

# Alteración de pruebas hepáticas y fiebre

Virginia Pomar<sup>a</sup>, Carmen Muñoz<sup>b</sup> y Pere Domingo<sup>a</sup>

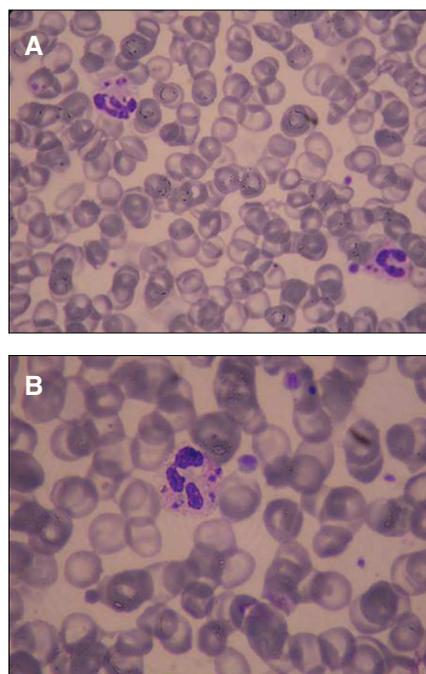
Servicios de <sup>a</sup>Medicina Interna y <sup>b</sup>Microbiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

## Caso clínico

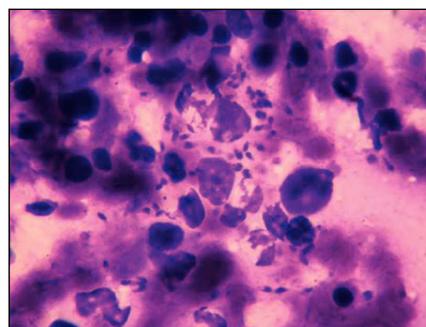
Varón de 77 años, natural de Guadalajara y residente en Barcelona desde hacía más de 30 años, con antecedentes de anemia hemolítica autoinmune diagnosticada en 1975 que, a pesar de seguir un tratamiento con corticoides durante el primer año, precisó esplenectomía; presentó buena respuesta posterior sin tratamiento adicional. Un mes y medio antes de su ingreso fue visitado en consultas externas de hematología por astenia, anorexia y malestar general. Se inició tratamiento con corticoides en dosis de 1 mg/kg/día por sospecha de hemólisis. Durante el seguimiento ambulatorio no se evidenció mejoría clínica, presentó pérdida de 10 kg de peso, ictericia progresiva, coluria y alteración de las pruebas hepáticas, por lo que se decidió ingreso para estudio. Negaba otra sintomatología acompañante. En la exploración física destacaba: hipotensión bien tolerada, temperatura de 38 °C, ictericia mucocutánea, candidiasis oral, herpes labial inferior y hepatomegalia de tres traveses con dolor abdominal difuso sin peritonismo. En la analítica destacaba hemoglobina 12,3 g/dl, leucocitosis de  $12,88 \times 10^9/l$  (17% bandas, 79% neutrófilos, 1% linfocitos con 7 CD4/ $\mu l$ ), plaquetas  $128 \times 10^9/l$ , lactato deshidrogenasa 677 U/l, transaminitis y colestasis (AST 150 U/l, ALT 172 U/l, bilirrubina directa 244  $\mu mol/l$ , fosfatasa alcalina 230 U/l y GGT 323 U/l), proteínas 45 g/l, albúmina 19 g/l, VSG 7 mm 1 h, PCR 69 mg/l y Coombs directo positivo; el resto no presentaban alteraciones. Las serologías de hepatitis B, C y del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fueron negativas. Se solicitaron hemocultivos, urocultivo, coprocultivos y cultivos de esputo, y ante posible foco infeccioso abdominal se inició tratamiento empírico con cefotaxima 2 g cada 6 h y metronidazol 500 mg cada 8 h, ambos por vía intravenosa.

## Evolución y diagnóstico

A las 24 h informaron de que en sangre periférica se evidenciaban algunos neutrófilos con *Leishmania* (fig. 1) y el antígeno de *Leishmania* resultó positivo en orina. Se realizó biopsia de médula ósea, en la que se observaron abundantes formas amastigotas de *Leishmania* (fig. 2) y se inició tratamiento con anfotericina B liposomal (165 mg día). Paralelamente, en los hemocultivos se aisló *Salmonella enterica* y *Escherichia coli*. A las 48 h del ingreso la serología frente a *Toxoplasma* fue positiva, con elevadas concentraciones de



**Figura 1.** Tinción de May-Grünwald-Giemsa de un frotis de sangre periférica. Obsérvense las pequeñas estructuras del interior de los neutrófilos. A)  $\times 400$ ; B)  $\times 1.000$ .



**Figura 2.** Tinción de May-Grünwald-Giemsa de la biopsia de médula ósea. Obsérvense las estructuras intracelulares y extracelulares ( $\times 1.000$ ).

anticuerpos IgG (AD > 1/1.024, IgG: > 3.000 UI/ml) y ausencia de IgM, mientras que la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de *Toxoplasma* en sangre periférica fue negativa en las dos ocasiones que se realizó. Se suspendió el metronidazol y se añadió pirimetamina (100 mg seguido de 75 mg día por vía oral) y sulfadiacina (1 g cada 6 h por vía oral) junto con ácido fólico (75 mg al día) por sospecha de reactivación de toxoplasmosis en contexto de inmunodepresión celular grave. A pesar de ello, el paciente presentó empeoramiento progresivo con fallo multiorgánico y falleció a los 6 días de su ingreso. En la biopsia hepática necróptica la tinción de Giemsa permitió observar abundantes formas amastigotas de *Leishmania*, aunque el cultivo fue negativo, pro-

Correspondencia: Dra. V. Pomar.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Universidad Autónoma de Barcelona.  
Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. España.  
Correo electrónico: vpomar@santpau.cat

blemente como consecuencia de los 5 días de tratamiento con anfotericina B, ya que el cultivo de sangre periférica fue positivo a los 18 días.

## Comentario

La leishmaniasis es una infección producida por diversas especies del género *Leishmania*, protozoo de la familia *Trypanosomatidae*, que se transmite por la picadura de hembras de mosca pertenecientes a la familia *Psychodidae*: género *Phlebotomus*, vector de la leishmaniasis en el Viejo Mundo y, género *Lutzomya*, vector de la leishmaniasis en el Nuevo Mundo<sup>1</sup>. En nuestro país, la leishmaniasis es una zoonosis causada por la especie *Leishmania infantum*, que afecta principalmente al perro (reservorio) y al hombre<sup>1</sup>. Aunque es una enfermedad muy prevalente en Latinoamérica y otros países tropicales, la incidencia en la cuenca mediterránea no es nada desdeñable<sup>1</sup>. Su incidencia aumentó con la aparición de la infección por VIH, aunque no es una enfermedad definitoria de sida<sup>2</sup>. Hay tres síndromes clínicos principales: leishmaniasis cutánea, mucocutánea y visceral. La visceral se manifiesta con fiebre alta, astenia, pérdida de peso, esplenomegalia que puede ir acompañada de hepatomegalia, pancitopenia, hipalbuminemia e hipergammaglobulinemia. El diagnóstico se realiza mediante la demostración de los amastigotes de los parásitos en frotis o de promastigotes, por cultivo de tejidos o material de aspiración de médula ósea, bazo y, menos frecuentemente, de un ganglio linfático o del hígado<sup>3</sup>. Son, por lo tanto, todas ellas, técnicas invasivas, si bien de elevada sensibilidad. Aunque la punción esplénica es la muestra que da una mayor sensibilidad (del 98%) por la localización preferencial de los parásitos en el bazo, es poco aconsejable por el riesgo de hemorragia, por lo que el método más empleado es el aspirado de médula ósea, cuya sensibilidad oscila entre el 52 y el 70%<sup>4-6</sup>. La detección de antígenos en orina por aglutinación puede ayudarnos al diagnóstico con una sensibilidad del 80-90%, pero no es útil para el seguimiento ni para predecir la recidiva, ya que puede persistir positivo hasta 1 año después<sup>7,8</sup>. En

nuestro caso el diagnóstico inicial se realizó mediante la visualización de la *Leishmania* en un frotis de sangre periférica, muestra poco habitual y con una baja sensibilidad en nuestra experiencia, aunque se han citado sensibilidades del 50% y que se pueden incrementar hasta el 70% si se separa la capa de leucocitos por gradiente de Ficoll<sup>®4</sup>. Es importante un diagnóstico y tratamiento precoces por su elevada mortalidad. La inmunodepresión predispone el desarrollo de leishmaniasis visceral y, a su vez, puede presentarse asociada a sobreinfecciones como sucede en nuestro caso, lo que dificulta el diagnóstico precoz. A pesar de iniciar un tratamiento adecuado, presenta una mortalidad que puede llegar al 30% y una tasa de recidiva de entre el 40 y el 60% en los casos de inmunodepresión aguda<sup>6</sup>. A los tratamientos clásicos de antimoniales, anfotericina y derivados y pentamidina, se están introduciendo nuevas formulaciones, como miltefosina, paromomicina y sitamaquina<sup>5</sup>.

## Bibliografía

1. Sesma B, Barricarte A. Leishmaniasis en Navarra: Revisión de actuaciones. *An Sist Navar*. 1997;20:209-16.
2. Pasquau F, Ena J, Sánchez R, Cuadrado JM, Amador C, Flores J, et al. Leishmaniasis as an opportunistic infection in HIV-infected patients: determinants of relapse and mortality in a collaborative study of 228 episodes in a Mediterranean region. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:411-8.
3. Singh S, Sivakumar R. Recent advances in the diagnosis of leishmaniasis. *J Postgrad*. 2003;49:55-60.
4. Gallego M, Riera C. Las Leishmaniasis humanas: Leishmaniasis autóctonas por *Leishmania infantum*. Unitat de Parasitologia, departament de Microbiologia i Parasitologia Sanitàries, Facultat de Farmacia, Universitat de Barcelona. Barcelona. Control Calidad SEIMC.
5. Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S, Boelaert M, Croft SL, Desjeux P, et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis*. 2002;2:494-501.
6. Antinori S, Cascio A, Parravicini C, Bianchi R, Corbellino M. Leishmaniasis among organ transplant recipients. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:191-9.
7. Vilaplana C, Blanco S, Domínguez J, Giménez M, Ausina V, Tural C, et al. Noninvasive method for diagnosis of visceral leishmaniasis by a latex agglutination test for detection of antigens in urine samples. *JCM*. 2004;42:1853-4.
8. Sundar S, Agrawal S, Pai K, Chance M, Hommel M. Detection of leishmanial antigen in the urine of patients with visceral leishmaniasis by a latex agglutination test. *Am J Trop Med Hyg*. 2005;73:269-71.