en un paciente con predisposición genética.

El diagnóstico se realiza a través de unos criterios que recogen hallazgos clínicos, analíticos, histológicos y moleculares, definidos en 1991 por el Study Group of the Histiocyte Society y modificados en 2004 (tabla 1)³. El tratamiento de las formas primarias se fundamenta en unos ciclos de quimioterapia protocolizados³. Debe ser de inicio precoz, dado el infausto pronóstico de la enfermedad sin la adecuada terapia. Sin embargo, es necesario establecer un estudio etiológico completo en busca de entidades cuyo tratamiento específico puede ser complementario al previo, tratándose de un SHF secundario, en general de mejor pronóstico.

Correspondencia: Dr. J.V. Sotoca Fernández.
Francisco Javier de Moya, 78 3.^º B. 02006 Albacete. España.
Correo electrónico: jvsotoca@sescam.jccm.es

Recibido en diciembre de 2007.
Aceptado para su publicación en abril de 2008.

La leishmaniasis visceral, kala-azar o fiebre negra es una enfermedad parasitaria, endémica en ciertas zonas geográficas como el área mediterránea, que se ha relacionado en ocasiones con el SHF⁵⁻¹⁵. Esta asociación ofrece unas particularidades importantes en el tratamiento de los pacientes, pues hace más complejo el diagnóstico de la parasitosis, comparte características clínico-patológicas y se ha establecido como una de las inusuales excepciones en las que la respuesta al tratamiento antiinfeccioso puede hacer innecesaria la quimioterapia.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Niña de 16 meses, sin antecedentes personales, familiares ni patológicos de interés, que presenta un cuadro febril de 1 mes de evolución, intermitente al inicio y de forma persistente los últimos 9 días. No asocia ninguna otra clínica infecciosa. En la exploración se objetiva aspecto de enfermedad, con marcada palidez mucocutánea y hepatoesplenomegalia homogéneas moderadas, sin otros hallazgos relevantes.

Las pruebas complementarias demostraron anemia (hemoglobina mínima 5,9 g/dl), trombocitopenia (plaquetas mínimas 66.000/ μ l) y leucocitopenia (neutrófilos mínimos 690/ μ l), con reticulocitos 0,89%. Proteína C reactiva elevada (160 mg/l). En el estudio bioquímico destacaban los siguientes valores: triglicéridos 479 mg/dl, ferritina 763 ng/ml y fibrinógeno 188 mg/dl. Ante la sospecha de SHF, se solicitaron actividad de células NK, CD25 soluble y estudio de la secuenciación de perforina y SAP/SH1D2, todos ellos con resultado dentro de la normalidad. Los cultivos estudiados (sangre, orina, líquido cefalorraquídeo [LCR]) son negativos. La ecografía abdominal mostró hepatoesplenomegalia homogénea sin otras alteraciones. Se estudiaron diversas serologías y sólo fue positiva la de *Leishmania*, en título 1/640. Se realizó biopsia de médula ósea en la que se observó el 10% de células monohistiocitarias sin apreciarse hemofagocitosis ni parásitos. La muestra de médula ósea remitida para reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de leishmania fue positiva y negativo el mielocultivo específico.

Tras el diagnóstico de leishmaniasis visceral se pautó tratamiento con anfotericina B liposomal (3 mg/kg por vía intravenosa durante 5 días seguidos, además del día 14 y 21, dosis total de 21 mg/kg) con una respuesta clínica y analítica temprana y completa. En el seguimiento de la paciente no han surgido incidencias.

DISCUSIÓN

El SHF es una causa poco frecuente de fiebre prolongada, pero que hay que tener en cuenta si los pacientes presentan otras manifestaciones clínicas características, como el aspecto de enfermedad, visceromegalias abdominales, adenopatías, erupción cutánea, citopenias, hipertransaminasemia, hipoalbuminemia, etc. Se presenta una paciente de 16 meses que tras 9 días consecutivos de fiebre cum-

TABLA 1. Criterios diagnósticos SHF. HLH-2004

<p>El diagnóstico puede ser establecido si se cumple una de las siguientes condiciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico molecular consistente con SHF 2. Cumplir al menos cinco de los siguientes ocho criterios: <ol style="list-style-type: none"> A. Criterios diagnóstico iniciales: <ol style="list-style-type: none"> a) Criterios clínicos <ul style="list-style-type: none"> Fiebre Esplenomegalia b) Criterios analíticos <ul style="list-style-type: none"> Citopenias ≥ 2 líneas hematológicas periféricas: <ul style="list-style-type: none"> Hemoglobina < 90 g/l (en neonatos < 100 g/l) Plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ Neutrófilos $< 1.0 \times 10^9/l$ Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia: <ul style="list-style-type: none"> Triglicéridos ≥ 3.0 mmol/l o ≥ 265 mg/dl Fibrinógeno $\leq 1,5$ g/l c) Criterios histopatológicos <ul style="list-style-type: none"> Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglio linfático, sin evidencia de malignidad B. Nuevos criterios diagnósticos: <ul style="list-style-type: none"> Actividad de las células NK disminuida o ausente Ferritina ≥ 500 μg/l CD25 soluble (receptor soluble IL-2) ≥ 2.400 U/ml

IL-2: interleucina-2; NK: *natural killer*; SHF: síndrome hemofagocítico.

plía los criterios que permitieron diagnosticarla de SHF (fiebre, esplenomegalia, pancitopenia, hipertrigliceridemia e hiperferritinemia). El estudio de médula ósea reveló un aumento de las células monohistiocitarias, sin evidenciarse una clara hemofagocitosis, hallazgo frecuente en las fases iniciales de la enfermedad⁴.

En estos enfermos es preciso plantear un estudio etiológico y terapéutico temprano e intensivo. En la paciente presentada se descartaron los procesos malignos e infecciosos relacionados y se halló como único resultado positivo la serología para *Leishmania*.

El SHF ha sido relacionado de forma excepcional como complicación de la leishmaniasis visceral⁵⁻¹⁵, principalmente en aquellas zonas donde dicha parasitosis es endémica. La etiopatogenia de esta asociación parece deberse a la intensa activación que reciben los monocitos y macrófagos por parte de las citocinas producidas por los linfocitos T en respuesta a la infección⁷. Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad infecciosa poseen solapamientos con el SHF (fiebre, visceromegalias, pancitopenia), lo cual dificulta y retrasa con frecuencia el diagnóstico. Sin embargo, hay otras causas no explicadas todavía por las que los estudios diagnósticos habitualmente empleados en la leishmaniasis visceral ofrecen resultados falsamente negativos en los pacientes con SHF⁶. El caso comentado presentó negatividad tanto en el estudio histológico como en los cultivos, permitiendo el diagnóstico de confirmación gracias a la PCR realizada en material de médula ósea, técnica que recientemente ha demostrado ser muy sensible¹⁶.

Encontrar un determinante infeccioso en un paciente diagnosticado de SHF no debe obviar el estudio genético en busca de una predisposición que ensombrece el pronóstico e indica un tratamiento más intenso, actualmente en forma de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Una edad inferior a los 2 años y la presencia de antecedentes familiares incrementa la probabilidad de un resultado positivo.

En el SHF primario y en los casos secundarios más frecuentes, como son los asociados al virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus B₁₉, virus herpes y virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el tratamiento indicado es el establecido en el protocolo HLH-2004³, basado en un ciclo de quimioterapia inicial y un mantenimiento, empleando fármacos como corticoides, etopósido, ciclosporina y metotrexato. La paciente presentada iba a ser incluida en dicho protocolo terapéutico cuando se recibió el resultado de la serología positiva para *Leishmania*, causa aceptada como posible excepción a la quimioterapia. En los casos comunicados en la literatura médica, la respuesta clínica y el pronóstico de los pacientes tratados exclusivamente con antiinfecciosos ha sido satisfactoria. Sin embargo, se ha comunicado la conveniencia de utilizar un ciclo de corticoides en los pacientes cuyas manifestaciones clínicas preponderantes sean las debidas a la reacción hemofagocítica⁶.

En la actualidad, el tratamiento considerado de elección para la leishmaniasis visceral, al menos en los países desarrollados, es la anfotericina B liposomal (20-30 mg/kg dosis total acumulada usando diferentes pautas posológicas)¹⁷. Este fármaco alcanza altas concentraciones tanto en el interior de los macrófagos como en órganos diana importantes para la erradicación del parásito, como el bazo y el hígado. Además, la pauta terapéutica y los efectos secundarios ofrecen perfiles ventajosos en comparación con los clásicos fármacos antimoniales, sin encontrar tasas de respuesta menores. Sin embargo, su alto coste obliga a buscar alternativas en aquellas zonas donde precisamente la incidencia de la enfermedad es mayor, por lo que se investiga en fármacos eficaces por vía oral.

La paciente presentada mostró una respuesta clínica evidente poco tiempo después del inicio del tratamiento, sin toxicidad derivada de él, con la total normalización de las alteraciones físicas y analíticas durante el seguimiento. Esto, unido a la negatividad de los estudios genéticos, hace consistente el diagnóstico de síndrome hemofagocítico secundario a leishmaniasis visceral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Favara BE, Feller AC, Pauli M. Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO committee on histiocytic/reticulum cell proliferation. The Reclassification Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol.* 1997;29:157-66.
2. Osugi Y, Hara J, Tagawa S. Cytokine production regulating Th₁ and Th₂ cytokines in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood.* 1997;89:4100.
3. Henter JL. Treatment Protocol of the Second International HLH Study 2004. Histiocyte Society. 2004.
4. Henter JL, Arico M, Elinder G, Imashuku S, Janka G. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1998;12:417-33.
5. Matzner Y, Behar A, Beerli E. Systemic leishmaniasis mimicking malignant histiocytosis. *Cancer.* 1979;43:398-402.
6. Gagnaire MH, Galabrun C, Stephan JL. Hemophagocytic syndrome: A misleading complication of visceral leishmaniasis in children: A serie of 12 cases. *Pediatrics.* 2000;18:65-70.
7. Graner C, Elinder G, Öst A. Kala azar in a one-year-old Swedish child: Diagnostic difficulties because of active hemophagocytosis. *Acta Pediatr.* 1993;82:704-6.
8. Nadrid A, Pousse H, Laradi-Chebil S, Khelif A, Bejaoui M, Besbes A, et al. Difficult diagnosis in cases complicated by hemophagocytosis. *Arch Pediatr.* 1996;3:881-3.
9. Thabet F, Tabarki B, Fehem R, Yacoub M, Selmi H, Essoussi AS. Syndrome of inappropriate macrophage activation associated with infantile VL. *Tunis Med.* 1999;77:648-50.
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. Tunc B, Ayata A. Hemophagocytic syndrome: A rare life-threatening complication of visceral leishmaniasis in a young boy. *Pediatr Hematol Oncol.* 2001;18:531-6.
12. Kocak N, Eren M, Yuce A, Gumruk F. Hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis. *Indian J Pediatr.* 2004;41:605-607.
13. Özyürek E, Özçay F, Yilmaz B, Özbek N. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis associated with visceral leishmaniasis: A case report. *Pediatr Hematol Oncol.* 2005;22:409-14.
14. Agarwal S, Narayan S, Sharma S, Kahkashan E, Patwari AK. Hemophagocytic syndrome associated with visceral leishmaniasis. *Indian J Pediatr.* 2006;73:445-6.
15. Kharazmi A, Kemp K, Ismail A. T-cell response in human leishmaniasis. *Immunol Lett.* 1999;65:105-8.
16. Cruz I, Chicharro C, Nieto J, Bailo B, Cañabate C, Figueras MC, et al. Comparison of new diagnostic tools for management of pediatric mediterranean visceral leishmaniasis. *J Clin Microbiol.* 2006;44:2343-7.
17. Di Martino L, Davidson RN, Giacchino R, Scotti S, Raimondi F, Castagnola E, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in children with liposomal amphotericin B. *J Pediatr.* 1997;131:271-7.