

## **Leishmaniasis visceral y linfocitosis hemofagocítica en paciente esplenectomizada**

Andrea Afonso-Díaz<sup>1</sup>, María Teresa Busnego-Barreto<sup>2</sup>, César Díaz-Camacho<sup>1</sup>, Guillermo Castro-Gainett<sup>1</sup> y Ana Castellano-Higuera<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, <sup>2</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

Recibido: 30/08/2022

Aceptado: 21/10/2022

En línea: 31/12/2022

**Citar como:** Afonso-Díaz A, Busnego-Barreto MT, Díaz-Camacho C, Castro-Gainett G, Castellano-Higuera A. *Leishmaniasis visceral y linfocitosis hemofagocítica en paciente esplenectomizada*. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (diciembre); 7(3): 32-34. doi: 10.32818/reccmi.a7n3a10.

**Cite this as:** Afonso-Díaz A, Busnego-Barreto MT, Díaz-Camacho C, Castro-Gainett G, Castellano-Higuera A. *Visceral leishmaniasis and hemophagocytic lymphohistiocytosis in a splenectomized patient*. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2022 (December); 7(3): 32-34. doi: 10.32818/reccmi.a7n3a10.

**Autor para correspondencia:** Andrea Afonso-Díaz. [aafonsod@gmail.com](mailto:aafonsod@gmail.com)

### Palabras clave

- *Leishmania*
- Linfocitosis hemofagocítica
- Pancitopenia
- Hiperferritinemia
- Hiperglobulinemia

### Resumen

La *leishmaniasis* es una enfermedad compleja causada por al menos 20 especies diferentes de protozoos parásitos intracelulares del género *Leishmania* que origina una variedad de síndromes con tres formas clínicas: cutánea, mucosa y visceral. El protozoo se localiza preferentemente en el sistema mononuclear fagocítico y la enfermedad visceral se caracteriza por un cuadro febril crónico con esplenomegalia progresiva e hipergammaglobulinemia. Presentamos el caso de una paciente de 76 años, esplenectomizada desde hace más de 20 años por un antecedente de púrpura trombocitopénica inmune, con un cuadro de fiebre prolongada a estudio con hallazgos analíticos de hiperferritinemia y pancitopenia con sospecha de linfocitosis hemofagocítica. Se obtiene el diagnóstico de confirmación mediante aspirado de médula ósea y, tras iniciar tratamiento con anfotericina B, se produce la resolución completa del cuadro.

### Keywords

- *Leishmania*
- *Lymphohistiocytosis hemophagocytic*
- *Pancytopenia*
- *Hyperferritinemia*
- *Hyperglobulinemia*

### Abstract

*Leishmaniasis is a complex disease caused by at least 20 different species of intracellular parasitic protozoa of the genus Leishmania that causes a variety of syndromes with three clinical forms: cutaneous, mucosal, and visceral. The protozoan preferentially localizes in the mononuclear phagocytic system, and the visceral disease is characterized by a chronic febrile illness with progressive splenomegaly, and hypergammaglobulinemia. We present the case of a 76-year-old female patient, splenectomized more than 20 years ago due to a history of immune thrombocytopenic purpura, admitted to the Internal Medicine Service due to prolonged fever with laboratory findings of hyperferritinemia, and pancytopenia with suspected of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Confirmation diagnosis is obtained by bone marrow aspiration, and after starting treatment with amphotericin B, complete resolution of the condition occurs.*

### Puntos destacados

- La asociación de linfocitosis hemofagocítica secundaria a *leishmaniasis* visceral es de difícil diagnóstico dado el solapamiento de las manifestaciones clínicas de ambas entidades.
- El aspirado de médula ósea permite un diagnóstico etiológico precoz de linfocitosis hemofagocítica y, en este caso, la instauración de tratamiento específico anti-*leishmania* que llevo a la resolución del cuadro asociado a la *leishmaniasis* visceral.

La *leishmania* visceral (LV) es producida principalmente por la *Leishmania donovani* y *Leishmania infantum*<sup>1</sup>. Después de la multiplicación del parásito en la piel el protozoo invade y se replica dentro de los macrófagos del huésped, evadiendo la respuesta del sistema inmune innata y celular, alcanzando órganos y tejidos hematopoyéticos. Allí los parásitos se multiplican, infectan macrófagos locales, y alteran así la funcionalidad de dichos órganos y tejidos lo que genera la lesión sistémica y ocasiona el crecimiento de órganos ricos en células del sistema fagocítico mononuclear, caracterizado por hepatomegalia y/o esplenomegalia.

La LV es una zoonosis endémica en la mayor parte del territorio español (exceptuando las Islas Canarias), causada en nuestro entorno por la especie *Leishmania infantum* que tiene como principal reservorio el perro y como vector los mosquitos del género *Phlebotomus*<sup>2</sup>.

El diagnóstico de certeza se obtiene mediante el cultivo de los microorganismos obtenidos del material de la biopsia o aspirado, o por la presencia al mi-

### Introducción

La *leishmaniasis* es una compleja enfermedad ocasionada por protozoos intracelulares del género *Leishmania* que originan una variedad de síndromes con tres formas clínicas: cutánea, mucosa y visceral.

croscopio de amastigotes (forma intracelular del protozoo en multiplicación, visualizada en forma de inclusiones citoplasmáticas de morfología esférica) en la médula ósea, bazo, hígado, ganglios linfáticos o sangre periférica. También puede hacerse por medio de la serología o por la reacción en cadena de la polimerasa<sup>1</sup>.

Aunque muchas infecciones son asintomáticas, la manifestación clínica más importante de la LV es el síndrome conocido como Kala-azar (fiebre negra). El período de incubación usualmente es de 2 a 6 meses, pero puede abarcar desde pocas semanas a algunos años. Los síntomas pueden ser subagudos: astenia, fiebre, pérdida de peso y esplenomegalia (con o sin hepatomegalia) en un período de semanas a meses, o puede presentarse como un cuadro febril agudo rápidamente progresivo. Los pacientes pueden tener molestias abdominales debidas a la esplenomegalia<sup>3</sup>.

Puede asociar anemia severa multifactorial por supresión medular, hemólisis y secuestro esplénico. El Kala-azar avanzado asocia caquexia, hipoalbuminemia y edema. La trombopenia y alteración en la función hepática puede generar complicaciones hemorrágicas.

La LV es letal sin tratamiento, e incluso con este, la mortalidad es alrededor del 10%. Por otra parte, puede asociarse a la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH), que supone una alteración inmune caracterizada por la hiperactivación de linfocitos T y el sistema monocito-macrófago ante un desencadenante. Su incidencia es desconocida y, aunque relativamente infrecuente, dada su gravedad, ante cuadros clínicos compatibles, siempre se debe tener en cuenta para realizar un diagnóstico precoz. Aunque es una complicación poco frecuente de la LV, su incidencia puede ser mayor en la LV endémica<sup>4,5</sup>.

## Caso clínico

### Antecedentes y enfermedad actual

Mujer de 76 años natural de Florencia (Italia) que traslada su residencia a Tenerife en noviembre de 2021. Sin alergias conocidas, fumadora.

Antecedente de trombopenia inmune diagnosticada en 1970. Frecuentes recaídas hasta 1995 tratadas con corticoides e inmunoglobulinas humanas inespecíficas endovenosas (IGIV) en dosis de 400 mg/kg/día, desde entonces sin tratamiento. Como complicación presenta trombosis esplénica que deriva en esplenectomía en 1996. Como antecedentes presenta hipertensión arterial en tratamiento con calcioantagonistas. No refiere haber recibido vacunas tras la esplenectomía para *Pneumococo* y *Haemophilus*. Sin otros antecedentes médicos o epidemiológicos de interés.

Ingresa en enero 2022 en Servicio de Hematología por trombopenia, sospechándose recaída de trombopenia inmune (plaquetas:  $3 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) con clínica de bullas hemorrágicas en mucosa oral, epistaxis y hematuria, tratada con dexametasona 40 mg por 4 días e IGIV a dosis de 1 gr/kg/día por 2 días alcanzando respuesta completa, que pierde en 4 semanas precisando reinicio de pauta de corticoides.

Tras el alta de Hematología comienza con picos febriles en domicilio y astenia progresiva que va en aumento, y sin otros síntomas asociados. En las 72 horas previas al ingreso presenta síncope con incapacidad para incorporarse debido a debilidad extrema, motivo por el ingresa en Medicina Interna en marzo de 2022.

### Exploración física y pruebas complementarias

A su llegada destaca taquicardia, sudoración y confusión. No se detecta dolor, masas ni visceromegalias en la palpación abdominal. Analíticamente destaca trombopenia moderada ( $99 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) con anemia (Hb: 10 g/dL) y neutrope-

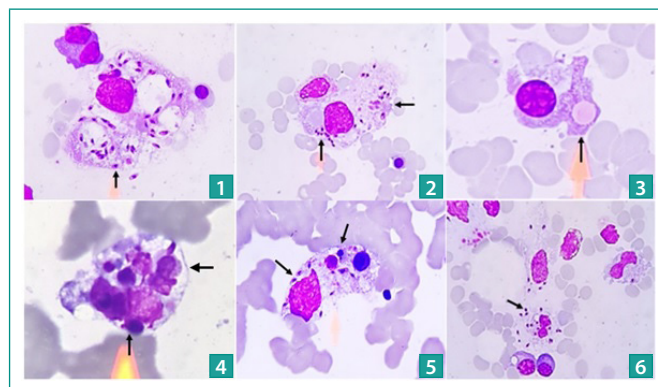
nia leve ( $1,47 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), hipertransaminasemia con aumento llamativo de LDH 2407 U/L, CK 2594 U/L, ferritina: 27.330 ng/mL y procalcitonina: 0,56 ng/mL. En la ecografía de abdomen inicial no se observan focos infecciosos visibles y se confirma ausencia de bazo.

Ante la sospecha de proceso infeccioso grave sin foco, en paciente con corticoterapia crónica se inicia antibioterapia empírica con doxiciclina y meropenem, con empeoramiento clínico-analítico en las primeras 48 horas a expensas de empeoramiento analítico con hemoglobina de 8,7 g/dL, linfopenia de  $830/\text{mm}^3$ , trombopenia de  $54 \times 10^3/\mu\text{L}$ ; así como ferritina  $>80.000$  ng/mL. Asimismo, astenia invalidante, estupor y fiebre persistentemente elevada de 38-39 °C con escasa respuesta a antitérmicos.

Se realiza nueva ecografía de abdomen donde se describe bazo de 84 mm de longitud, sin otros hallazgos relevantes y se solicita aspirado de médula ósea ante la posibilidad de linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH): fiebre, pancitopenia, crecimiento del bazo accesorio, hiperferritinemia, hipofibrinogenemia (80 mg/dL).

Se inicia estudio hematológico con frotis de sangre periférica donde destaca pancitopenia, síndrome leucoeritroblástico; neutrófilos con desviación izquierda, granulación tóxica y vacuolización, trombopenia con anisotrombia y frecuentes plaquetas gigantes y presencia de cuerpos de Howell-Jolly.

En aspirado de médula ósea se observa una médula moderadamente hipocelular y polimorfa con disminución global de las tres series hematopoyéticas, destacando un aumento del sistema mononuclear fagocítico con muy frecuentes inclusiones compatibles con *Leishmania*, así como hemofagocitosis ocasional (figura 1).



**Figura 1.** Macrófago con inclusiones intracitoplasmáticas compatibles con amastigotes de *Leishmania* (1 y 2). Macrófago con fenómenos de hemofagocitosis (3 y 4). Macrófago con inclusiones intracitoplasmáticas compatibles con *Leishmania* (flecha izquierda) y fenómenos de hemofagocitosis (flecha derecha) (5). Amastigotes de *Leishmania* extracelular (6).

### Evolución

Tras hallazgos compatibles con LV y LHH en aspirado de médula ósea se inicia anfotericina B liposomal según pauta de 4 mg/kg/día durante 5 días como tratamiento principal de la causa del LHH, sin requerir esquema de dexametasona a altas dosis ni quimioterapia para control de la LHH. No obstante, recibe corticoides a dosis de estrés (hidrocortisona 200 mg cada 12 horas) por tratamiento crónico previo con prednisona.

Tras el alta hospitalaria, se administra una dosis semanal de anfotericina B liposomal durante 5 semanas (pauta modificada por estado de inmunosupresión) con buena tolerancia y evolución clínico-analítica y con obtención de serología y PCR positiva para *Leishmania infantum*.

En su seguimiento en consultas externas presenta normalización de hemograma con plaquetas en torno a  $30 \times 10^3/\mu\text{L}$  así como completa recuperación clínica.

## Diagnóstico

*Leishmaniasis* visceral por *Leishmania infantum* y linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria.

## Discusión

En este caso, el enfoque diagnóstico puede estar enmascarado inicialmente por el antecedente de PTI que justificaba la trombopenia. El tratamiento con corticoides pudo alterar la respuesta clínica e inflamatoria inicial, así como propiciar la agresividad del cuadro y el antecedente de esplenectomía impide objetivar en primera instancia la esplenomegalia cuya presencia y síntomas derivados son llamativos en la enfermedad. En nuestro caso solo pudo observarse un esplenúnculo en la ecografía control, cuando la enfermedad estaba avanzada.

El diagnóstico de LHH, especialmente secundario a *leishmaniasis* visceral puede ser complejo y se basa en los criterios de la Histiocyte Society revisados en 2004 (tabla 1)<sup>2,6</sup>. En nuestro caso la paciente cumplía 6 criterios incluyendo la presencia de hemofagocitosis en médula ósea.

Criterios clínicos y de laboratorio (deben cumplirse 5 de 8)	
1.	Fiebre $\geq 38,5$ °C
2.	Esplenomegalia
3.	Criterios de laboratorio: <ul style="list-style-type: none"><li>• Citopenias (afectando a dos o más líneas en sangre periférica): hemoglobina <math>&lt;90</math> g/L, plaquetas <math>&lt;100.000</math> <math>\text{mm}^3</math>; neutrófilos <math>&lt;1000/\text{mm}^3</math></li><li>• Hipertrigliceridemia (triglicéridos en ayunas <math>\geq 3</math> mmol/L) y/o hipofibrinogenemia (fibrinógeno <math>&lt;1,5</math> g/L)</li><li>• Ferritina <math>&gt;500</math> <math>\mu\text{g/L}</math></li><li>• sCD25 <math>\geq 2400</math> U/mL</li><li>• Descenso o ausencia de actividad citotóxica NK</li></ul>
4.	Criterio histopatológico. Hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios linfáticos

**Tabla 1.** Criterios clínicos diagnósticos de la linfohistiocitosis hemofagocítica (protocolo HLH 2004)<sup>6</sup>.

Un diagnóstico temprano es determinante en la evolución, un 60-70% de los pacientes con LHH secundario a LV responden a tratamiento anti-leishmania

exclusivamente, no obstante, un diagnóstico tardío puede aumentar la necesidad de añadir otros tratamientos inmunosupresores<sup>7,8</sup>.

## Conclusión

La *leishmaniasis* visceral es una entidad poco frecuente pero que se ha de sospechar ante todo paciente con síndrome febril prolongado y esplenomegalia. La asociación de LHH secundaria es aún más infrecuente y de difícil diagnóstico dado el solapamiento de las manifestaciones clínicas de ambas entidades.

## Bibliografía

1. Nicolas G, Koury E, Osman D, Saliba C, Nehme L, Mitri S et al. Leishmania in a Patient with Small Lymphocytic Lymphoma/Chronic Lymphocytic Leukemia. *Am J Case Rep.* 2018; 19: 512-516. doi: <https://doi.org/10.12659/AJCR.907584>.
2. García Pérez J, Recio Iglesias J, Olivé Gadea M. Visceral leishmania-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis. Linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria a leishmaniasis visceral. *Med Clin (Barc).* 2018; 151(5): e25-e26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.03.007>.
3. Jeronimo SMB, de Queiroz Sousa A, Pearson RD. Leishmaniasis. In: Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 3rd ed, Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (Eds), Saunders Elsevier, Philadelphia 2011. p.696.
4. Diamantidis MD, Palioura A, Ioannou M, Tsangalas E, Karakousis K Sr. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis as a Manifestation of Underlying Visceral Leishmaniasis. *Cureus.* 2020; 12(12): e11911. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.11911>.
5. Daher EF, Lima LL, Vieira AP, Nascimento LS, Soares DS, Abreu KL et al. Hemophagocytic Syndrome in Children with Visceral Leishmaniasis. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34(12): 1311-4. doi: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000916>.
6. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Study Group. Treatment Protocol of the Second International HLH Study 2004. Histiocyte Society. January 2004. Accesible en: <https://www.skion.nl/workspace/uploads/HLH-2004-protocol1.pdf> (último acceso oct. 2022).
7. Rajagopala S, Dutta U, Chandra KS, Bhatia P, Varma N, Kochhar R. Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic lymphohistiocytosis—case report and systematic review. *J Infect.* 2008; 56(5): 381-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2008.02.013>.
8. Alkhalidy HY, Badri R, Eldeen Bakheet OS. Visceral leishmaniasis with hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). *IDCases.* 2020; 21: e00804. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00804>.