

TABLA 1

Resultados analíticos de la paciente antes y durante el tratamiento con bromocriptina

	Pretratamiento	En tratamiento con bromocriptina				
		2 semanas	2 meses	3 meses	6 meses	12 meses
Prolactina (enzimoinmunoanálisis; VN: 64-403 µIU/ml)	8.347	917	274	237	359	210
DHEA-S (quimioluminiscencia; VN: 35-430 µg/dl)	747	473	—	422	342	257
Androstendiona D4 (radioinmunoanálisis; VN: 0,1-2,99 ng/ml)	6,83	—	4,96	3,83	3,19	1,97
Testosterona libre (radioinmunoanálisis; VN: 0,2-3,2 pg/ml)	4,30	1,86	—	—	2,17	1,31
LH (enzimoinmunoanálisis; VN FF: 1-18 mIU/ml)	26	—	—	—	—	5,4
FSH (enzimoinmunoanálisis; VN FF: 4-13 mIU/ml)	8,2	—	—	—	—	6,9
17-OH-progesterona (quimioluminiscencia; VN FF: 0,1-1,0 ng/ml)	3,69	—	—	—	—	1,2

Entre paréntesis, se especifica la técnica de laboratorio utilizada y los valores de normalidad (VN); FF: fase folicular; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculostimulante.

(androstendiona D4 y dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEA-S)) y de testosterona libre. Las cifras de 17-OH-progesterona tras estímulo fueron normales, descartándose el déficit de 21-hidroxilasa. La determinación de PRL sérica (pool) practicada por la ataxia menstrual fue muy elevada. Se practicó una resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral que evidenció un adenoma hipofisario de 1,5 cm de diámetro, sin signos de compresión ni invasión locales. Una ecografía abdominal visualizó ovarios polimicroquísticos. Se inició tratamiento con bromocriptina a dosis progresivas hasta 12,5 mg/día, con lo que se normalizaron las concentraciones de testosterona libre a los 15 días, paralelamente al descenso de la PRL, que se normalizó totalmente a los 2 meses, seguido de la DHEA-S y de la androstendiona D4 a los 3 y 12 meses, respectivamente (tabla 1). Tras 18 meses de tratamiento, el hirsutismo ha mejorado ligeramente (14 puntos) y los ciclos menstruales son normales desde los 3 meses. La ecografía visualizó ovarios normales y la RNM observó una reducción del prolactinoma a 0,8 cm de diámetro.

La asociación de hiper-PRL e hiperandrogenismo fue descrita en la década de los sesenta, pero su mecanismo patogénico no está bien establecido. Por un lado, la PRL podría estimular la síntesis adrenal de DHEA³ y su sulfato^{1,2}. A favor de esta hipótesis estaría el aumento de la concentración de DHEA-S detectado en mujeres ovariectomizadas con hiper-PRL¹, la identificación *in vitro* de receptores adrenales para PRL y la normalización de la DHEA-S al corregir la hiper-PRL². La PRL parece actuar también sobre el aclaramiento metabólico de la DHEA-S⁶. Otras acciones atribuidas a la PRL sobre las suprarrenales, no totalmente confirmadas, son el estímulo de la secreción de aldosterona y un posible efecto trófico adrenal⁵.

Por otra parte, el hiperandrogenismo asociado a hiper-PRL puede ser secundario a un síndrome del ovario poliquístico, ya que se detecta poliquistosis ovárica mediante ecografía hasta en un 67% de mujeres con hiper-PRL⁷. Además, entre el 5 y el 30% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico presentan hiper-PRL⁸. En estos casos, se ha apuntado que la reducción del tono dopamínergico, asociada a la hiper-PRL, amplificaría las oscilaciones de la hormona luteinizante (LH), lo que favorecería la aparición del ovario poliquístico⁹. Además, el aumento de estrona por ovario poliquístico puede estimular la secreción hipofisaria de PRL¹⁰.

Por último, la hiper-PRL condiciona un descenso de la sex-hormone-binding-globulin (SHBG), que determina un aumento de la testosterona libre^{1,5}, bien por efecto directo de la PRL sobre la síntesis hepática de la SHBG o por el hipoestrogenismo asociado a la hiper-PRL².

En la mayoría de hiper-PRL, los aumentos en las concentraciones séricas de andrógenos suelen tener poca expresividad clínica⁴, lo que

se ha relacionado con una baja actividad periférica de los mismos por reducción de la actividad 5-alfa-reductasa². La corrección de la hiper-PRL con bromocriptina suele normalizar las concentraciones de DHEA-S y de androstendiona D4 en unos 2 meses², y las de SHBG y testosterona más tarde, sin que exista una acción directa del fármaco sobre estos descensos².

Eduarda Pizarro, Enric Ballestar,
Albert Palauàdries e Isabel Salinas

Unitat d'Endocrinologia i Diabetis. Hospital de Mataró.
Barcelona. *Servei d'Endocrinologia. Hospital Universitari
Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

- Vermeulen A, Suy E, Rubens R. Effect of prolactin on plasma DHEA (S) levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 1222-1225.
- Lobo RA, Kleztky OA. Normalization of androgen and sex hormone-binding globulin levels after treatment of hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56 : 562-566.
- Parker LN, Odell DD. Control of adrenal androgen secretion. *Endocr Rev* 1980; 1: 392-410.
- Forbes A, Henneman PH, Griswold GC, Albright F. Syndrome characterized by galactorrhoea, amenorrhoea, and low urinary FSH: comparison with acromegaly and normal lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 14: 265-268.
- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1441-1447.
- Vermeulen A, Ando S, Verdonck L. Prolactinomas, testosterone-binding globulin and androgen metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 409-412.
- Zeki Isik A, Gülekli B, Gürkan Zorlu C, Ergin T, Gökmek O. Endocrinological and clinical analysis of hyperprolactinemic patients with and without ultrasonically diagnosed polycystic ovarian changes. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 43: 183-185.
- Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31: 87-120.
- Del Pozo ES, Falaschi P. Prolactin and cyclicity in polycystic ovary syndrome: role of estrogens and the dopaminergic system. *Prog Reprod Biol* 1980; 6: 252-259.
- McKenna TJ. Pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1988; 318: 558-562.

Tratamiento con anfotericina B liposomal en tres pacientes inmunodeprimidos con leishmaniasis visceral

Sr. Editor: La leishmaniasis visceral (LV) es una infección endémica del litoral mediterráneo, producida por un protozozo intracelular del género *Leishmania*. En los últimos años se

ha observado un incremento de su incidencia en pacientes inmunodeprimidos por infección por el VIH, tratamientos antineoplásicos o inmunosupresores¹. En estos pacientes la elevada carga parasitaria y la toxicidad de los tratamientos hacen fracasar con frecuencia la terapéutica convencional. Presentamos tres casos de LV en pacientes inmunodeprimidos que recibieron tratamiento con anfotericina B liposomal.

Caso 1

Varón de 70 años, receptor de un trasplante ortotípico cardíaco en tratamiento inmunosupresor con ciclesporina y prednisona. Tres años y 4 meses después del trasplante presentó anorexia, fiebre y sudación profusa nocturna. En la analítica se objetivó: hemoglobina 78 g/l, leucocitos $1 \times 10^9/l$, neutrófilos $0,71 \times 10^9/l$, plaquetas $44 \times 10^9/l$ y creatinina de 2,8 mg/dl. Se inició antibioterapia empírica sin mejoría clínica ni analítica. Ante la negatividad de los cultivos bacteriológicos y virológicos solicitados se realizó una punción esternal, observándose numerosas formas intrahistiocíticas compatibles con amastigotes de *Leishmania*. El diagnóstico se confirmó mediante el cultivo parasitario de médula ósea y la serología Ig G antileishmania (título 1/68). Se inició tratamiento con anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día), añadiéndose factor estimulador de colonias granulocíticas (G-CSF) ante la persistencia de la neutropenia. Al quinto día desarrolló un fallo renal agudo que obligó a iniciar hemodiálisis. No obstante, mejoró el estado general, la fiebre desapareció y se recuperó la cifra de leucocitos. Dos meses después desarrolló un nuevo cuadro febril con pancitopenia, confirmándose la recaída en el aspirado medular. Se reinició la anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día) durante 10 días, seguido de una dosis de mantenimiento semanal (3 mg/kg) durante 3 semanas. En la actualidad el paciente se mantiene clínicamente estable, persistiendo la normalización del recuento hematológico.

Caso 2

Varón de 66 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 1 y trasplante renal, en tratamiento con prednisona, ciclesporina y azatioprina. Ingresó 5 años después del trasplante por dolor abdominal, detectándose: hemoglobina 90 g/l, leucocitos $3,3 \times 10^9/l$, neutrófilos $1,47 \times 10^9/l$ y plaquetas $43 \times 10^9/l$, VSG 121, gammaglobulinemia policlonal de $1,95 \text{ g/dl}$ y creatinina de $2,7 \text{ mg/dl}$. Con la sospecha de pancitopenia asociada al tratamiento inmunosupresor, se suspendió la azatioprina. Tres semanas más tarde desarrolló una neumonía y persistió la pancitopenia, por lo que se realizó una punción esternal, observándose numerosos macrófagos con formas amastigotes de *Leishmania* en su citoplasma, y abundantes parásitos extracelulares. El cultivo de médula ósea fue positivo para *Leishmania*, así como la serología Ig G (título 1/2.048). Se inició tratamiento con anfotericina B liposomal (5 mg/kg/día). A los 10 días se normalizó la punción esternal, el cultivo parasitario de médula ósea y los recuentos hematológicos. Diez meses más tarde se detectó recaída en el medulograma y recibió un nuevo ciclo de anfotericina B liposomal (5 mg/kg/10 días). Pasados 5 meses desarrolló de nuevo un cuadro de dolor abdominal acompañado de pancitopenia progresiva. Aunque en

el medulograma no se observaron amastigotes, el cultivo de médula ósea resultó positivo. Recibió tratamiento con anfotericina B liposomal (5 mg/kg/día durante 5 días) y posteriormente una dosis semanal de 3 mg/kg durante 6 semanas, con evolución posterior satisfactoria.

Caso 3

Niña de 4 años diagnosticada de rhabdomiosarcoma parameníngeo, tratada con cirugía, quimioterapia y radioterapia, e incluida en un protocolo de consolidación con autotrasplante de progenitores hematopoyéticos. Durante la movilización de precursores hematopoyéticos con G-CSF, se evidenció una progresiva pancitopenia (hemoglobina 89 g/l, leucocitos $1,3 \times 10^9/l$, neutrófilos $0,36 \times 10^9/l$ y plaquetas $6 \times 10^9/l$). Se realizó un medulograma en el que se observaron amastigotes de *Leishmania*. El cultivo de médula ósea fue positivo, así como la serología Ig G (título 1/1.024). Se inició tratamiento con pentamidina 4 mg/kg cada 48 h durante 20 días con recuperación hematólogica, y negativización del cultivo en médula ósea al finalizar el tratamiento. Tras 6 meses asintomática, se detectó una recaída que fue tratada con anfotericina B (3 mg/kg/día durante 10 días). En los 6 meses siguientes presentó dos nuevas recaídas tratadas con dos ciclos de glucantime 60 mg/kg/día durante 21 días y ante la falta de respuesta, con anfotericina B liposomal 1,5 mg/kg/día durante 21 días y posterior mantenimiento con la misma dosis cada 3 semanas.

Los antimoniales pentavalentes solos o con aminosidina o allopurinol son los tratamientos de elección para la LV. Sin embargo, el fracaso renal agudo, la cardiotoxicidad y la pancreatitis, así como el aumento de las resistencias en algunas áreas, obligan en ocasiones a buscar otras alternativas. En este sentido, la anfotericina B desoxicolato ha demostrado ser sumamente eficaz en el tratamiento de esta parasitosis. En la mayoría de los casos referidos en la bibliografía el tratamiento con anfotericina B fue administrado a una dosis de 1 mg/kg/día durante 20 días^{2,3}. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes no se encontraban en situación de immunodepresión grave. Más recientemente se han comunicado estudios de tratamiento de LV con las nuevas formulaciones de anfotericina B^{4,5}. La mayor eficacia de estas formas de anfotericina B no se debe a su mayor actividad antiparasitaria sino a su mejor tolerancia y menor toxicidad renal y hepática dada su distribución selectiva por el sistema reticuloendotelial donde reside *Leishmania*. Así, permite alcanzar una dosis mayor, reduciendo el tiempo de administración y ocasionando menor toxicidad. Por todo ello, en nuestros dos pacientes trasplantados se empleó la forma liposomal para prevenir la toxicidad de los antimoniales y de la anfotericina B desoxicolato sobre la función renal y cardiaca.

Aunque las respuestas iniciales a la anfotericina B liposomal en los pacientes inmunodeprimidos son muy numerosas, existe una alta incidencia de recaídas en un plazo de 6-12 meses⁶, tal y como sucedió en nuestros tres casos. Debido a la disminución de la inmunidad celular de estos enfermos, la carga parasitaria es muy elevada y los amastigotes de *Leishmania* se acantonan en otras células distintas de los macrófagos, como las células epiteliales y los neutrófilos, resultando muy difícil su eliminación completa a pesar de un tratamiento adecuado. Aunque actualmente se desconoce cuál es el tratamiento más eficaz capaz de erradicar de forma definitiva esta enfermedad en este tipo de pacientes, parece recomendable emplear dosis más elevadas que las que se utilizan en los enfermos inmunocompetentes y considerar algún esquema de

tratamiento de mantenimiento para prevenir las recaídas^{6,7}. En este sentido, la forma liposomal de la anfotericina B podría resultar eficaz frente a la LV en los pacientes inmunodeprimidos como tratamiento inicial y, administrada periódicamente, de mantenimiento, como demuestran los tres casos que hemos presentado, que se encuentran en la actualidad clínica y analíticamente estables después del tratamiento de mantenimiento con anfotericina B liposomal.

Pablo Rodríguez-Wilhelm^a, Carlos Panizo^a, Elena Ruza^b y Eduardo Rocha^a

^aServicio de Hematología y Hemoterapia. Clínica Universitaria de Navarra. ^bDepartamento de Pediatría. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

1. Pineda JA, Macias J. Kala-azar en la infección por VIH, ¿la punta del iceberg? *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 607-699.
2. Thakur CP, Singh RK, Hassan SM, Kumar R, Narain S, Kumar A. Amphotericin B deoxycholate treatment of visceral leishmaniasis with newer modes of administration and precautions: a study of 938 cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93: 319-323.
3. Thakur CO, Sinha GP, Pandey AK. Comparison of regimens of amphotericin B deoxycholate in kala-azar. *Indian J Med Res* 1996; 103: 259-263.
4. 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: 271-277.
5. Yardley V, Croft SL. A comparison of the activities of three amphotericin B lipid formulations against experimental visceral and cutaneous leishmaniasis. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 13: 243-248.
6. Berman JD. US Food and Drug Administration aproval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 49-51.
7. Davidson RN, Di Martino L, Gradoni L, Giacchino R, Russo R, Gaeta GB et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in mediterranean visceral leishmaniasis: a multi-centre trial. *Q J Med* 1994; 87: 75-81.

Hipereosinofilia mantenida que precede al diagnóstico de una leucemia linfoblástica aguda

Sr. Editor: La existencia de hipereosinofilia es un hecho frecuente en la práctica médica diaria y generalmente es de causa reactiva. Ante toda eosinofilia intensa ($> 5 \times 10^9$ eosinófilos/l) ha de descartarse un proceso neoplásico subyacente. En estos casos la eosinofilia puede producirse de forma reactiva o formar parte de la proliferación clonal maligna¹. Presentamos un caso de hipereosinofilia intensa mantenida con complicaciones diversas asociadas. Ocho meses después del inicio del cuadro se diagnosticó de leucemia linfoblástica aguda.

Una mujer de 33 años sin antecedentes de interés presentó en mayo de 1999 una dorsolumbalgia y se detectó un aplastamiento vertebral en D6. En el hemograma se evidenció una eosinofilia de 8×10^9 eosinófilos/l. La paciente no refería otra clínica. Se realizó un aspirado-biopsia de médula ósea que objetivó una eosinofilia medular. A los 2 meses del estudio inicial la paciente ingresó por los seca, fiebre, deposiciones diarreicas y un importante deterioro del estado general. En la exploración física destacaba hepatosplenomegalia (el resto era normal). El hemograma puso de manifiesto leucocitosis de $95 \times 10^9/l$, con una eosinofilia del 50%, lactatodeshidrogenasa (LDH) de 1.107 U/l. Posteriormente desarrolló una

trombosis venosa profunda axilar y subclavia, así como un cuadro de encefalopatía difusa. Se objetivó una progresión de la leucocitosis hasta $100 \times 10^9/l$, con 55% de eosinófilos, y ante la sospecha de síndrome hipereosinofílico idiopático se pautó dexametasona (4 mg/8 h) e hidroxiurea (1 g/8 h). Progresivamente se redujo la cifra de leucocitos con mejoría clínica. Se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) toracabdominal y pelviana en la que se apreciaba hepatosplenomegalia y derrame pleural bilateral. Un segundo aspirado-biopsia de médula ósea sólo reveló eosinofilia medular con representación de las tres series y citogenética normal. La paciente fue dada de alta en noviembre con glucocorticoides e hidroxiurea a la dosis de 1 g/12 h.

Al mes de alta reingresó por un cuadro de dolor lumbar y empeoramiento del estado general; presentaba leucopenia, por lo que se suspendió la hidroxiurea. Pocos días después aparecieron picos febriles e insuficiencia respiratoria. La radiografía evidenció un infiltrado alveolar bilateral. Se inició antibioterapia empírica con ceftazidima y amikacina, y se realizó una broncoscopía; todas las muestras remitidas al laboratorio de microbiología (sangre, esputo, lavado bronquial, orina y médula ósea) fueron negativas para bacterias, micobacterias y hongos. Se realizó una TC toracabdominal que puso de manifiesto un derrame pleural derecho e infiltrados alveolares múltiples con cavitación en la base derecha. Un tercer aspirado medular fue diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de fenotipo B. El estado clínico de la paciente empeoró rápidamente y falleció 24 h después por insuficiencia respiratoria.

La hipereosinofilia mantenida sin causa aparente define el síndrome hipereosinofílico idiopático (SHEI)^{2,4}. Una vez que se descarta la existencia de clonalidad, los pacientes con eosinofilia mantenida y lesión orgánica deberían ser diagnosticados de SHEI.

La afección cardíaca y neurológica suele ser la principal causa de morbilidad y mortalidad en el SHEI⁴. La lesión miocárdica se manifiesta en forma de una necrosis y posterior fibrosis que produce miocardiopatía restrictiva. La afección neurológica puede tener origen tromboembólico desde el corazón lesionado, pero se han descrito neuropatías periféricas y encefalopatías. La lesión pulmonar está presente en cerca de un 40% de los casos. La radiografía de tórax evidencia infiltrado intersticial y derrame pleural. El tratamiento del SHEI consiste en dosis altas de glucocorticoides; se usan agentes quimioterápicos en caso de respuesta insuficiente, sobre todo hidroxiurea (1-2 g/día).

La diferenciación entre el SHEI y la leucemia aguda eosinofílica (LAE) es difícil de establecer. La LAE no se recoge en las clasificaciones actuales de las leucemias agudas, y algunos la consideran una variante de la leucemia mieloblastica aguda (LMA) variedad M4. Se han descrito casos de SHEI con posterior evolución a leucemia linfoblástica aguda y a LMA. La mayoría de las leucemias linfoblásticas diagnosticadas tras cuadros de hipereosinofilia son de fenotipo T^{5,6}. La eosinofilia en estos casos es reactiva y resulta de la secreción de interleucinas por los linfoblastos leucémicos; las interleucinas 3 (IL-3) y 5 (IL-5) estimulan la eosinofilopoyesis⁷. Los linfocitos T producen IL-5 y se ha demostrado aumento de la actividad biológica de la IL-5 en pacientes con SHEI⁸. En la LMA, la eosinofilia no es reactiva y forma parte de la proliferación del clon de células malignas⁹.

En ausencia de clonalidad, ciertos datos clínicos apuntan hacia la presencia de un proceso neoplásico como son la hepatosplenomegalia, acentuadas anomalías morfológicas de los eosinófilos, anemia o trombocitopenia y escasa respuesta a los glucocorticoides¹⁰.