

Manejo de la leucopenia posterior a trasplante renal. A propósito de un caso de leishmaniasis visceral

Jonas El Bachouti¹, Anna Domínguez¹, Adria Tinoco¹, Leonor Fayos de Arizón², Christian Córdoba², Mònica Pérez², Carme Facundo², Lluís Guirado², Nuria Serra²

¹Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona

²Servicio de Nefrología. Unidad de Trasplante Renal. Fundació Puigvert. Barcelona

NefroPlus 2023;15(2):76-78

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La leishmaniasis visceral es una enfermedad endémica causada por protozoos del género *Leishmania* y transmitida por picaduras de mosquitos flebótomos. El cuadro clínico típico consta de fiebre persistente, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e hipergammaglobulinemia policlonal a expensas principalmente de inmunoglobulina G.

A continuación, se presenta un caso clínico de una paciente trasplantada renal que a los 5 meses después del trasplante presenta leucopenia y anemia graves y refractarias a los tratamientos habituales, diagnosticándose de leishmaniasis visceral.

Palabras clave: Leishmaniasis visceral. Leucopenia. Anemia. Trasplante renal. Inmunosupresión. Infecciones oportunistas

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis es una zoonosis causada por protozoos del género *Leishmania*. Se trata de una enfermedad endémica en más de 70 países, incluido España, donde se observaron tasas superiores en la Comunidad Valenciana, Comunidad de Madrid, Cataluña y las Islas Baleares según los datos notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) en el periodo de 2014 a 2017. El principal reservorio de la infección es el perro y se transmite por picaduras de insectos y los más frecuentes en España son del género *Phlebotomus* asociado al género *Leishmania Infantum*¹.

Existen 3 formas principales de la enfermedad en seres humanos: la leishmaniasis cutánea, que es la infección primaria y la más común, la leishmaniasis mucocutánea y la leishmaniasis visceral (LV), que es la más grave y afecta a órganos internos. En el cuadro clínico de esta última destaca la existencia de fiebre persistente con hepatoesplenomegalia, pancitopenia e hiper-

gammaglobulinemia policlonal a expensas principalmente de inmunoglobulina G (IgG)^{2,3}.

El diagnóstico de la leishmaniasis visceral se establece mediante pruebas serológicas o con un diagnóstico parasitológico, que consiste en la observación de amastigotes en los histiocitos de la médula, el bazo o en la biopsia de las lesiones. Es posible también la detección de ADN mediante proteína C reactiva (PCR) o la realización de cultivos en medios apropiados, como el medio con agar sangre de Novy-Nicolle-McNeal (NNN)⁴.

La leishmaniasis visceral es una complicación rara en el trasplante renal, con pocos casos descritos en la bibliografía. Se trata de una enfermedad potencialmente mortal que suele aparecer como complicación tardía tras el trasplante. Si no existe sospecha clínica, el diagnóstico puede suponer un desafío⁵.

A continuación, se presenta una breve revisión a partir del caso clínico de una paciente trasplantada renal diagnosticada de leishmaniasis visceral.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 54 años, natural de Perú, que reside en España desde hace más de 10 años, con antecedentes personales de lupus eritematoso sistémico (LES) y síndrome de Sjögren en tratamiento con hidroxicloroquina. A nivel renal, presenta una enfermedad renal crónica de grado V secundaria a nefropatía

Correspondencia: Jonas El Bachouti

Servicio de Nefrología.

Fundació Puigvert.

C./ Cartagena, 340, 08025 Barcelona.

jelbachouti@fundacio-puigvert.es

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

lúpica en diálisis peritoneal desde septiembre de 2018. En septiembre de 2021 recibe un primer trasplante renal (TR) de donante cadáver, sin anticuerpos específicos del donante a pesar de ser una paciente hipersensibilizada. Se realiza tratamiento inmunosupresor de inducción con anticuerpos policlonales, prednisona, micofenolato de mofetilo y tacrolimus. La paciente presenta una función retardada del injerto renal secundaria a una necrosis tubular aguda, por lo que requiere una sesión de hemodiálisis y presenta posteriormente buena evolución clínica, con mejoría de la función renal. En el momento del alta mantiene una función renal correcta con creatininas de 1,7 mg/dl.

Tras 5 meses del TR, en controles ambulatorios se pone de manifiesto una anemia progresiva que pasa de cifras de hemoglobina de 14,3 a 9,8 g/dl, pese al tratamiento mantenido con darbepoetina subcutánea a dosis altas. Concomitantemente se asocia una leucopenia de $1,64 \times 10^9/l$ a expensas de neutrófilos ($0,83 \times 10^9/l$) que requiere tratamiento de soporte con factor estimulante de colonias de granulocitos. Ambas alteraciones son atribuibles inicialmente a mielotoxicidad, por lo que se suspenden los posibles agentes causantes de esta.

Clínicamente destaca leve síndrome tóxico definido como anorexia y pérdida progresiva de peso, sin fiebre ni otra manifestación clínica añadida.

El estudio de la anemia pone de manifiesto: anemia normocítica (volumen corpuscular medio: 99,4 fl), normocrómica (hemoglobina corpuscular media: 31,8 pg), regenerativa (reticulocitos: 2,65%), con un perfil férrico normal, vitamina B₁₂ y ácido fólico en rango y sin observarse parámetros de hemólisis. A nivel reumatológico, se realizan controles sucesivos sin signos de brote de su enfermedad autoinmune, con negatividad de los anti-

cuerpos Anti-DNA < 9,80 UI/ml (N: < 35 UI/ml), normalidad en niveles de complemento con C3 de 116 mg/dl (N: 88-201 mg/dl), C4 de 25 mg/dl (N: 15-45 mg/dl) y factor reumatoide de 16 UI/ml (N: < 20,0 UI/ml), si bien destaca un aumento de la velocidad de sedimentación globular hasta 114 mm/h (N: 1-15 mm/h), una PCR de 65 mg/l (N: < 5,0 mg/l) y una hipergammaglobulinemia policlonal a expensas de IgG de 5.000 mg/dl (N: 723-1.685 mg/dl).

Se descartan infecciones víricas o bacterianas, pues presenta serologías de VEB, VIH, VHB, VHC y PCR de poliovirus BK y CMV negativas.

Pese a la suspensión de mielotóxicos y a los tratamientos de soporte previamente mencionados, no se observa mejoría analítica. Además, se añade la aparición de una trombocitopenia de $90-100 \times 10^9/l$. Ante los hallazgos descritos (pancitopenia, hipergammaglobulinemia policlonal y síndrome tóxico), se solicita un tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) para descartar un posible proceso linfomieloproliferativo y se deriva al Servicio de Hematología.

Finalmente se realiza PET-TC (fig. 1) donde se observa una captación hipermetabólica difusa y aumento de tamaño del bazo (125 mm) que podría estar relacionado con un proceso linfomieloproliferativo. En la visita a hematología, tras los resultados radiológicos y analíticos, se indica la realización de un aspirado de médula ósea, la cual se realiza en cresta iliaca posterior izquierda sin incidencias. La prueba muestra microorganismos de morfología compatible con *Leishmania* en el citoplasma de los histiocitos y aislados en el intersticio, con PCR positiva para *Leishmania*. El cultivo de NNN es positivo para la especie *Leishmania Infantum*. Tras el diagnóstico se inicia tratamien-



Figura 1. Resultados de la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada. Captación hipermetabólica y aumento de tamaño del bazo.

to con anfotericina B liposomal, con mejoría clínica y normalización de los parámetros analíticos. Actualmente, la paciente se mantiene asintomática, sin alteraciones en el hemograma y con una función renal correcta sin proteinuria. Tras 1 mes desde el comienzo del tratamiento se observó una Hb de 15,4 g/dl y leucocitos de $6,29 \times 10^9/l$, continuando estable la función renal (creatinina: 2,04 mg/dl) y sin proteinuria. La paciente completó 6 meses de tratamiento sin incidencias y no ha presentado nuevas complicaciones. Se mantiene con tratamiento inmunosupresor con doble terapia con prednisona y tacrolimus.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Las alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, plaquetopenia, etc.) son muy frecuentes en los primeros meses después de un trasplante renal. En la mayoría de los casos se deben a mielotoxicidad farmacológica (inmunosupresores, algunos antibióticos y antiviricos, antiinflamatorios, antiepilépticos, antipsicóticos, antihipertensivos y otros) y son solucionables con el ajuste o retirada del fármaco causante y con tratamiento de soporte. No obstante, hay que tener presente que también pueden deberse a otras entidades, como son infecciones (citomegalovirus, virus de Epstein-Barr), neoplasias y enfermedades de la médula ósea (leucemia aguda, aplasia medular, etc.), enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, etc.) y determinados déficits vitamínicos (ácido fólico, vitamina B₁₂, etc.).

En cuanto a las infecciones, la leishmaniasis visceral, que es considerada una enfermedad endémica en nuestro medio, hay que tenerla presente en nuestros pacientes. El retraso en su diagnóstico es habitual ya que las alteraciones hematológicas son atribuibles a otras causas, a falsos negativos en los estudios serológicos o incluso por desconocimiento de la propia enfermedad^{5,6}.

Con este caso clínico se pretende destacar la importancia de tener en cuenta la LV en el diagnóstico diferencial de la leucopenia en el paciente trasplantado renal, fundamentalmente

cuando está asociada a anemia, trombocitopenia e hipergamaglobulinemia.

En cuanto al diagnóstico de esta entidad, es posible realizar pruebas serológicas en los pacientes inmunocompetentes ya que tienen valor diagnóstico cuando se asocian con la presentación clínica y la epidemiología con una sensibilidad del 87-93% y especificidad del 96-100%. El inconveniente de esta prueba es que no distingue entre una enfermedad activa e infección asintomática ya que la reactividad serológica se mantiene durante años. Por tanto, los métodos de detección directa del parásito son el método de referencia.

En cambio, en los pacientes inmunodeprimidos, como los trasplantados o coinfectados por el VIH, hay que tener en cuenta que un resultado serológico negativo no descarta el diagnóstico ya que la seronegatividad alcanza más del 40%, por lo que claramente en estos casos el diagnóstico parasitológico es el indicado³⁻⁴.

Además, la detección temprana y el tratamiento precoz y adecuado con anfotericina B liposomal es fundamental para el pronóstico de los pacientes afectados. La anfotericina B liposomal se asocia con menos toxicidad renal frente a los demás tratamientos como los antimoniales pentavalentes o desoxicolato de anfotericina B, por lo que es utilizado especialmente en los pacientes con insuficiencia renal⁷.

Financiación

No se han recibido ayudas específicas procedentes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Fernández-Martínez B, Gómez Barroso D, Cano Portero R. La leishmaniasis en España: Evolución de los casos notificados a la Red nacional de vigilancia epidemiológica desde 2005 a 2017 y resultados de la vigilancia de 2014 a 2017. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2019;27:15-31. Disponible en: <https://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1086>.
- Fleta Zaragoza J, Rodríguez Martínez G, Clavel Parrilla A. Leishmaniasis visceral y cutaneomucosa: aspectos epidemiológicos y clínicos. *Med Integr*. 2001;38:264-269. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-leishmaniasis-visceral-cutaneomucosa-aspectos-epidemiologicos-13020963>.
- Martín Rubio AM, Omar Mohamed M, Romero Ferreira D, Arroyo Nieto A, Mesa Valle P, Hernández Burruezo JJ. La leishmaniasis visceral. *Med Integr*. 2000;36:294-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-la-leishmaniasis-visceral-12967>.
- Salomón OD, Mastrángelo AV, Santini MS, Ruvinsky S, Orduna T, Sinagra A, et al. Leishmaniasis visceral: senderos que confluyen, se bifurcan. *Salud Colectiva*. 2012; 8(supl.1):s49-s63. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/731/73125064008.pdf>.
- Veroux M, Corona D, Giuffrida G, Cacopardo B, Sinagra N, Tallarita T, et al. Visceral leishmaniasis in the early post-transplant period after kidney transplantation: clinical features and therapeutic management. *Transpl Infect Dis*. 2010;12:387-91.
- Seguí-Ripoll JM, Merino-De Lucas E, Alenda-González C, Franco-Esteve A. Fiebre en paciente con trasplante renal. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:529-30. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-pdf-S0213005X06738472>
- Organización Panamericana de la Salud. Leishmaniasis en las Américas: recomendaciones para el tratamiento. Washington, DC: OPS; 2013. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/7704>