Leishmaniasis en paciente con cirrosis hepática

A. DE DIEGO LORENZO, R. BAÑARES, V. CATALINA, A. GARCÍA SÁNCHEZ,
J. BARRIO, G. CLEMENTE

*Servicio de Aparato Digestivo. Sección de Hepatología. Hospital General Universitario
Gregorio Marañón. Madrid*

LEISHMANIASIS IN A PATIENT WITH LIVER CIRRHOSIS

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente de 35 años con fiebre en relación con una infección por leishmania, como complicación inicial de una cirrosis.

El diagnóstico de leishmaniasis ofrece frecuentemente muchas dificultades. Se comentan aspectos clínicos y terapéuticos.

PALABRAS CLAVE: Cirrosis hepática. Fiebre. Leishmaniasis.

ABSTRACT

We present a 35 years-old man with fever related leishmania infection as the first complication of a previously undiagnosed cirrhosis.

Diagnosis of leishmaniasis is often complicated. Clinical and therapeutic aspects are commented.

KEY WORDS: Liver cirrhosis. Fever. Leishmaniasis.

de Diego Lorenzo A, Bañares R, Catalina V, García Sánchez A, Barrio J, Clemente G. Leishmaniasis en paciente con cirrosis hepática. An Med Interna (Madrid) 2003; 20: 145-147.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones son complicaciones frecuentes en el curso de la enfermedad hepática crónica. Su alta incidencia se debe a las importantes alteraciones de los mecanismos de defensa (1,2). Se han descrito en los pacientes cirróticos alteraciones en la inmunidad humoral, en la actividad fagocitaria de los neutrófilos y de los macrófagos (3,4), disminución del complemento (5), así como una marcada depresión en la actividad del sistema reticuloendotelial (1,6), tanto como consecuencia de la existencia de shunts intra y extrahepáticos, como de trastornos en la capacidad fagocítica de las células de Küpffer y de los macrófagos. Además, el alcoholismo y la malnutrición (7) predisponen al desarrollo de infecciones en los pacientes con cirrosis hepática.

CASO APORTADO

Varón de 35 años, con antecedentes de ingesta etílica mayor de 100 gr/día desde hacía 10 años, fumador de 2 paquetes diarios, sin contacto con drogas, ni viajes fuera de España.

Presentaba desde hacía 2 meses ascitis, edemas en miembros inferiores e ictericia de piel y mucosas. Además en las dos últimas semanas había aparecido fiebre de 38 °C, motivo por el que acudió al hospital.

En la exploración física a su ingreso destacaba: temp 38.5°C, regular estado nutricional, ictericia mucocutánea y estigmas de hepatopatía crónica (telangiectasias males, spiders en hombros y eritema palmar). La auscultación cardiopulmonar era normal. En el abdomen destacaba una importante circulación colateral, con una ascitis moderada y una hernia umbilical no complicada. Se percütía una hepatomegalia dura a 5 cm de reborde costal dcho y una esplenomegalia a 8 cm de reborde costal izdo. En las extremidades inferiores edemas importantes hasta la raíz de los miembros.

En la analítica: Leucocitos 2.300 (66% segmentados, 32% linfocitos, 1% monocitos, 1% eosinófilos); Hemoglobina 10,2 gr/dl; Hematocrito 30%; VCM 106 fl; Plaquetas 75.000/mm³; Act. protrombina 38%; GOT 82 U/L; GPT 67 U/L; F.alcalina 410 U/L; GGT 85 U/L; Bilirrubina 8 mg/dl (dir 4,56); Urea, glucosa, creatinina, ác.úrico, colesterol, triglicéridos, LDH y alfa-fetoproteína normales. Proteínas totales 6,8 mg/dl (Alb 3,54%-alfa1-globul 0,26%, alfa2-globulin 0,37%, beta-globulin 0,31%, gamma-globulin 2,43%); Inmunoglobulinas: IgG 1.070 mg/dl, IgA 660 mg/dl, IgM 161 mg/dl.

Sedimento urinario: normal. Líquido ascítico: menos de 100 leucocitos/campo. RX tórax: sin alteraciones. Ecografía abdominal:

Trabajo aceptado: 04 de diciembre de 2001

Correspondencia: A. de Diego Lorenzo. Servicio Ap. Digestivo. Sección Hepatología. Hospital General Gregorio Marañón. c/Dr Esquerdo 46. 28007-Madrid

alteración difusa de la ecogenicidad hepática, con esplenomegalia importante y gran cantidad de líquido intraperitoneal: Panendoscopia: varices esofágicas grado II. Hemocultivos, urocultivos y cultivo de líquido ascítico: negativos. Marcadores séricos: virus de las hepatitis A, B y C, HIV, monote, citomegalovirus y herpes simple: negativos. Seroaglutinaciones a Salmonella y brucella negativas. Baciloscopia en esputo y orina: negativos. Mantoux: negativo.

A los 7 días de su ingreso, persistía la fiebre, siendo fundamentalmente de predominio vespertino, sin escalofríos. Ocasionalmente, refería tos y expectoración blanquecina escasa. En la anamnesis sistémica por órganos y aparatos, no se revelaban otros datos de interés. Se inició tratamiento con antibióticos de amplio espectro durante cinco días, continuando la fiebre alta de 38-39 °C, siendo bien tolerada. Se realizaron nuevos hemocultivos, urocultivos y cultivo de líquido ascítico (aerobios, anaerobios, Ziehl y hongos) siendo igualmente negativos. Seguidamente, se determinó serología a rickettsias, micoplasma, clamidias y leishmanias, obteniendo títulos de 1/320 a leishmanias (inmunofluorescencia). Se inició tratamiento con antimonio de N-metilglucamina (Glucantime) a dosis de 60 mg/kg/día, remitiendo la fiebre en tres días. En el aspirado medular realizado por punción esternal, únicamente existían datos de pancitopenia periférica con rasgos acompañantes de déficit vitamínico (B12 y ácido fólico).

En la biopsia hepática, realizada por vía transyugular (Fig. 1), se apreciaba una pérdida de la habitual arquitectura hepática con presencia de tractos fibrosos que tendían a encinturar el parénquima, con algunos infiltrados mononucleares. Los hepatocitos se disponían en laminillas gruesas irregulares presentando en algunos puntos un pigmento férrico en su interior y, en ocasiones, elementos redondeados pequeños que ocupaban el citoplasma Giemsa y PAS positivos. Las células de Küpffer estaban moderadamente proliferadas y de forma aislada se observaban pequeños trombos biliares que ocupaban tanto el interior de los hepatocitos como los sinusoides. El diagnóstico era de cirrosis hepática con siderosis y fenómenos de colostasis. Leishmaniasis.

Fig. 1. Biopsia hepática transyugular. Hepatocitos dispuestos en laminillas irregulares, apreciándose leishmanias en el interior de algunos de ellos. (Tinción de May-Grunwald-Giemsa).

DISCUSIÓN

El caso expuesto es el de un paciente portador de una hepatopatía crónica no estudiada previamente en relación con el consumo de alcohol, que a raíz de un cuadro febril es diagnosticado de una leishmaniasis, tras la realización de varias pruebas diagnósticas.

La leishmaniasis visceral o kala-azar, enfermedad infecciosa preferentemente localizada en el SRE, puede presentarse en pacientes inmunodeprimidos (cirrosis, SIDA, trasplantados, leucosis, linfoma...) adquiriendo una especial gravedad (8,9). Se manifiesta como enfermedad sistémica afectando fundamentalmente al sistema reticuloendotelial (10). La afectación hepática se caracteriza por hiperplasia e hipertrofia de las células de Küpffer (11,12). El parásito es transmitido al hombre por la picadura de hembras de flebotómicos de los géneros Phlebotomus (en Europa, Asia o África) o Luizomyia (en América). Más raramente otras formas de transmisión: transfusión sanguínea, transplacentaria o picadura de otros insectos (garrapata de carnes). Puede manifestarse en pacientes inmunosuprimidos (trasplantados o con SIDA) después de varios años de la exposición a la infección (13).

El comienzo de la enfermedad suele ser insidioso, aunque pudiera debutar de forma aguda. Los síntomas más frecuentes de presentación son (14,15): fiebre, astenia, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, tos y diarrea. La esplenomegalia y la hepatomegalia generalmente son marcadas (14-16).

La afectación hepática por la leishmaniasis visceral puede variar desde un aumento de la reactividad del sistema reticuloendotelial hasta una respuesta fibrogénica con evolución a fibrosis difusa intralobular (12,17). Además de la células de Küpffer pueden ser parasitados los hepatocitos por formas amastigotas de Leishmania (18), tal y como aparece en el caso expuesto. En una revisión de Khaldi y cols., de un total de 180 pacientes con leishmaniasis visceral, 16 tenían afectación hepática, de los cuales 7 presentaban hepatitis grave con citolisis, colostasis o insuficiencia hepática (19). Recientemente, ha sido publicado un caso de hiperplasia nodular regenerativa en un paciente portador del HIV con leishmaniasis visceral (20). Ocasionalmente, en la histología pueden observarse granulomas con anillo de fibrina (21).

La demostración del parásito en el sistema reticuloendotelial de la médula ósea constituye el método diagnóstico de elección, obteniéndose positividades hasta en un 90% de los casos (10,14,15,21,22). El aspirado medular puede completarse con mielocultivo en medio NNN (Nicole Novy Neal). La biopsia hepática ofrece positividades en el 70% de los casos (10,14).

Los métodos serológicos, en especial la inmunofluorescencia indirecta, proporcionan buenos resultados en la leishmaniasis visceral, considerándose positivos títulos superiores a 1/80. La técnica ELISA es específica en más del 95% de los casos (13). Recientemente, se ha utilizado la PCR (23), proporcionando una mayor especificidad en el diagnóstico de la leishmaniasis y como factor predictivo de respuesta a la terapia (24).

Los antimonioales, a dosis de 20 mg/kg/día im ó iv durante 3-4 semanas, que constituyen el tratamiento de elección han contribuido a disminuir significativamente la mortalidad. En pacientes que no responden, que presentan recidiva o que desarrollan reacciones secundarias a los antimonioales, se puede utilizar pentamidina a dosis de 4 mg/kg/día iv durante 3-4 semanas, o de anfotericina B a dosis de 0,5 mg/kg/día (hasta dosis acumulada 1-1,5 g). La anfotericina B liposomal a dosis de 1 mg/kg/día durante 2-4 semanas posee menor nefrotoxicidad y mayor capacidad de concentración tisular (25-27).

Bibliografía

1. Guarner C, Soriano G. Factores predisponentes de las infecciones bacterianas en la cirrosis hepática. *Gastro* '98, Ed. Acción Médica SA, Madrid, 1998; 205-11.
2. Clemente G, Barajas JM, Serrano MI, et al. Infecciones bacterianas en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 1986; 9: 291-3.
3. Rajkovic IA, Williams R. Abnormalities of neutrophil phagocytosis, intracellular killing and metabolic activity in alcoholic cirrhosis and hepatitis. *Hepatology* 1986; 6: 252-6.
4. DeMeo AN, Andersen BR. Defective chemotaxis associated with serum inhibition in cirrhotic patients. *N Engl J Med* 1972; 286: 735-40.
5. Rabinovitz M, Gavaler JS, Kumar S, et al. Role of serum complement, immunoglobulins, and cell-mediated immune system in the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis (SBP). *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1547-52.
6. Rimola A, Soto R, Bory F et al. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology* 1984; 4: 53-8.
7. O Keefe SJ, El-Zayadi AR, Carrhaier TE, et al. Malnutrition and immunoincompetence in patients with liver disease. *Lancet* 1980; 2: 615-7.
8. Ramoa A, Portero JL, Gazapo T, et al. Visceral leishmaniasis in immunocompromised patients. *An Med Interna (Madrid)* 1998; 15: 301-4.
9. Hernández Pérez J, Yebra Bango M, Jiménez Martínez E, et al. Visceral leishmaniasis (kala-azar) in solid organ transplantation: report of five cases and review. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 918-21.
10. Guardia J, Fraiha HN, Miles MA. Leishmaniasis y tripanosomiasis. En: Verger Garau G. *Enfermedades Infecciosas*. Ed. Doyma SA, Barcelona 1988: 410-4.
11. El Hag IA, Hashim FA, El Toum IA, et al. Liver morphology and function in visceral leishmaniasis (Kala-azar). *J Clin Pathol* 1994; 47: 547-51.
12. Corbett CE, Duarte MI, Bustamante SE. Regression of diffuse intralobular liver fibrosis associated with visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 1993; 49: 616-24.
13. Bryceson ADM. Leishmaniasis visceral. En: Rodés J, Benhamou JD, Bircher J et al. *Tratado de Hepatología Clínica*. Ed. Científicas y Técnicas SA. Barcelona 1993: 821-6.
14. Prasad LS. Kala azar. *Indian J Pediatr* 1999; 66: 539-46.
15. Herwaldt BL. Leishmaniasis. *Lancet* 1999; 354: 1191-9.
16. Buyukasik Y, Ileri NS, Haznedaroglu IC, et al. Fever, hepatosplenomegaly and pancytopenia in a patient living in the Mediterranean region. *Postgrad Med J* 1998; 74: 237-9.
17. Aggarwal P, Wali JP, Chopra P. Liver in kala-azar. *Indian J Gastroenterol* 1990; 9: 135-6.
18. Duarte MI, Mariano ON, Corbett CE. Liver parenchymal cell parasitism in human visceral leishmaniasis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1989; 415: 1-6.
19. Khaldi F, Bennacem B, Othaman HB, et al. Les formes severes d'atteinte hépatique au cours de la leishmaniose viscérale. A propos de 7 cas. *Arch Fr Pediatr* 1990; 47: 257-60.
20. Fernández-Miranda C, Colina F, Delgado JM, et al. Diffuse nodular hyperplasia of the liver associated with human immunodeficiency virus and visceral leishmaniasis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 433-5.
21. Moreno A, Marazuela M, Yebra M, et al. Hepatic fibrin-ring granulomas in visceral leishmaniasis. *Gastroenterology* 1988; 95: 1123-6.
22. Medina Pérez M, Jiménez González F, Marín Martín J. Leishmaniasis en el bloque celular del aspirado de médula ósea. *An Med Interna (Madrid)* 2000; 17: 72-3.
23. Boelaert M, Dujardin JC. Diagnosis PCR with *Leishmania donovani* specificity. *Trop Med In Health* 1999; 4: 789.
24. Lachaud L, Dereure J, Chabbert E, et al. Optimized PCR using patient blood samples for diagnosis and follow-up of visceral Leishmaniasis, with special reference to AIDS patients. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 236-40.
25. Singh UK. Diagnosis and management of Kala azar. *Indian Pediatr* 1999; 36: 231-6.
26. Aggarwal P, Handa R, Singh S, Wali JP. Kala azar new developments in diagnosis and treatment. *Indian J Pediatr* 1999; 66: 63-71.
27. Gangneux JP. Treatment of visceral leishmaniasis: recent modalities. *Presse Med* 1999; 28: 2057-66.