

Síndrome constitucional y pancitopenia a estudio. Un diagnóstico inesperado

Constitutional syndrome and pancytopenia. An unexpected diagnosis

**Francisca Artigues Serra¹, Alejandro Pablo Formica Formica²,
Adrián Ferré Beltrán¹, María Magdalena Femenías Sureda¹**

1. Servicio de Medicina Interna. 2. Servicio de Hematología. Hospital Universitario Son Espases

Correspondencia

Francisca Artigues Serra
Unidad de Medicina Interna, Planta 3, módulos N-P.
Hospital Universitario Son Espases
Ctra. de Valldemossa, 79, 07010 - Palma de Mallorca
E-mail: francisca.artigues@ssib.es

Recibido: 11 - II - 2019

Aceptado: 26 - IV - 2019

doi: 10.3306/MEDICINABALEAR.34.02.45

Resumen

Mujer de 85 años con polimialgia reumática que ingresa para estudio de síndrome constitucional y pancitopenia. Tras plantear diferentes opciones diagnósticas, se llega a la confirmación de leishmaniasis visceral. Con la instauración de tratamiento específico, la evolución de la paciente es favorable hasta la curación.

Palabras clave: pancitopenia, esplenomegalia, mielograma, leishmaniasis.

Abstract

An 85-year-old woman with polymyalgia rheumatica was admitted in our hospital because of constitutional symptoms and pancytopenia. We proposed several diagnostic options and finally visceral leishmaniasis was confirmed. With the correct treatment, the patient evolved favourably and was cured.

Keywords: pancytopenia, splenomegaly, myelography, leishmaniasis.

Descripción del caso

Presentamos a una mujer de 85 años sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos, independiente para las actividades básicas de la vida diaria y sin historia de deterioro cognitivo. Hacía 2 años que había sido diagnosticada de polimialgia reumática, en tratamiento intermitente con prednisona (no en el momento actual), sin otros antecedentes patológicos a destacar.

Acude a urgencias por malestar general, explicando astenia, anorexia y pérdida de peso de unos 18-20kg en 4 meses. Sin otra sintomatología a destacar en la anamnesis por aparatos. La paciente se encontraba afebril a su llegada, normotensa y saturando a 99% aire ambiente. En la exploración física solo destaca un soplo sistólico panfocal ya descrito previamente.

En el análisis de sangre se objetiva pancitopenia con leucocitos 1.250/uL (N 560/uL, L 500/uL), hemoglobina 9,07g/dL y plaquetas 137.000/uL. VSG 62mm. Creatinina 1,11mg/dL, función hepática normal, albúmina 25,2g/L, Na 133mEq/L, K 4,1mEq/L, PCR 3,6mg/dL. Posteriormente, se complementa el estudio con marcadores tumorales, que fueron negativos, y be-

ta-2-microglobulina 12.200ug/L (valores normales: 800-2.500ug/L). Se procede a realizar ECG y RX de tórax, sin alteraciones a destacar. El sedimento urinario resulta patológico, con urocultivo positivo para *K. pneumoniae* multisensible que se trata con amoxicilina-clavulánico.

Durante el ingreso también se realiza un proteinograma que muestra hipergammaglobulinemia, sin componente monoclonal en la inmunofijación. El estudio de autoinmunidad (complemento, crioglobulinas, anticuerpos anti-DNA y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo) fue negativo.

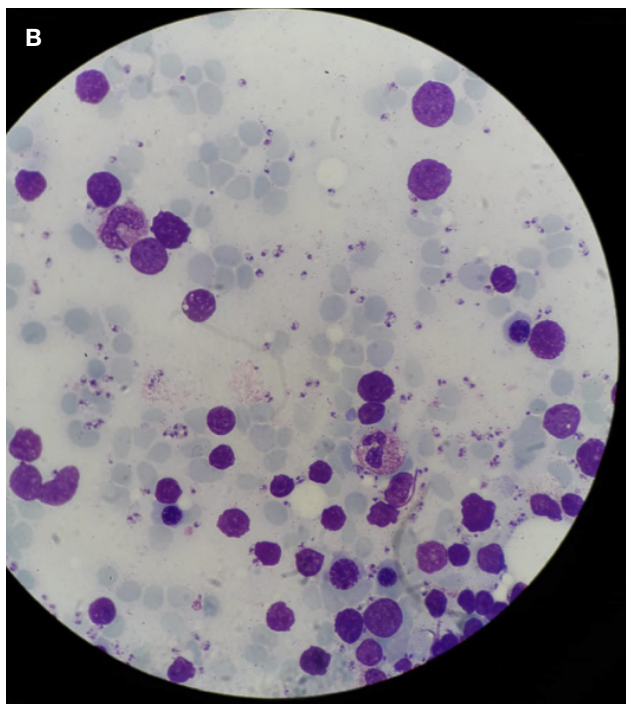
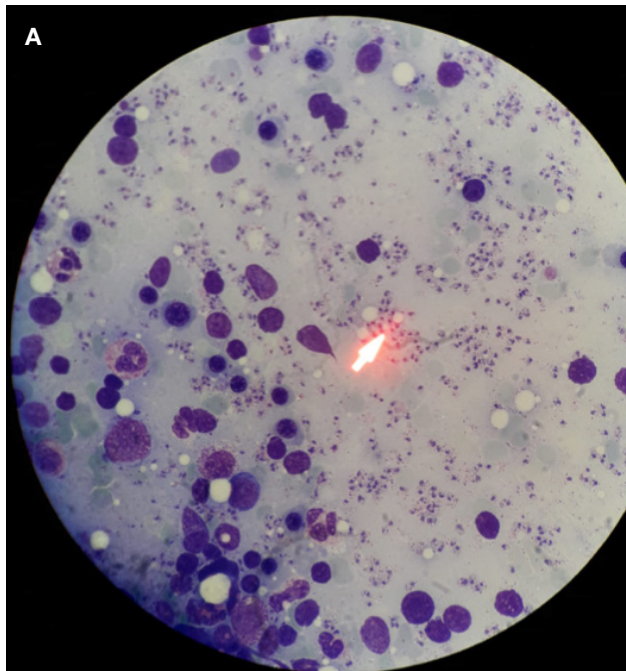
Dada la afectación generalizada de la paciente y con sospecha principal de vasculitis de grandes vasos, se decide iniciar bolus de metilprednisolona durante 3 días. También se administra dosis única de filgrastim subcutáneo con recuperación parcial del recuento de neutrófilos. La anemia ferropénica progresiva se trata con hierro endovenoso.

Se solicita un PET-TC, que no informa de hallazgos sugestivos de vasculitis de gran o mediano vaso, pero sí objetiva esplenomegalia con hipermetabolismo esplénico y en médula ósea. Dados estos resultados, final-

mente se decide realizar un mielograma, en el cual se observan formas compatibles con leishmaniasis (**Figura 1**). PCR (*polymerase chain reaction*) en médula positiva para *L. infantum*.

Con el diagnóstico de leishmaniasis visceral, se inicia tratamiento con amfotericina B liposomal endovenosa, con mejoría progresiva de la paciente.

Figura 1: Imagen A y B: Mielograma de la paciente presentada en el que se observa gran cantidad de amastigotes entre células precursoras medulares (se señala con una flecha uno de los mayores conglomerados). Aportación del Servicio de Hematología, Hospital Universitario Son Espases.



Discusión

Consideramos que se trata de un caso relevante, puesto que la leishmaniasis es una de las enfermedades parasitarias más ignoradas a nivel mundial^{1,2}. Esta causada por al menos 20 especies del género *Leishmania* y se trasmite entre mamíferos mediante la picadura de las hembras de un grupo de insectos llamados tabánidos (género *Phlebotomus* y *Lutzomyia*)³. Las manifestaciones clínicas de esta infección pueden ir desde lesiones cutáneas simples a enfermedades viscerales potencialmente mortales. La leishmaniasis visceral está causada principalmente por la especie *L. donovani* en Asia y África, y por la especie *L. infantum* en la zona mediterránea, Oriente Medio, Asia central, Sud-América y América Central^{3,4}. Se estima una incidencia de 200.000-400.000 casos nuevos al año a nivel mundial⁵. El 90% de casos de leishmaniasis visceral se diagnostican solo en siete países: Bangladesh, India, Nepal, Sudán Sud, Sudán, Etiopía y Brasil⁵. En la **figura 2** se puede observar la distribución de la leishmaniasis visceral a nivel mundial.

En España la leishmaniasis es endémica en gran parte de la Península Ibérica y Baleares¹. Los vectores circulantes son *P. perniciosus* y *P. ariasi*^{1,6}. El perro es el principal reservorio, siendo una transmisión zoonótica^{1,2,6,7}. También se pueden afectar otros mamíferos, como liebres o conejos⁸. A pesar de ser endémica, la leishmaniasis es una infección poco frecuente en Europa², motivo por el cual tendemos a olvidarla. La mayoría de casos descritos son esporádicos, pero también se han documentado brotes epidémicos en España e Italia^{6,8}.

La clínica de la leishmaniasis visceral suele ser inespecífica, lo que dificulta el diagnóstico. Es característica la fiebre, aunque esta puede ser intermitente y no muy alta⁵. Otros síntomas incluyen astenia, anorexia, adenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia, causando distensión y dolor abdominal⁵. A nivel de laboratorio, es frecuente la pancitopenia, elevación de enzimas hepáticas, hipergammaglobulinemia policlonal y leve insuficiencia renal^{3,7,9}. Esta clínica puede progresar a lo largo de meses^{3,5,6,7}. Sin tratamiento, conduce a una malnutrición severa, con fallo multiorgánico, diátesis hemorrágica secundaria a la plaquetopenia, anemia severa e infecciones de repetición^{5,6}.

En nuestra paciente, inicialmente llamaba la atención el síndrome constitucional y la pancitopenia. Ambos son síntomas y signos inespecíficos, que dan lugar a un amplio diagnóstico diferencial. Los mecanismos responsables de pancitopenia se pueden dividir a grandes rasgos en tres grupos: 1) incapacidad de producción por parte de la médula ósea por una alteración de la misma o por infiltración, 2) destrucción periférica de las diferentes líneas celulares (incluye secuestro esplénico) y 3) combinación de ambas^{9,10,11,12}. En la **tabla I** se recoge un posible diagnóstico diferencial.

Figura 2: Distribución geográfica de los nuevos casos de leishmaniosis visceral en 2015. Reproducido de la Organización Mundial de la Salud. Weekly epidemiological record. Global leishmaniosis Update, 2006-2015: a turning point in leishmaniosis surveillance. WHO publications, Switzerland, 2017; 92:557-5720.

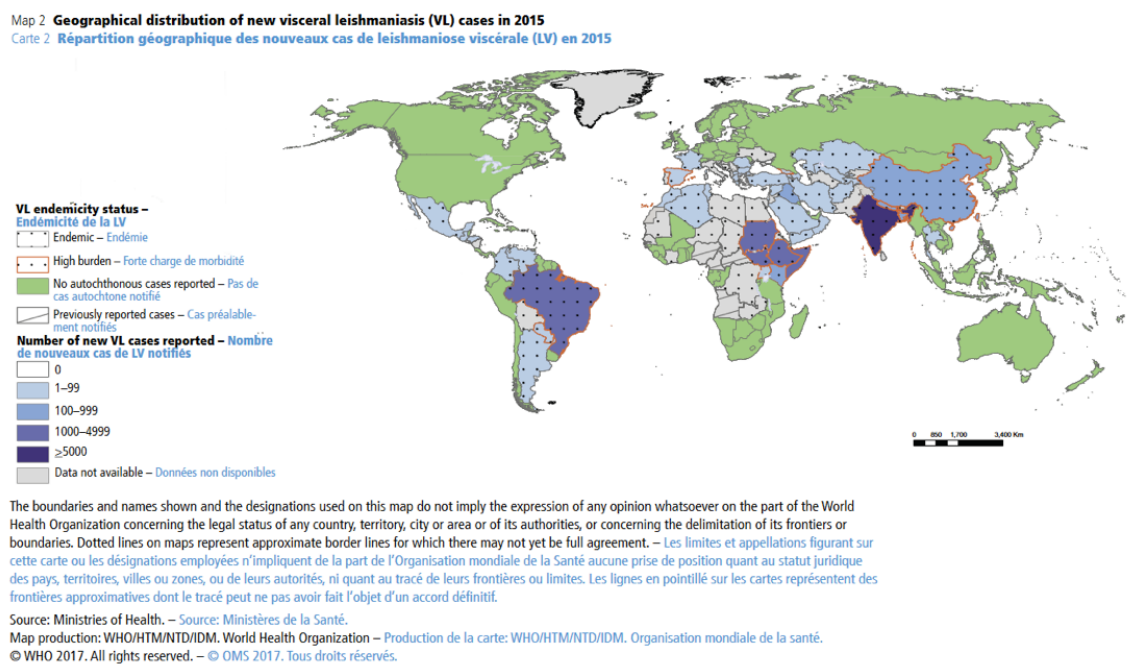


Tabla I: Diagnóstico diferencial de pancitopenia. Adaptado a partir de las referencias 9-12.

CAUSAS DE PANCITOPENIA	
Hereditaria	Anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, síndrome Shwachman-Diamond, trombocitopenia amegacariocítica congénita, linfohistiocitosis hemofagocítica familiar.
Fracaso de la médula ósea	Anemia aplásica, leucemias, linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria, infecciones (sobre todo virales), fármacos (citotóxicos o como reacción idiosincrática).
Infiltración de la médula ósea	Leucemias, linfomas, mieloma múltiple, mielofibrosis primaria, metástasis, infecciones.
Destrucción celular autoinmune	Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, sarcoidosis, artritis reumatoide, síndrome linfoproliferativo autoinmune, mielofibrosis autoinmune.
Alteraciones nutricionales	Déficit de vitamina B12, ácido fólico, cobre.
Otros	Alcoholismo, radiación, secuestro esplénico.

A medida que se van realizando pruebas complementarias en nuestra paciente, podemos descartar etiologías, como los déficits nutricionales o el origen autoinmune. La constatación de esplenomegalia e hipermetabolismo esplénico y medular permite acotar el diagnóstico diferencial. No se observan enfermedades hepáticas o fallo cardíaco derecho que pueda justificar el hiperesplenismo por hipertensión portal. La paciente llegó a urgencias afebril y durante el ingreso solo se objetivaron pequeños picos de febrícula. Teniendo toda esta información en cuenta, nuestra sospecha diagnóstica inicial era la de una enfermedad hematológica maligna, seguida de un origen infeccioso. El aspirado de médula ósea y la biopsia son las pruebas complementarias de elección cuando no se llega a un claro diagnóstico etiológico de pancitopenia con las pruebas no invasivas¹⁰.

En el caso de la leishmaniasis, el mielograma también permite su diagnóstico. De hecho, la técnica “gold stan-

dard” continua siendo la detección de amastigotes a través del examen microscópico^{3,4,5,13}. Los amastigotes son cuerpos redondos u ovales de escasos micrómetros de diámetro que se localizan en el interior de macrófagos. La sensibilidad depende del tipo de tejido analizado: 90% en el bazo, 50-80% en médula ósea e incluso menos en aspirado ganglionar^{3,6}. No obstante, el bazo tiene un elevado riesgo de sangrado al ser biopsiado³. La tinción de elección es la de Giemsa². La detección del ADN del parásito por técnicas de PCR es el método más sensible, pero resulta más caro^{5,13}. Su uso en Europa se va extendiendo progresivamente, aunque no así en países de baja renta³. Por otro lado, los test serológicos son más económicos pero no son específicos de especie y existe una elevada heterogeneidad en la producción de anticuerpos². Recientemente se está impulsando la creación de test que detectan antígenos para leishmaniasis visceral, pero todavía no se encuentran completamente establecidos en la práctica habitual^{2,3,6}. El cultivo es otra

posibilidad diagnóstica. Es específico, pero lento y caro. El medio utilizado es el Novy McNeal Nicolle (NNN)^{2,7}.

Todos los pacientes diagnosticados de leishmaniasis visceral deben recibir tratamiento¹³. En pacientes inmunocompetentes, se recomienda utilizar amfotericina B liposomal endovenosa, dada su alta eficacia y baja toxicidad^{5,6,7,13}. La miltefosina fue el primer tratamiento vía oral que se aprobó en 2003^{5,7}, aunque su eficacia no está completamente demostrada en el tratamiento de la leishmaniasis visceral en Europa⁷. La paromomicina se incorporó posteriormente, en 2005, siendo de administración intramuscular⁷. Los antimoniales pentavalentes han quedado en desuso por su elevada toxicidad y duración del tratamiento⁷. Una vez iniciado el tratamiento dirigido, los parámetros clínicos y la PCR marcan la respuesta al mismo, puesto que los anticuerpos pueden tardar meses en disminuir².

En España no existe ninguna estrategia de control nacional de la leishmaniasis, aunque se implementan periódicamente medidas de control de vectores y reservorios en diversas comunidades autónomas¹. El uso de insecticidas es una posible medida de control del vector^{5,14}. Sin embargo, son insectos que pasan desapercibidos al ser de pequeño tamaño, no ocasionar ruido y no generar picaduras dolorosas⁵. Para el control de los reservorios caninos, se han propuesto vacunas, tratamientos y collares con insecticida, pero todas ellas son medidas caras¹⁴.

Hasta el momento no existe ninguna vacuna que prevenga la leishmaniasis en humanos^{3,15,16}. No obstante, se trata de una opción potencialmente viable, puesto que los pacientes que se curan permanecen mayoritariamente inmunes a lo largo del tiempo^{3,15}. Actualmente existen diversas líneas de investigación abiertas³.

Conclusiones

La leishmaniasis es una zoonosis infradiagnosticada. A pesar de ser endémica en gran parte de España y de la zona mediterránea, la inmensa mayoría de casos se diagnostican fuera de Europa. Por este motivo, tendemos a olvidarla en nuestros diagnósticos diferenciales. La forma visceral puede ser potencialmente mortal sin tratamiento, de ahí la importancia de enfatizar estos casos.

Existen múltiples test para su diagnóstico, todos ellos con limitaciones, por lo que la prueba "gold standard" sigue siendo invasiva. Sería interesante la estandarización de pruebas rápidas y no invasivas que permitan además la identificación de la especie. Otro foco de investigación relevante es la formulación de vacunas aptas para el ser humano, ya que el control de vectores y reservorios puede ser insuficiente. Teniendo toda esta información en cuenta, la leishmaniasis es una enfermedad parasitaria de la que todavía podemos ampliar el estudio para optimizar su diagnóstico y prevención.

Bibliografía

- Herrador Z, Gherasim A, Jimenez BC, granados M, San Martín JV, Aparicio P. Epidemiological changes in leishmaniasis in Spain according to hospitalization-based records, 1997-2011: raising awareness towards leishmaniasis in non-HIV patients. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015; 9(3): e0003594.
- Torpiano P, Pace D. Leishmaniasis: diagnostic issues in Europe. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2015; 13(9): 1123-38.
- Burza S, Croft SL, Boelart M. Leishmaniasis. *Lancet*, 2018; 392(10151): 951-70.
- Singh OP, Sundar S. Developments in Diagnosis of Visceral Leishmaniasis in the Elimination Era. *J Parasitol Res*, 2015; 2015: 239469.
- World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. Frequently asked questions on visceral leishmaniasis (Kala-azar). India: WHO publications, 2013.
- Pace D. Leishmaniasis. *J Infect*, 2014; 69 Suppl 1:S10-8.
- Grandoni L, López-Vélez R, Mokni M. Manual on case management of leishmaniasis in the WHO European Region. Denmark: WHO publications, 2017.
- Arce A, Estirado A, Ordobas M, Sevilla S, García N, Moratilla L, et. al. Re-emergence of leishmaniasis in Spain: community outbreak in Madrid, Spain, 2009 to 2012. *Euro Surveill*, 2013; 18(30):20546.
- Goto Y, Cheng J, Omachi S, Morimoto A. Prevalence, severity, and pathogenesis of anemia in visceral leishmaniasis. *Parasitol Res*, 2017; 116(2): 457-64.
- Gnanaraj J, Parnes A, Francis CW, Go RS, Takemoto CM, Hashmi SK. Approach to pancytopenia: Diagnostic algorithm for clinical hematologists. *Blood Rev*, 2018; 32(5): 361-7.
- Weinzierl EP, Arber DA. The differential diagnosis and bone marrow evaluation of new-onset pancytopenia. *Am J Clin Pathol*, 2013; 139(1): 9-29.
- Onuoha C, Arshad J, Astle J, Xu M, Halene S. Novel Developments in Leukopenia and Pancytopenia. *Prim Care*, 2016; 43(4): 559-73.
- Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, López-Vélez R, Weina P, et. al. Diagnosis and treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Disease Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis*, 2016; 63(12): e202-e264.
- Bi K, Chen Y, Zhao S, Kuang Y, John Wu CH. Current Visceral Leishmaniasis Research: A Research Review to Inspire Future Study. *Biomed Res Int*, 2018; 2018: 9872095.
- Jain K, Jain NK. Vaccines for visceral leishmaniasis: A review. *J Immunol Methods*, 2015; 422:1-12.
- Iborra S, Solana JC, Requena JM, Soto M. Vaccine candidates against leishmania under current research. *Expert Rev Vaccines*, 2018; 17(4): 323-34.