



# PROGRESOS de OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

www.elsevier.es/pog



## CASO CLÍNICO

# Leishmaniasis visceral como diagnóstico de fiebre puerperal de origen desconocido



Yoana Chiverto Llamazares\*, Elena Cabezas López, María Castro Sánchez y Enrique Iglesias Goy

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

Recibido el 9 de diciembre de 2013; aceptado el 14 de enero de 2014  
Disponibile en Internet el 21 de mayo de 2014

### PALABRAS CLAVE

Leishmaniasis visceral;  
Kala-azar;  
Fiebre de origen desconocido;  
Posparto;  
Pancitopenia

### KEYWORDS

Visceral leishmaniasis;  
Kala-azar;  
Unknown origin fever;  
Postpartum;  
Pancytopenia

**Resumen** La leishmaniasis visceral o kala-azar es una zoonosis que, aunque poco frecuente, es endémica en nuestro medio, y cuya incidencia ha experimentado un aumento notable. La gravedad del pronóstico sin tratamiento hace que deba considerarse como diagnóstico en pacientes con fiebre de origen desconocido, pancitopenia y refractario a los tratamientos antibióticos empíricos habituales. El presente caso es de relevancia por la manifestación brusca de la infección, con un cuadro grave, en el puerperio precoz, en una paciente sin factores de riesgo para su contagio y sin haber presentado síntomas durante la gestación. El diagnóstico es fundamentalmente clínico y el tratamiento ha de instaurarse lo antes posible, ya que la confirmación mediante pruebas diagnósticas suele demorarse demasiado.

© 2013 SEGO. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Visceral leishmaniasis as a diagnosis of puerperal fever of unknown origin

**Abstract** Visceral leishmaniasis, or kala-azar, is a zoonosis that, although rare, is endemic in Spain and its incidence has increased significantly. Because this disease has a poor prognosis without treatment, it is important to consider it as a possible diagnosis in patients with fever of unknown origin and pancytopenia refractory to routine empiric antibiotics. The interest of the present case lies in its abrupt onset, seriousness, and occurrence in the immediate postpartum period in a patient with no risk factors for infection and no symptoms during pregnancy. Diagnosis is mainly based on symptoms, and treatment should be started as soon as possible, because a laboratory-confirmed diagnosis is usually takes too long to provide a positive outcome.

© 2013 SEGO. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [yshiverto@hotmail.com](mailto:yshiverto@hotmail.com) (Y. Chiverto Llamazares).

## Introducción

Se presenta el caso de una gestante que comienza en el puerperio inmediato con shock séptico, ingresando en la UCI y necesitando de la administración de fármacos vasoactivos para mantener constantes. A pesar de no tener criterios epidemiológicos, se llegó finalmente, tras descartar otras afecciones, al diagnóstico de leishmaniasis visceral. Aunque presentó una primera biopsia de médula ósea sin hallazgos, se objetivó una serología positiva para *Leishmania* a títulos altos y posteriormente un cultivo positivo para *Leishmania* sp.

La leishmaniasis engloba un grupo de síndromes clínicos producidos por un protozoo intracelular estricto del género *Leishmania*. Esta zoonosis es endémica en varias regiones tropicales, subtropicales y también en el sur de Europa. Se transmite por un vector en el que roedores y cánidos son los hospedadores reservorio más frecuentes, mientras que el ser humano es un hospedador incidental<sup>1</sup>.

La leishmaniasis visceral o kala-azar, se produce por la picadura de un flebótomo que infecta a los macrófagos. La infección visceral puede permanecer subclínica o hacerse sintomática, con una evolución aguda, subaguda o crónica. El período de incubación oscila habitualmente entre semanas y meses, pero puede ser incluso de años. La esplenomegalia (en la que el bazo suele ser blando y no doloroso) es normalmente más acusada que la hepatomegalia, pudiendo llegar el bazo a alcanzar grandes dimensiones. Las alteraciones de laboratorio que acompañan a la enfermedad avanzada son pancitopenia (anemia, leucopenia [neutropenia, eosinopenia marcada, linfocitosis y monocitosis relativas] y trombocitopenia), así como hipergammaglobulinemia (con aumento de IgG por activación policlonal de las células B) e hipoalbuminemia. La anemia se debe fundamentalmente a la infiltración de la médula ósea, el hiperesplenismo y la hemólisis autoinmunitaria y hemorragia.

El diagnóstico definitivo se establece mediante la demostración del parásito en extensiones teñidas, cultivos de aspirados o en muestras de biopsia (p. ej., de bazo, hígado, médula ósea o ganglio linfático)<sup>2</sup>. El diagnóstico es más preciso en los aspirados esplénicos (específicamente, hasta el 98% frente a < 90% en otras muestras), pero este procedimiento puede producir hemorragias<sup>3</sup>. Las entidades a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de la leishmaniasis visceral incluyen otras enfermedades tropicales infecciosas que causan fiebre u organomegalia (como fiebre tifoidea, tuberculosis miliar, brucelosis, histoplasmosis, paludismo, síndrome de esplenomegalia tropical y esquistosomiasis) y enfermedades como la leucemia y el linfoma<sup>4,5</sup>.

El tratamiento clásico se realiza con antimoniales polivalentes, como estibogluconato y/o meglumina, por vía intravenosa o intramuscular, con gran eficacia pero alta toxicidad<sup>6,7</sup>. En una segunda línea de tratamiento, se utilizan la anfotericina B y la pentamidina. La anfotericina B liposómica constituye una buena alternativa debido a su menor toxicidad. Se ha empleado también el interferón gamma recombinante por su capacidad de incrementar la actividad microbicida de los macrófagos, asociado a antimoniales<sup>8,9</sup>.

En la Comunidad de Madrid se declararon 108 casos en 2010 y 118 más en 2011, cuando según datos del boletín epidemiológico regional tanto en los años 2008 como 2009 el recuento fue de 15, lo cual apunta hacia un brote de aumento de incidencia de esta enfermedad en nuestro medio.

## Descripción del caso

Se presenta el caso de una mujer de 40 años, gestante de 34 + 6 semanas, que acude a urgencias en periodo de expulsivo. Al ingreso presentaba constantes dentro de la normalidad y refería rotura prematura de membranas de más de 72 h de evolución, con líquido amniótico claro. La paciente, de origen boliviano, no presentaba ningún antecedente médico de interés, ni había realizado viajes al extranjero en los últimos 2 años. Como antecedentes quirúrgicos se le había realizado un legrado y una cesárea. En cuanto a los antecedentes ginecoobstétricos, la presente era la sexta gestación, con 3 partos eutócicos, una cesárea y un aborto diferido. La gestación había cursado con normalidad, aunque con escaso control; las serologías para toxoplasma, hepatitis B y C, sífilis, rubéola y VIH eran negativas, y la analítica del primer trimestre tenía parámetros dentro de la normalidad. Tras el ingreso, la paciente tuvo un parto eutócico, naciendo una mujer viva, con puntuación en el test de Apgar de 9/10 y un pH de sangre de cordón umbilical de 7,25. El puerperio inmediato cursó con normalidad.

A las 12 h del parto la paciente comenzó con un cuadro de sudoración profusa, hipotermia y alteraciones analíticas, presentando leucopenia ( $4,13 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) y trombocitopenia ( $94 \times 10^3/\mu\text{L}$ ). No presentaba clínica gastrointestinal, urinaria, ginecológica ni signos de trombosis venosa profunda. Se ingresó a la paciente en la UCI y se inició antibioterapia intravenosa empírica con meropenem 1 g cada 8 h y clindamicina 600 mg cada 8 h ante la sospecha de sepsis. La paciente precisó de la administración de fármacos vasoactivos para mantener cifras tensionales dentro de la normalidad. La cifra de leucocitos continuó en descenso ( $3,51 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), junto con trombocitopenia ( $70 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) y una proteína C reactiva de 149 mg/L, y presentando picos febriles de hasta 39 °C. Las pruebas de imagen, que incluyeron ecografías ginecológicas y abdominales, y la TAC no mostraron ningún hallazgo, ni tampoco las exploraciones neuro, cardio y nefrológicas. Se añade al tratamiento antibiótico empírico doxiciclina 100 mg/12 h. La cifra de leucocitos se situaba al tercer día de ingreso en la UCI en  $3,2 \times 10^3/\mu\text{L}$  y las plaquetas en  $56 \times 10^3/\mu\text{L}$ ; además, presentaba anemia con una hemoglobina de 8,3 g/dl, iniciándose tratamiento con hierro por vía intravenosa. Se realiza un aspirado y una biopsia de médula ósea, con toma de cultivos para micobacterias y *Leishmania*, en la que no se objetivaron parásitos ni intra ni extracelulares, con una morfología leucocitaria y eritroblastos normales. Al sexto día de ingreso en la UCI, la paciente presentaba pancitopenia, con leucopenia de  $3,08 \times 10^3/\mu\text{L}$ , trombocitopenia en  $38 \times 10^3/\mu\text{L}$ , elevación de enzimas hepáticas y pro-BNP, alteración de la coagulación, Coombs positivo para anti-IgG con título 1/8, anticuerpos antinucleares (ENA; ADN) positivo > 1/160 con patrón nucleolar. Se repiten las serologías, que resultan negativas a excepción de *Leishmania*, la cual es positiva a títulos altos. A pesar de no haberse encontrado hallazgos concordantes en la muestra de médula ósea, la positividad de la serología, junto con lo indicativo del cuadro clínico, llevan a cambiar el tratamiento a metilprednisona 1 mg/kg y anfotericina B liposomal, a dosis de 3 mg/kg. Se revisa el aspirado de médula ósea, encontrándose algún elemento compatible con leishmaniasis, aunque siempre de forma aislada o en pareja, y la mayoría extracelulares,

dándose el diagnóstico citológico de leishmaniasis visceral probable.

Tras 24 h de tratamiento con anfotericina B liposomal y corticoides, la paciente se encontraba afebril y los parámetros analíticos habían mejorado sustancialmente (leucocitos  $5,77 \times 10^3 \mu\text{L}$ , plaquetas  $61 \times 10^3/\mu\text{L}$ ). La paciente fue dada de alta, completó el régimen antibiótico de anfotericina B y permaneció asintomática. En la consulta de control no había experimentado desde el alta ningún episodio de clínica. Veintinueve días tras el inicio del cuadro, se verificó el diagnóstico mediante el cultivo de médula ósea, en el cual se obtuvo crecimiento de *Leishmania*.

## Discusión

La leishmaniasis visceral es una enfermedad infecciosa sistémica, que afecta preferentemente a niños y en los adultos está aumentando su incidencia debido a los casos en pacientes con VIH<sup>10</sup>. A pesar de seguir siendo una enfermedad poco frecuente en nuestro medio, es una entidad endémica de este territorio y, por tanto, debemos incluirla a la hora de considerar las posibles alternativas ante un cuadro de fiebre de origen desconocido.

En el caso actual, la paciente no presenta ningún antecedente epidemiológico que haga sospechar el contagio por enfermedades de las denominadas tropicales. El estado de inmunodepresión del puerperio<sup>11</sup> pudo ser la causa precipitante del cuadro clínico. A pesar de lo dificultoso del diagnóstico, es importante tener en cuenta esta enfermedad, pues es tratable y con tasas de curación muy satisfactorias, mientras que si no se llega al diagnóstico el desenlace puede ser fatal. Aunque de forma muy excepcional, está descrita la transmisión vertical de la enfermedad y, por tanto, sería recomendable la vigilancia del neonato para detectar la posible aparición de síntomas<sup>12</sup>.

El período de incubación no debe inducir a error, ya que es muy variable y puede ir desde los 8-10 días hasta 4 meses, e incluso se han descrito casos de hasta 12-36 meses. El comienzo puede ser agudo, aunque lo habitual es que sea insidioso y con sintomatología atípica. El diagnóstico diferencial de la leishmaniasis es muy amplio: tuberculosis miliar, brucelosis, salmonelosis, esquistosomiasis, endocarditis, mononucleosis, sepsis, linfomas, etc. Las pruebas de laboratorio pueden ofrecer resultados discordantes, y el cultivo, como es el caso actual, tarda demasiado tiempo en positivizarse<sup>13</sup>. Por tanto, ante una clara sospecha clínica, se debe iniciar un tratamiento empírico precoz.

En el caso actual, la paciente comenzó con la sintomatología de forma abrupta en el puerperio, sin haber presentado clínica durante el embarazo. No es posible discernir el momento del contagio. La evolución tras instaurarse el tratamiento adecuado fue altamente satisfactoria. Se optó por tratar con anfotericina B frente a los antimoniales polivalentes por la menor toxicidad de aquella<sup>14</sup>.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A los servicios de Hematología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital Universitario Puerta de Hierro, por su colaboración y disponibilidad.

## Bibliografía

- Bern C, Haque R, Chowdhury R, Ali M, Kurkjian KM, Vaz L, et al. The epidemiology of visceral leishmaniasis and asymptomatic leishmanial infection in a highly endemic Bangladeshi village. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;76:909.
- Sundar S, Singh RK, Bimal SK, Gidwani K, Mishra A, Maurya R, et al. Comparative evaluation of parasitology and serological tests in the diagnosis of visceral leishmaniasis in India: a phase III diagnostic accuracy study. *Trop Med Int Health.* 2007;12:284.
- Hide M, Singh R, Kumar B, Bañuls AL, Sundar S. A microculture technique for isolating live *Leishmania* parasites from peripheral blood of visceral leishmaniasis patients. *Acta Trop.* 2007;102:197.
- Reithinger R, Dujardin JC. Molecular diagnosis of leishmaniasis: Current status and future applications. *J Clin Microbiol.* 2007;45:21.
- Manson-Bahr PE. Immunity in kala-azar. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1961;55:550.
- Bern C, Adler-Moore J, Berenguer J, Boelaert M, den Boer M, Davidson RN, et al. Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis.* 2006;43:917.
- Das VN, Siddiqui NA, Pandey K, Singh VP, Topno RK, Singh D, et al. A controlled, randomized nonblinded clinical trial to assess the efficacy of amphotericin B deoxycholate as compared to pentamidine for the treatment of antimony unresponsive visceral leishmaniasis cases in Bihar, India. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:117.
- Van den Boer ML, Alvar J, Davidson RN, Ritmeijer K, Balasegaram M. Developments in the treatment of visceral leishmaniasis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2009;14:395.
- Frézard F, Demicheli C, Ribeiro RR. Pentavalent antimonials: New perspectives for old drugs. *Molecules.* 2009;14:2317.
- World Health Organization, 2007. Report of the 5th Consultative Meeting on Leishmania/HIV Coinfection. WHO Technical Report Series WHO/CDS/NTD/IDM/2007.5.
- Aagaard-Tillery KM, Silver R, Dalton J. Immunology of normal pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11:279-95.
- Da Silva SM, Ribeiro VM, Ribeiro RR, Tafuri WL, Melo MN, Michalick MS. First report of vertical transmission of *Leishmania*

- (Leishmania) infantum in a naturally infected bitch from Brazil. *Vet Parasitol.* 2009;166:159–62. doi: 10.1016/j.vetpar.2009.08.011. Epub 2009 Aug 15.
13. Sundar S, Rai M. Laboratory diagnosis of visceral leishmaniasis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002;9:951.
  14. Pagliano P, Carannante N, Rossi M, Gramiccia M, Gradoni L, Faella FS, Gaeta GB, et al. Visceral leishmaniasis in pregnancy: a case series and a systematic review of the literature. *J Antimicrob Chemother.* 2005;55:229.