

Leishmaniasis visceral, reporte de cuatro casos y revisión de la bibliografía

Víctor Cruz-Hernández,¹ Samuel León-Tapia,¹ Miguel Ángel Cruz-Reyes,¹ Rosa Sosa-López,² Ángeles Arango-Díaz,² Edith González-Sánchez²

RESUMEN

La manifestación clínica de la leishmaniasis visceral americana es con: fiebre, adenomegalias, esplenomegalia y, en ocasiones, anemia, leucopenia y trombocitopenia, por la afectación a la médula ósea como parte del sistema fagocítico mononuclear. El estudio de la médula ósea es un recurso más para el diagnóstico rápido, fácil y económico de esta afección. Además, es útil para establecer el diagnóstico diferencial, que incluye a las enfermedades linfoproliferativas y mieloproliferativas. Se reportan tres casos de leishmaniasis visceral americana de nuestro hospital, uno de ellos tratado con anfotericina B, con buena respuesta porque se curó.

Palabras clave: leishmaniasis visceral, médula ósea, anfotericina.

ABSTRACT

American visceral leishmaniasis clinically manifested by fever, lymphadenopathy, splenomegaly, and sometimes may have anemia, leukopenia and thrombocytopenia, because bone marrow may be involvement as part of the mononuclear phagocytic system. The study of bone marrow is a resource for a rapid, easy and affordable diagnostic of this entity. It also serves to make a differential diagnosis including myeloproliferative and lymphoproliferative diseases. We present three cases of LVA in our hospital; one of them was treated with amphotericin B responded well to healing.

Key words: Visceral leishmaniasis, bone marrow, amphotericin.

La leishmania la describieron Leishman y Donovan en 1903, al aislar el parásito del bazo de las personas afectadas. En la actualidad se conoce como *Leishmania donovani*. La leishmania es un protozoo intracelular que origina una variedad de síndromes con tres formas clínicas: cutánea, mucosa y visceral. La leishmaniasis visceral, conocida también como kala azar, se caracteriza por: fiebre, hepato-esplenomegalia severa, linfadenopatía, caquexia progresiva y complicación hematológica con anemia, leucopenia, trombocitopenia

o pancitopenia, puede acompañarse de hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia, si no se trata tiene una mortalidad elevada.

La patogenia de esta enfermedad se inicia con la picadura del flebótomo, que inocula la piel del sujeto afectado con el promastigote (parásito flagelado), transcurre un periodo de incubación que va de diez días a dos años. El promastigote es fagocitado por el macrófago, que queda englobado en una vacuola parasitófaga que se une a lisosomas que contienen enzimas proteolíticas que pueden matar o digerir al parásito. Si el parásito resiste a la inmunidad innata, se diferencia convirtiéndose en amastigote y se multiplica en el macrófago, éste muere y libera amastigotes, que son fagocitados por otros macrófagos. En la destrucción del parásito interviene todo el sistema inmunológico, principalmente de tipo celular. Los linfocitos T, NK, las células, el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral participan activamente. Para que la leishmaniasis visceral se inicie, el huésped debe estar inmunodeprimido, como sucede en los pacientes con VIH-SIDA o los desnutridos, sobre todo en las zonas endémicas.^{1,2,3}

El diagnóstico de leishmaniasis visceral se realiza por cultivo de los microorganismos obtenidos del material de la biopsia o aspirado, o por la existencia de amastigotes in-

¹ Hematólogo e internista.

² Laboratorio de Hematología. Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso, Secretaría de Salud. Oaxaca, Oax.

Correspondencia: Dr. Víctor Cruz Hernández. División de Medicina Interna y Hematología, Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso. Calzada Porfirio Díaz 400, Oaxaca 68040 Oax. Correo electrónico: adulvictor@yahoo.com.mx
Recibido: 16 de noviembre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: Cruz-Hernández V, León-Tapia S, Cruz-Reyes MA, Sosa-López R, Arango-Díaz A, González-Sánchez E. Leishmaniasis visceral, reporte de cuatro casos y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2013;29:204-209.

tracelulares (cuerpos de Leishman-Donovan) 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 (PCR).⁴ El agente infeccioso más común de la leishmaniasis visceral es la *Leishmania donovani*, o *L. infantum*, *L. tropica*, *L. chagasi*.

Esta enfermedad se distribuye, sobre todo, en zonas rurales tropicales y subtropicales, en la India, Bangladesh, Pakistán, China, regiones meridionales de la ex-Unión Soviética, en el Oriente Medio, la cuenca del Mediterráneo, Sudán, Kenia, Etiopía y parte de la zona subsahariana de África y en toda América.

El primer caso de leishmaniasis visceral en México se describió en 1952, en Huitzuco, Guerrero; en Puebla en 1961, y en el decenio de 1980 se reportaron los primeros casos en Oaxaca y Morelos. El foco más importante en el país se localiza en el estado de Chiapas, según reportes de 1990. El Instituto Nacional de Referencia Epidemiológica (INDRE) tipificó por primera vez a *L. chagasi* como agente causal de leishmaniasis visceral en México. Entre 1952 y 2005 se reportaron 91 casos de leishmaniasis visceral, de los que 78 corresponden al estado de Chiapas, los restantes son casos aislados de otras regiones de nuestro país.

El tratamiento utilizado a partir de 1940 es con sales de antimonio pentavalente: estibogluconato de sodio y antimoniato de meglutamina; otros medicamentos de segunda línea son: anfotericina B y pentamidina, hoy estos son de primera línea.⁴⁻¹¹

Aquí se reportan cuatro casos de leishmaniasis visceral, diagnosticados y tratados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General Dr. Aurelio Valdivieso de la ciudad de Oaxaca, con el propósito de contribuir al conocimiento de esta enfermedad.

CASO 1

Paciente masculino de 22 años de edad, originario y residente de Santa Cruz Iturbide Itundujia, Tlaxiaco, Oaxaca (región de la Mixteca baja), de ocupación campesino, que convive con animales: gallinas, cabras, perros, gatos, caballos, ratas; además de exposición a cuevas, combe negativo. Un antecedente de importancia es que el día 9 de diciembre de 2006 tuvo un cuadro de tos productiva y expectoración purulenta, acompañado de fiebre y vesículas en los labios que evolucionaron a costras serohemáticas

y, posteriormente, a úlceras orales y dolor faríngeo. En marzo de 2007 se repitió el cuadro de infección de las vías respiratorias, acompañado de fiebre y diarrea con moco. En septiembre de 2007 reportó lesiones en la piel de las extremidades pélvicas, de tipo eritematoso y pruriginosas y se inició el crecimiento del perímetro abdominal y deterioro del estado general. En el mes de noviembre de 2007 fue enviado de su comunidad a la consulta de Hematología por sospecha de un probable síndrome linfoproliferativo.

Exploración física: palidez +++, caquético +++. Signos vitales: tensión arterial de 110/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 85 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 22 por minuto, temperatura de 38°C, peso: 45 kg. Los datos abdominales más relevantes fueron: hepatomegalia: 6-6-6 cm, esplenomegalia 20-20-25 cm sobre las líneas convencionales, no dolorosa a la palpación, peristalsis normal. Hemoglobina 6.5 g/dL, leucocitos: 650/mm³, plaquetas: 65,000/mm³, reticulocitos corregidos de 1%. La química sanguínea y las pruebas de funcionamiento hepático se reportaron normales; VIH negativo, electrocardiograma normal. En el aspirado de médula ósea se encontró hipocelularidad, histiocitos con parásitos fagocitados que corresponden a amastigotes de leishmania (Figura 1). La tomografía tóraco-abdominal reportó datos de hepatoesplenomegalia (Figura 2 y 3). Se trató con anfotericina B a la dosis de 1 mg al día, con dosis total acumulativa de 1 g. La evolución fue hacia la mejoría y curación.

CASO 2

Paciente femenina de tres años de edad, originaria de Tehuantepec, Oaxaca, con cuadro clínico de más de seis

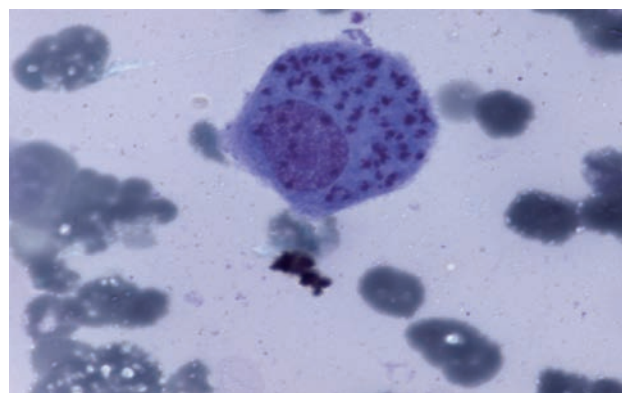


Figura 1. Histiocito con amastigotes de Leishmania.

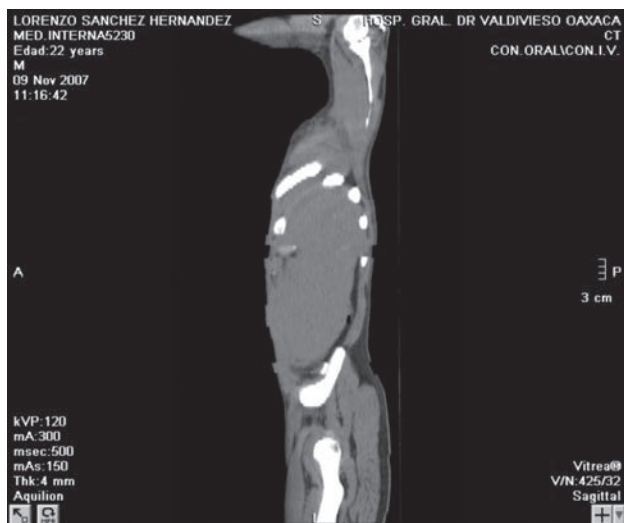


Figura 2. TAC de corte lateral, con gran esplenomegalia.



Figura 3. TAC de corte transversal con gran hepatoesplenomegalia.

meses de evolución. Ingresó al hospital en enero de 2008, con: fiebre, ictericia, palidez y hemorragia activa, hepatoesplenomegalia severas. La citometría hemática reportó datos de anemia y trombocitopenia severas y leucocitos normales. Por las manifestaciones clínicas y los resultados de los estudios de laboratorio se decidió realizarle un aspirado de médula ósea en el que se encontraron parásitos compatibles con leishmania; se integró el diagnóstico de leishmaniasis visceral. La paciente falleció a las 24 horas posteriores a su ingreso al hospital.

CASO 3

Paciente femenina de 69 años de edad, con antecedentes de lesiones cutáneas y enucleación del ojo izquierdo, un año antes de su cuadro por el que ingresó a nuestro hospital; se desconocen los diagnósticos histopatológicos. En octubre de 2009 ingresó al servicio de Medicina Interna por fiebre, pérdida de peso de 8 kg, hepatomegalia 3-3-3 cm y esplenomegalia moderada 8-6-4 cm, de tres meses de evolución. Los estudios de citometría hemática reportaron: anemia moderada, leucopenia leve y plaquetas normales. Debido al cuadro clínico y la afectación hematológica se realizó un estudio de médula ósea en el que se observaron parásitos de leishmania, con esto se integró el diagnóstico de leishmaniasis visceral. Se trató con anfotericina B a dosis de 1 mg/kg/peso/día, con dosis total acumulativa de 1.5 g. Ante la mejoría clínica, se decidió su alta del hospital.

CASO 4

Paciente de 16 años edad, originaria del Istmo de Tehuantepec, Oaxaca. Se hospitalizó en el servicio de Medicina Interna en febrero de 2011, con padecimiento seis meses de evolución con los datos clínicos siguientes: palidez de tegumentos, lesiones dermatológicas con ulceraciones en diversas partes del cuerpo (Figuras 4 y 5), principalmente en el dorso de la mano y el antebrazo de ambas extremidades (Figura 6). Cardiopulmonar normal. Abdomen con hepatomegalia: 1-1-1 cm y bazo: 6-4-4 cm en líneas convencionales (Figura 7). Se reportó hemoglobina de 9 g, leucocitos 3000, plaquetas 30,000. En la valoración hematológica se descartaron: enfermedad autoinmunitaria, mieloproliferativa y linfoproliferativa. El estudio de aspirado de médula ósea mostró histiocitos con inclusiones de parásitos en fase de amastigote; se estableció el diagnóstico de leishmaniasis visceral y se trató con anfotericina hasta completar la dosis total de 1 g. Se observó mejoría clínica de las lesiones dermatológicas, disminución del volumen del bazo a 1-1-1-cm y desaparición de la hepatomegalia; el estudio de citometría hemática se normalizó. La paciente se dio de alta del hospital a las seis semanas, por mejoría.

Comentario

En los cuatro casos los pacientes tuvieron visceromegalias acompañadas de anemia, leucopenia y trombocitopenia



Figura 4. Úlcera en el muslo izquierdo.



Figura 5. Úlceras en el tobillo derecho.



Figura 6. Úlcera interdigital en la mano derecha.

DISCUSIÓN

La leishmaniasis visceral americana es una enfermedad parasitaria con cuadro clínico caracterizado por: hepatomegalia, esplenomegalia, adenomegalias, mal estado general, caquexia y fiebre. En los estudios de citometría hemática hay: anemia, leucopenia o trombocitopenia, y suele simular una enfermedad linfoproliferativa. Por todo esto requiere valoración hematológica y estudio obligado de aspirado de médula ósea, de donde se puede obtenerse el diagnóstico con el hallazgo de los amastigotes, como en los casos aquí reportados. La leishmaniasis es causada por un protozoo intracelular del género *Leishmania*, que es endémica en regiones tropicales o subtropicales, en donde el reservorio principal son los roedores y caninos. El ser humano es el reservorio incidental. La leishmaniosis se transmite por la picadura del flebótomo hembra; el parásito se encuentra en la saliva del mosquito que lo inocula en la piel del hospedero al momento de su alimentación, al

que obligaron a realizar el estudio de aspirado de médula ósea y, como hallazgo: parásitos intracelulares.



Figura 7. Esplenomegalia.

regurgitarlo, en la forma de promastigote flagelado, ahí se une a receptores de macrófagos que, al ser fagocitados, se convierten en amastigote no flagelado. La reproducción es por fisión binaria y, tras la rotura de los macrófagos, son liberados y fagocitados por otros macrófagos. Se requieren, al menos, siete días para ser infectantes.^{1-3,12-15}

La leishmaniasis visceral tiene un periodo de incubación de 10 días a 24 meses, con una fase aguda o clásica. En la fase aguda hay fiebre, hepatoesplenomegalia con predominio de la esplenomegalia, y en la forma clásica hay visceromegalias gigantes acompañadas de citopenias graves, con un curso fatal si no se recibe tratamiento oportuno y específico.

En la leishmaniasis visceral se distinguen cuatro periodos de la enfermedad: 1) inicial: posterior a la aparición de un nódulo de coloración rosa, endurecido y cubierto por una escama en el sitio de la picadura del flebotomo; 2) periodo de incubación: caracterizado por el inicio insidioso, con astenia, adinamia, palidez de tegumentos, hiporexia y discreto

aumento del tamaño del bazo, que puede pasar inadvertido, acompañado de elevación de la temperatura corporal. 3) Periodo de estado: la fiebre se incrementa más, es de tipo irregular o remitente, con aumento rápido del tamaño del bazo en todas las direcciones, sobre todo hacia abajo y a la derecha. Se caracteriza por su consistencia dura a la palpación. El hígado puede verse discretamente afectado. 4) Periodo caquético: gran disminución de la masa muscular, con adelgazamiento de la pared abdominal, lo que hace más ostensible la esplenomegalia, con gran agotamiento físico.

En esta enfermedad siempre debe descartarse un proceso linfoproliferativo, leucemias o linfomas, y sospechar la leishmaniasis visceral en las zonas endémicas de México. Los grupos de alto riesgo son los niños menores de un año y los individuos mayores de 65 años. Los niños menores de 10 años, incluso 90% de los casos, pueden manifestar: fiebre, tos, vómito y diarrea, y debe hacerse diagnóstico diferencial con enfermedades infecciosas; pueden complicarse con hemofagocitosis. Los amastigotes de la leishmaniasis visceral deben diferenciarse del histoplasma porque el aspecto morfológico es parecido.^{4,10,16-19}

En los cuatro casos reportados había hepatoesplenomegalia, dos casos con pancitopenia y dos con bicitopenia que obligaron el estudio de la médula ósea. En ésta, las líneas celulares fueron normales pero con infiltración por parásitos intracelulares (Figura 1). Al paciente del primer caso se le dio seguimiento durante dos años después de la curación. En el del segundo caso no hubo oportunidad de tratamiento porque falleció. El tercer paciente terminó el tratamiento con anfotericina y no fue posible su seguimiento a partir del alta hospitalaria. El cuarto caso tuvo una evolución favorable hasta la fecha. El tratamiento suministrado fue, también, con anfotericina B a dosis total acumulativa de 1.5 g, sin complicaciones.

En la bibliografía médica no se encuentran reportes de leishmaniasis visceral ocurridos en el estado de Oaxaca, por eso se reportan estos cuatro casos. En Chiapas, zona endémica cercana a la región del Istmo de Tehuantepec, la leishmaniasis visceral es una posibilidad diagnóstica ante casos de hepatoesplenomegalia, fiebre y alteraciones de la citometría hemática que se registren en estas zonas. Un dato relevante es un caso de esta enfermedad en la región de la Mixteca Baja, que es una zona cálida y húmeda, en donde nunca se habían encontrado casos de leishmaniasis visceral.

CONCLUSION

Por las características clínicas de la leishmaniasis visceral, es importante considerarla cuando se establece el diagnóstico diferencial de las enfermedades linfoproliferativas. El aspirado de médula ósea es de gran utilidad porque pueden encontrarse los parásitos de la enfermedad, como sucedió en los cuatro casos aquí reportados.

PERSPECTIVAS

La aparición de enfermedades estrictamente tropicales en áreas geográficas donde prácticamente eran desconocidas, debe alertarnos a considerar su diagnóstico y pensar en ellas; esto quizá debido al cambio climático global que se está dando en nuestro planeta.

REFERENCIAS

1. Albrecht H. Redefining AIDS: Towards a modification of the current AIDS case definition. *Clin Infect Dis* 1997;24:64-74.
2. Kubar J, Marty P, Lelièvre A, et al. Visceral leishmaniasis in HIV-positive patients: primary infection, reactivation and latent infection. Impact of CD4+ T lymphocyte counts. *AIDS* 1998;12:2147-2153.
3. Gershkovich P, Wasan EK, Sivak O et al. Visceral leishmaniasis affects liver and spleen concentrations of amphotericin B following administration to mice. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:535-537.
4. Chappuis F, Sundar S, Hailu A, Ghalib H. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nature Reviews Microbiology*, 2007.
5. Córdova C, Albertos N, Andrade F, Canto S. Leishmaniasis: estudio preliminar en una localidad de la zona endémica del estado de Tabasco. *Salud Pública Mex* 1993;35:345-350.
6. Ingeborg B, Carrada-Figueroa G, Gudiño-Zayas G, González C, Berzunza-Cruz M, Rivas-Sánchez B. Análisis de leishmaniasis en México, consulta de expertos. *OPS/OMS*, 2005;227-233.
7. Hernández-Flores JJ, Juan-Aguirre J, Zamora-Chávez A. Leishmaniasis visceral tratada con anfotericina B. *Bol Med Hosp Infant* 2007;64.
8. Berman JD. Human Leishmaniasis: clinical, diagnostic and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin Infect Dis* 1997;24:684-703.
9. Herwaldt B. Leishmaniasis. *Lancet* 1999;354:1191-1199.
10. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den BM. The Relationship between Leishmaniasis and AIDS: the Second 10 Years. *Clinical Microbiology Reviews*, 2008.
11. Leishmaniasis, actualización 2007. Organización Panamericana de la Salud.
12. Blanchette J, Racette N, Faure R, Siminovitch KA, et al. Leishmania-induced increases in activation of macrophage SHP-1 tyrosine phosphatase are associated with impaired interferon- γ triggered JAK2 activation. *Eur J Immunol* 1999; 29: 3737-3744.
13. Olivier M. Modulation of host cell intracellular Ca²⁺. *Parasitol Today* 1996;12:145-150.
14. Arias-Negrete S, Keller K, Chadee K. Proinflammatory cytokines regulate cyclooxygenase-2 mRNA expression in human macrophages. *Biochem Biophys Res Comm* 1995;208:582-589.
15. Alvar J, Canavate C, Gutierrez-Solar B, et al. Leishmania and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:298-312.
16. Control del Informe de la Secretaría, Organización Mundial de la Salud, marzo 2007.
17. Córdoba-Lanús E, Piñero JE, González AC, et al. Detection of Leishmania braziliensis in Human Paraffin-embedded Tissues from Tucumán, Argentina by Polymerase Chain Reaction. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2005.
18. Epidemiología y control de la leishmaniasis en las Américas, por país o territorio. Organización Panamericana de la Salud, Cuaderno técnico 44.
19. Guía para el equipo de salud 5. Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de la Nación. www.msal.gov.ar