

TÍTULO: Leishmaniasis y nefropatía IgA: causa o consecuencia

AUTOR PRINCIPAL:

- Mario Pérez Arnedo.
- N° colegiado: 393907124.
- R3 Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
- Teléfono: 636405623.
- E-mail: mperez.46@alumni.unav.es

OTROS AUTORES:

- Amaia Pérez del Barrio, R3 de Radiodiagnóstico, HUMV.
- Germán Moreno de Juan, R2 de Anatomía patológica, HUMV.
- Alejandro Aguilera Fernández, R3 de Nefrología, HUMV.

RESUMEN:

Presentamos el caso de un varón de 51 años, con antecedente de enfermedad renal crónica por nefropatía IgA, que ingresa por pancitopenia y esplenomegalia. Durante el ingreso, comienza con fiebre mantenida y rastreos microbiológicos negativos. Tras múltiples pruebas serológicas y de imagen, persiste sin diagnóstico, con progresión de la pancitopenia y con la esplenomegalia como única alteración en las pruebas de imagen por lo que se decide realizar esplenectomía diagnóstico-terapéutica. En la muestra del bazo se obtiene el diagnóstico de infección por Leishmania, iniciándose tratamiento con Anfotericina B. Tras esto, el paciente presenta resolución de la fiebre, la trombopenia y la leucopenia, con mejoría progresiva de la anemia.

PALABRAS CLAVE:

Nefropatía IgA, esplenomegalia, pancitopenia, Leishmania.

AGRADECIMIENTOS:

Mi más sincero agradecimiento a mis compañeros de Radiología y Anatomía patológica por su gran labor asistencial y necesaria ayuda en el proceso diagnóstico. Agradezco así mismo la colaboración de mi “jefe actual”, el doctor Rodrigo Calabia, artífice de este gran diagnóstico y cuya labor docente nos ayuda a amar cada día más la Nefrología.

ANAMNESIS

Antecedentes personales:

- No alergias medicamentosas conocidas.
- Hábitos tóxicos: exfumador desde hace 5 años (previo 15 paquetes-año), niega consumo de alcohol ni de drogas en la actualidad (consumo de cocaína y cannabis de forma esporádica en el pasado).
- Diabetes mellitus tipo 2 de unos 14 años de evolución, insulinizado hace unos 6 años. Diagnóstico de retinopatía diabética no proliferativa en 2016.
- Submaxilitis bilateral en mayo de 2019, tratado con AINEs y amoxicilina.
- Remitido a consultas de nefrología en junio de 2019 por deterioro de función renal, proteinuria leve y microhematuria. Presentaba, además, anemia y trombopenia leves (con ligera ferropenia; frotis, proteinograma, vitamina B12 y fólico normales). Se realizó estudio para despistaje de enfermedad glomerular en el que únicamente destacaba el factor reumatoide positivo y la IgG elevada. Doppler renal sin alteraciones en morfología ni vascularización renal, con discreta hepatoesplenomegalia. Se realiza biopsia renal el 10/09/2019 con diagnóstico de Glomerulonefritis proliferativa extracapilar tipo II con depósitos dominantes de IgA (nefropatía IgA). Se inicia tratamiento con prednisona y ciclofosfamida en noviembre de 2019. El 10/3/2020 se detecta neutropenia, se suspende ciclofosfamida e inicia Filgrastim, con recuperación de leucopenia. Retirada prednisona de forma paulatina en abril. Última revisión en mayo de 2020 con Creatinina 0,9 mg/dL y FG estimado (CKD-EPI) 84 mL/min/m².
- IQ: ligamentos rodilla, defecto congénito en los pies de pequeño

Historia actual:

Acude a urgencias por presentar orina colúrica de varios días de evolución, sin presencia de coágulos, junto con astenia y malestar general. Niega clínica miccional ni dolor lumbar. Niega fiebre ni sensación distérmica en domicilio, tampoco refiere clínica infecciosa a ningún nivel. Leve molestia a nivel de hipocondrio izquierdo, intermitente y que desaparece con Paracetamol. No alteraciones en el ritmo deposicional ni en la consistencia de las heces, sí refiere coloración oscura de las deposiciones desde el inicio del hierro oral. Niega clínica a otros niveles. Niega viajes al extranjero, aunque sí refiere contacto con perros y caballos. No otros antecedentes epidemiológicos de interés.

EXPLORACIÓN FÍSICA

T^a: 36.8 C° TAS: 118 mmHg TAD: 61 mmHg FC: 75 lpm SATO₂: 97 % basal.

Buen estado general, paciente alerta, colaborador, eupneico en reposo.

Consciente y orientado en las 3 esferas. Pupilas isocóricas y normorreactivas. Sin focalidad en pares craneales. Fuerza y equilibrio conservados.

Auscultación cardiaca: rítmica, sin soplos cardiacos, no roces ni extratonos.

Auscultación pulmonar: Murmullo vesicular conservado en ambos campos pulmonares, sin ruidos sobreañadidos.

Abdomen: blando, depresible, no doloroso salvo en zona de hipocondrio izquierdo donde se palpa esplenomegalia de 2 traveses de dedo, no otras masas ni megalias.

Extremidades: sin edemas ni datos de TVP, pulsos pedios y radiales presentes y simétricos.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

A su llegada a Urgencias:

- Bioquímica: Glucosa suero 85, Urea suero 61, **Creatinina suero 1.57, FGe (CKD-EPI) 48**, Sodio 134, Potasio 5, ALT (GPT) 11, AST (GOT) 18, GGT 18, Fosfatasa Alcalina 65, Bilirrubina Total 0.6, LDH 272, Prot C Reactiva 1.4
- Hemograma: **Leucocitos 1.400**, Neutrófilos (%) 55.3, Linfocitos (%) 26.9, Monocitos (%) 17.4, Eosinófilos (%) 0.1, Basófilos (%) 0.3, **Hemoglobina 7.9**, ADE 15.4, VCM 79.1, **Plaquetas 62.000**. Frotis: Pancitopenia confirmada. No se observan células blásticas. Valorar estudio medular según contexto clínico.
- Elemental y sedimento: Densidad 1008, pH 5.5, Nitritos: Negativo, Leucocitos-Esterasa: Negativo, Proteínas Totales: +, Hematíes: **Hematuria >100 hematíes/campo**, Leucocitos: 7-10/campo, Bacteriuria abundante.
- Ecografía de aparato urinario: riñones de tamaño y morfología normales. No masas ni dilatación de la vía excretora. Vejiga de paredes lisas sin defectos de repleción. **Esplenomegalia de 20 cm**, que desplaza el riñón izquierdo.

Primeros días del ingreso:

- Serologías de VHB, VHC, VIH y Mycoplasma pneumoniae negativas. Serología CMV IgG positivo e IgM negativo.
- Ácido fólico y vitamina B12 normales. Ferritina 378ng/ml, hierro sérico 33 µg/dl (transferrina suero, capacidad total de fijación de hierro e IST rechazadas). TSH normal. Cortisol basal normal.
- Biopsia de médula: médula normocelular con dismorfias leves y plasmocitosis leve (3,8%) **compatible con gammapatía monoclonal de significado incierto**. Inmunofenotipo no diagnóstico de síndrome linfoproliferativo.
- Proteinograma: Sobre fondo oligoclonal marcado se observan **dos bandas intensas: IgG/Kappa y cadenas ligeras Lambda** sin correspondencia con ninguna componente pesada (G, A, M, E, D). Se recomienda solicitar cadenas ligeras libres en suero. Inmunofijación positiva.
- **Beta 2 microglobulina elevada (12,52 mg/L)**.

Comienza con picos febriles bien tolerados, sin foco infeccioso y sin respuesta a antibioterapia de amplio espectro:

- Hemocultivos y urocultivos repetidamente negativos. Radiografía tórax normal.
- Carga viral de CMV, VEB y parvovirus B19 negativas.
- ANAs, ANCAs y antiCCP negativos. **Factor reumatoide positivo (91,61 UI/mL)**. Anticuerpos antifosfolípido negativos salvo anti-cardiolipina IgG a título medio. Anti-SSa y SSb negativos.
- Alfa 1 antitripsina y ceruloplasmina normales. Anticuerpos anti-microsomal hepático y anti-transglutaminasa tisular IgA negativos. ECA normal.

Continúa con picos febriles diarios:

- Serologías Toxoplasma IgG positivo e IgM negativo, Coxiella burnetii, Bartonella henselae, Brucella, Borrelia burgdorferi y Sífilis negativas. **Serología de Leishmania** (se envía a centro de referencia). Quantiferon negativo. Estudio de parásitos hemotisulares negativo. Antígeno de Plasmodium negativo.
- Complemento normal. Cadenas ligeras libre elevadas tanto kappa como lambda (insuficiencia renal). **Proteinuria de Bence-Jones positiva para cadenas ligeras libres tipo Kappa de mínima cuantía**. Crioglobulinas negativas. IgA e IgM normales, con **IgG elevada (3435 mg/dL)**.

- Agravamiento de pancitopenia, con **900 leucos/μL (400 neutrófilos/μL), hemoglobina 6,9 g/dL y Plaquetas 50.000/μL.**

Ante persistencia de picos febriles, se solicita:

- Ecocardiograma transtorácico: sin datos de endocarditis.
- Ecografía Doppler hepática: hígado de bordes lisos, discreto desarrollo de lóbulo caudado como único rasgo de hepatopatía crónica, **esplenomegalia de 21 cm.**
- Gammagrafía con galio: **captación patológica difusamente incrementada en bazo**, sin otros focos captantes.
- TC corporal: **gran esplenomegalia** (figura 1 y 2). Signos incipientes de hepatopatía crónica. Colelitiasis. Pequeña cantidad de derrame pericárdico. Resto sin hallazgos.
- TC craneal: sin hallazgos patológicos.
- PET: **esplenomegalia con incremento metabólico patológico difuso.** Ligera activación de médula ósea.

Ante ausencia de mejoría, persistencia de fiebre y pancitopenia, se solicita esplenectomía.

- Inmunofenotipo en muestra de bazo sin evidencia de neoplasia hematológica y con **formas intracelulares compatibles con Leishmanias.**
- **PCR Leishmania en bazo positiva.**
- Anatomía patológica: Bazo con granulomatosis difusa en pulpa roja con **parasitos intracelulares de tipo Leishmania.** Plasmocitosis reactiva. El estudio IHQ muestra plasmocitosis politépica con expresión parcial de IgA (figuras 3-5).
- **Serología Leishmania positiva.**

Al alta:

- Leucocitos 9.200/μL, hemoglobina 9,4 g/dL y plaquetas 473.000/μL.
- Creatinina 1,43 mg/dL, FGe (CKD-EPI) 54 mL/min/m².

DIAGNÓSTICO

Leishmaniasis visceral

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Inicialmente presenta únicamente pancitopenia con esplenomegalia y deterioro de función renal, con hematuria por lo que se sospecha posible brote de su enfermedad de base y se inicia estudio de la pancitopenia y de la esplenomegalia para descartar infecciones y síndromes linfoproliferativos, así como procesos autoinmunes.

Tras la aparición de fiebre se inicia cobertura antibiótica empírica con Piperacilina-Tazobactam, escalando a Meropenem ante persistencia de fiebre y añadiendo posteriormente Fluconazol para cobertura de hongos.

Se realiza rastreo microbiológico que es negativo (incluida serología de Leishmania que se envía a centro de referencia y cuyo resultado se demora más allá de las 3 semanas), biopsia de médula ósea sin datos de neoplasia hematológica y pruebas de imagen que descartan endocarditis y focos inflamatorios/infecciosos a otros niveles.

Ante empeoramiento de neutropenia se administra Filgastrim, recibiendo una única dosis ante aparición de dolor en zona del bazo (con riesgo de rotura espontánea).

Se decide solicitar esplenectomía diagnóstico-terapéutica ante persistencia de fiebre diaria y pancitopenia, enviando muestras a microbiología, hematología y anatomía patológica.

Al día siguiente de la esplenectomía obtenemos informe provisional de Hematología sin datos de neoplasia hematológica y con visualización de formas de leishmania por lo que se inicia tratamiento con Anfotericina B liposomal. Comentado con servicio de E. infecciosas se sigue pauta de 3 mg/kg durante 5 días y nueva dosis el día 14 y 21 para una dosis total de 21 mg/kg.

En días siguientes, mejoría progresiva del estado general, con desaparición de la fiebre y recuperación de leucopenia y trombopenia a las 48h de la esplenectomía, recuperando anemia de forma progresiva. Como complicaciones, presentó diarrea sin productos patológicos, con rastreo microbiológico negativo que desapareció tras finalizar primeras dosis de anfotericina.

Posteriormente, se obtiene informe de anatomía patológica compatible con Leishmania. Ante mejoría clínica es dado de alta pendiente de completar últimas 2 dosis de tratamiento en hospital de día médico.

DISCUSIÓN

La leishmaniosis es el conjunto de manifestaciones clínicas producidas por diferentes especies del género *Leishmania*. Existen al menos 20 especies distintas de *Leishmania* responsables de las diferentes formas clínicas de presentación de la enfermedad (formas cutánea, mucocutánea y visceral o *Kala azar*). Los vectores capaces de transmitir el parásito son los mosquitos del género *Phlebotomus* o *Lutzomyia*¹.

En España, la leishmaniasis es una zoonosis endémica presente en la mayor parte del territorio peninsular e Islas Baleares, siendo el parásito causante la *Leishmania infantum*, transmitida por los flebótomos al ser humano desde el principal reservorio: los perros. La mayor incidencia aparece en inmunodeprimidos (fundamentalmente enfermos con VIH) aunque puede aparecer en inmunocompetentes².

En este caso, el paciente estaba diagnosticado de una nefropatía IgA para la cual había recibido tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida y corticosteroides, que pueden haber aumentado el riesgo de infección por *Leishmania*. Además, presentaba exposición a perros en su lugar de trabajo, desconociendo el estado de vacunación de éstos. No obstante, revisando retrospectivamente la historia, el paciente ya presentaba esplenomegalia y bicitopenia previo al estudio renal, lo cual podría hacer sospechar de la existencia de infección ya en ese momento. Por otra parte, las infecciones se han estudiado como desencadenantes de brotes de hematuria en la nefropatía IgA y su papel fisiopatológico como causantes de la entidad ha sido ampliamente estudiado³, por lo que cabe la posibilidad de que en este caso, la infección por *Leishmania* haya podido influir en la aparición o evolución de la enfermedad renal. En el momento del alta la función renal estaba mejorando, pero habrá que estar atentos a la evolución del paciente para estar más seguros de nuestras hipótesis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alvar Ezquerro J, Moretti ML. Infecciones causadas por protozoos flagelados hemotisulares. En: Farreras P, Rozman C (eds.). Medicina Interna, 14ª ed. Madrid: Ediciones Harcourt, 2000; pp 2749-2757.
2. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias sanitarias (CCAES). MSSSI. Evaluación del riesgo de transmisión de *Leishmania infantum* en España. 2012.
3. Feehally J, Floege J. Inmunoglobulin A Nephropathy and IgA Vasculitis. Comprehensive Clinical Nephrology. 6th edition. Elsevier, 2019. 270-280.



Figura 1. TC cuello-tórax-abdomen-pelvis sin contraste intravenoso. Importante esplenomegalia que desplaza riñón izquierdo. Derrame pericárdico de pequeña-moderada cuantía.

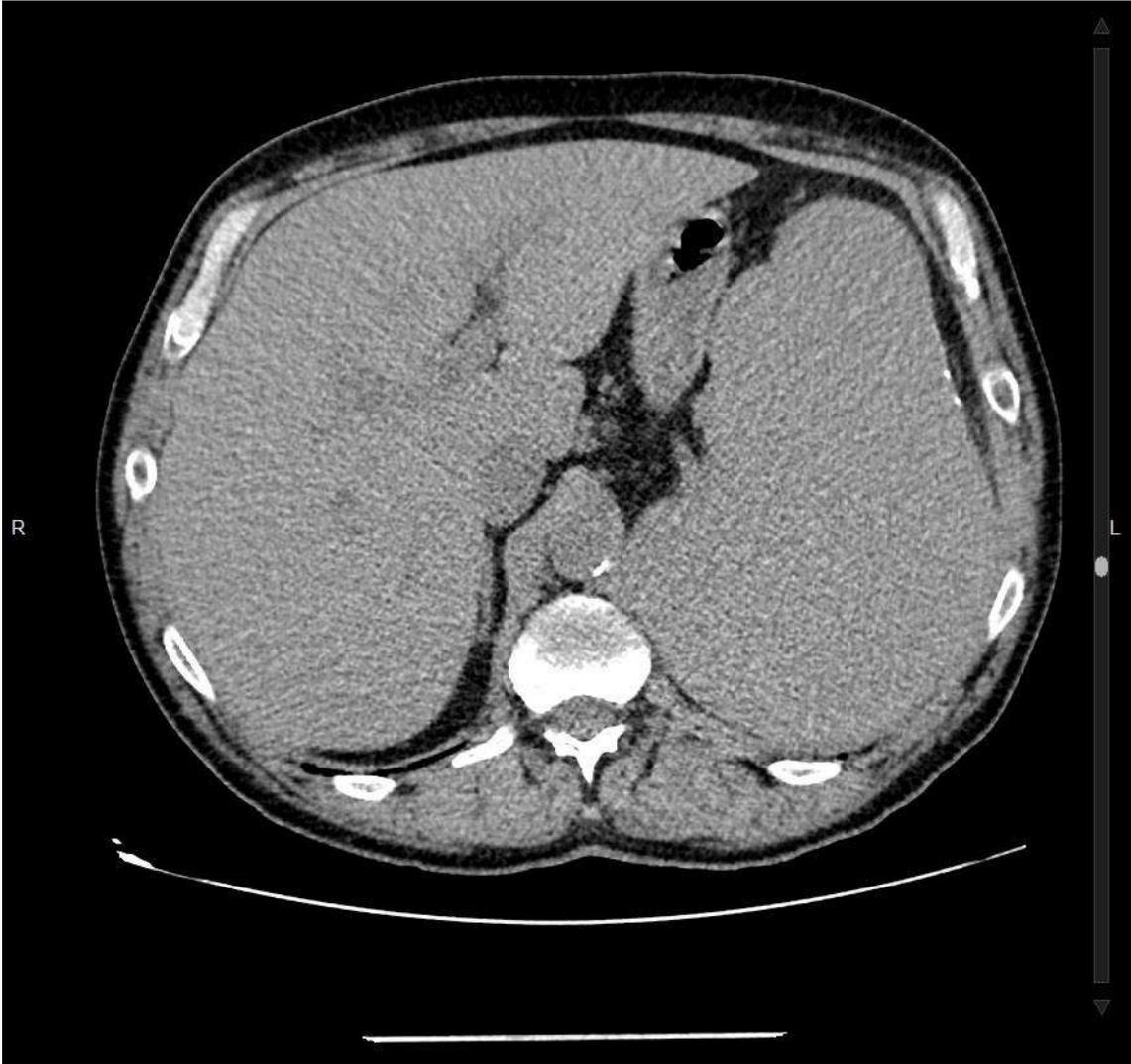


Figura 2. TC cuello-tórax-abdomen-pelvis sin contraste intravenoso. Importante esplenomegalia.

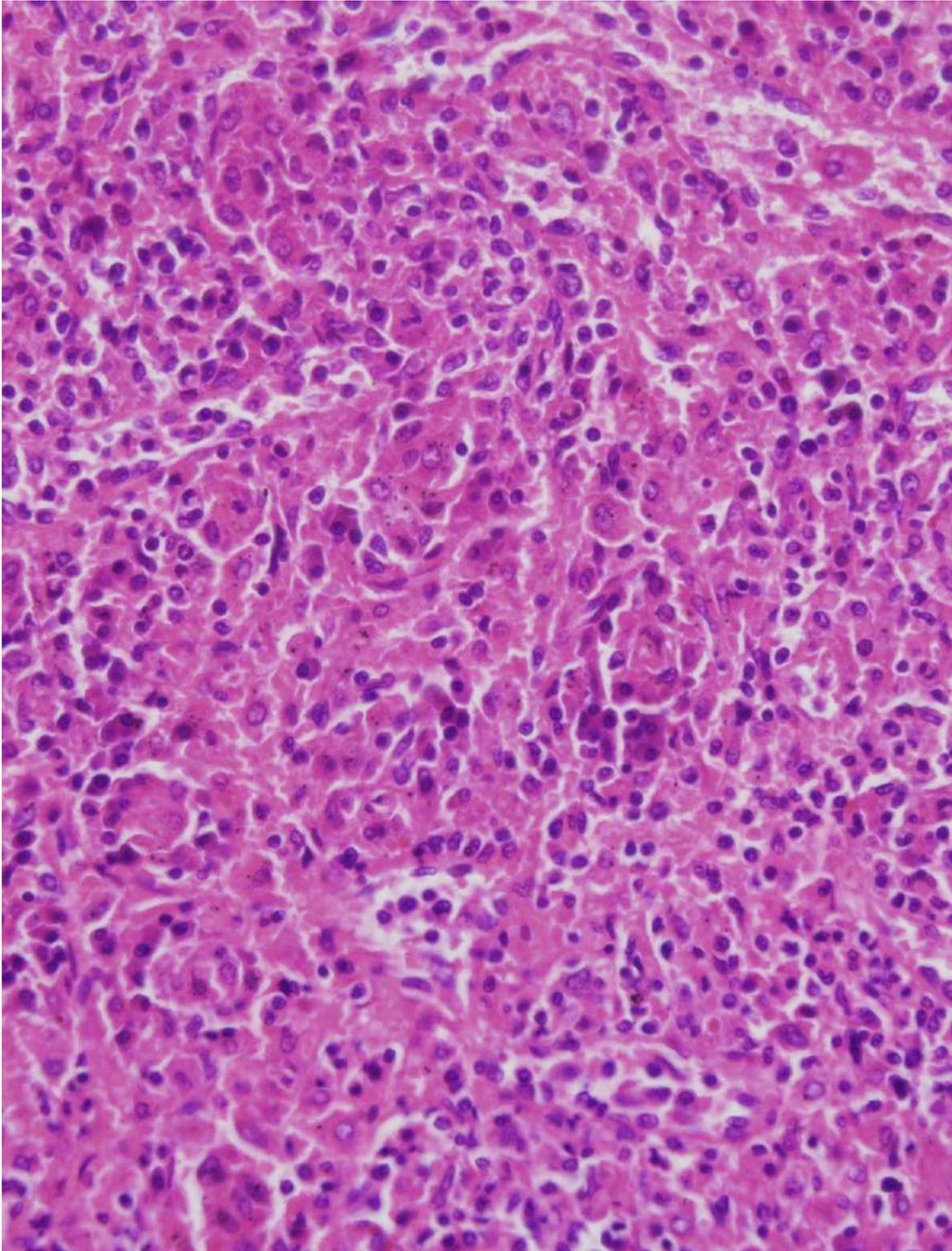


Figura 3. Muestra de bazo, tinción hematoxilina-eosina, 40x. Bazo con granulomatosis difusa en pulpa roja con parásitos intracelulares de tipo Leishmania. Plasmocitosis reactiva.

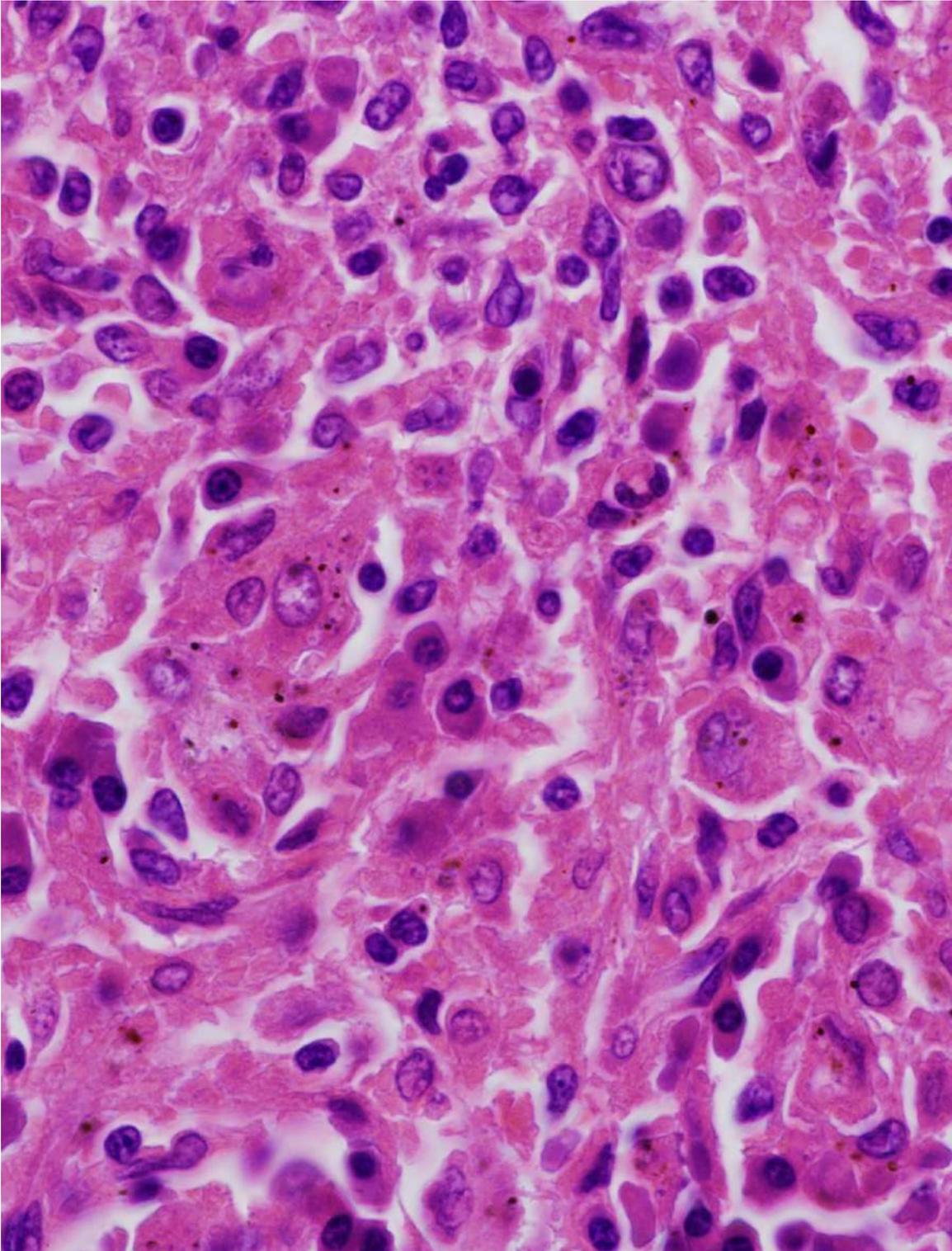


Figura 4. Muestra de bazo, tinción hematoxilina-eosina, 100x. Bazo con granulomatosis difusa en pulpa roja con parásitos intracelulares de tipo Leishmania. Plasmocitosis reactiva.

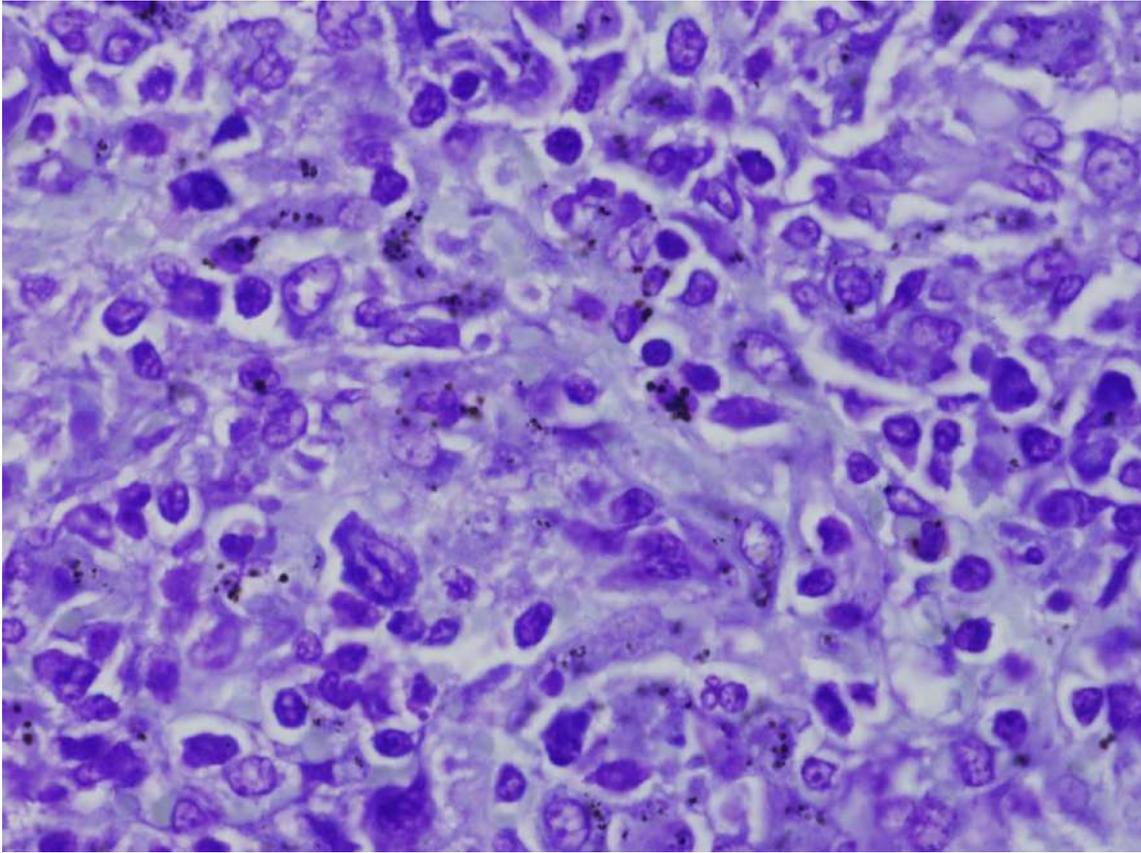


Figura 5. Muestra de bazo, tinción Giemsa, 100x. Bazo con granulomatosis difusa en pulpa roja con parásitos intracelulares de tipo Leishmania.