

Artículo Original

Leishmaniasis visceral en Niños Inmunocompetentes

Visceral Leishmaniasis in Immunocompetent Children

Dr. Silvio Apodaca¹, Dra. Soraya Araya¹, Dra. Dolores Lovera¹, Dra. Vivian Delgado¹, Biol. Gabriela Sanabria², Prof. Dr. Antonio Arbo¹⁻², ¹Servicio de Clínica Médica – Instituto de Medicina Tropical, ²Dirección de Investigación y Docencia

Background. Visceral leishmaniasis (VL) was an uncommon pediatric diseases in Paraguay until the end of the last century. However, after the 2000 year, the disease emerged among both children and adults. **Objective.** To show the epidemiological characteristics, clinical manifestations and outcome of VL in immunocompetent children. **Material and methods.** Retrospective case analysis of patients (pts) <15 years with VL hospitalized in our institution in the past 7 years. All cases were confirmed by serology test using Rk39 antigen and/or by observation of amastigotes in bone marrow smear (BMS). The clinicopathological features, with emphasis in complications, as well as the diagnostic role of BMS compared to serology were evaluated. **Results.** From 2003 to april 2010, a total of 31 cases of VL were diagnosed and treated at the IMT. The mean age of the pts was 41±41 months and none was HIV positive. Fever (mean duration before diagnostic: 35 days), splenomegaly and hepatomegaly were observed in 97%, 100% and 97% of the pts, respectively. Among the laboratory abnormalities, increased levels of liver enzymes (>3 times), anemia, leucopenia and thrombocytopenia were present in 29%, 93%, 68% and 71% of the pts, respectively, and 15 (48%) were pancytopenic. 23/31 pts (74%) showed during the hospitalization one or more infectious complications (pneumonia=12, ITU=8, others=5), and 4/31 pts (13%) exhibited clinical and laboratorial feature of hemophagocytic syndrome (HPS). Amastigotes were observed in BMS in 94% (29/31) of the pts and the serology was positive (except one)

in all cases. 29 pts were treated at admission with antimonial compounds, and 2 with amphotericin B (cases with HPS). In addition, 2 pts required switch to amphotericin B. Relapse was observed in one patients (4%) and no patient passed away. Conclusions. VL in immunocompetent children is being observed with increased frequency in Paraguay, and have a good prognosis. Although the majority of the pts will respond to antimonial compounds, amphoterin B could be necessary in unresponsive pts or with HPS.

Keywords: hemophagocytic syndrome, amphotericin B, splenomegaly and hepatomegaly

Resumen

Antecedentes. La leishmaniasis visceral (LV) es una enfermedad pediátrica no común en Paraguay hasta finales del siglo pasado. Sin embargo, después del año 2000, surgió la enfermedad entre los niños y los adultos.

Objetivo. Para mostrar las características epidemiológicas, manifestaciones clínicas y la evolución de LV en niños inmunocompetentes.

Material y métodos. El análisis retrospectivo de casos de pacientes (pts) <15 años con LV hospitalizados en nuestra institución en los últimos 7 años. Todos los casos fueron confirmados por serología con antígeno rK39 y / o por la observación de amastigotes en frotis de médula ósea (BMS). Se evaluaron las características clínico-patológicas, con énfasis en las complicaciones, así como el papel diagnóstico de BMS en comparación con la serología.

Resultados. De 2003 a abril de 2010, un total de 31 casos de VL se

diagnostica y se trata en el IMT. La edad media de los puntos fue de 41 ± 41 meses y ninguno era VIH positivo. Fiebre (duración media antes de diagnóstico: 35 días), esplenomegalia y hepatomegalia se observaron en el 97%, 100% y 97% de los puntos, respectivamente. Entre las anomalías de laboratorio, el aumento de los niveles de enzimas hepáticas (> 3 veces), anemia, leucopenia y trombocitopenia estaban presentes en el 29%, 93%, 68% y 71% de los puntos, respectivamente, y 15 (48%) fueron pancitopénicos. 23/31 pacientes (74%) mostraron durante la hospitalización de uno o más complicaciones infecciosas (neumonía = 12, la UIT = 8, otros = 5), y 31.4 pacientes (13%) exhibieron característica clínica y de laboratorio del síndrome hemofagocítico (HPS). Se observaron amastigotes en BMS en el 94% (29/31) de los puntos y la serología fue positiva (excepto uno) en todos los casos. 29 pacientes fueron tratados al ingreso con antimoniales, y 2 con anfotericina B (casos con HPS). En adición, 2 pacientes requeridos interruptor a la anfotericina B. La

recaída se observó en pacientes (4%) y ningún paciente falleció.

Conclusiones. LV en niños inmunocompetentes está siendo observado con mayor frecuencia en Paraguay, y tienen un buen pronóstico. Aunque la mayoría de los pacientes responderá a antimoniales, anfotericina B podrían ser necesarios en puntos que no responden o con HPS.

Palabras clave: síndrome hemofagocítico, anfotericina B, esplenomegalia y hepatomegalia.

Introducción

La Leishmaniosis visceral es una zoonosis con una variedad de huéspedes reservorios mamíferos, incluidos perros y roedores (1).

A nivel mundial, más de 350 millones de personas se encuentran en riesgo de padecer la enfermedad, siendo 88 los países que han reportado casos de leishmaniosis visceral de los cuales 72 son países en vías de desarrollo (1).

El número anual estimado de casos nuevos en el mundo es de 500 000, correspondiendo el 90% de los casos reportados a India, Bangladesh, Sudán y Brasil (2)

Históricamente el primer caso americano fue descubierto por Migone en 1911, en Paraguay (2). Desde esa fecha hasta los últimos años del siglo XX han sido encontrados unos pocos casos esporádicos, sin embargo

actualmente el número de casos registrados de LVA ha aumentado en forma notable en los últimos años, en Paraguay. En el año 2000 se registró solamente un paciente con esta patología, en el año 2002 se registraron 4 casos, en el 2003 fueron 9 casos, en el año 2004 fueron 24 casos, creciendo en forma constante, hasta registrarse 82 casos en el 2009 incluyendo los casos en población adulta (2).

En nuestro país más del 90 % de los casos de Leishmaniosis visceral provienen del área geográfica que abarca al distrito de Asunción y a los departamentos de Central, Paraguarí y Cordillera, probablemente debido a la instalación del ciclo de transmisión de la enfermedad, en donde convergen una alta proporción de perros con Leishmaniosis visceral aguda y flebótomos vectores, además de un crecimiento urbano desordenado de la población. En menor proporción también se han detectado casos en los departamentos del Guairá, Itapúa, Misiones, Alto Paraná, Concepción y Amambay (3).

Materiales y Métodos

Población: El ITM es una fuente importante de atención de la salud de una gran parte de la zona geográfica llamada Gran Asunción, un área que incluye la ciudad capital de Asunción, con 750.000 habitantes y ciudades más pequeñas que rodean la capital para una población total de 1.200.000 habitantes. ITM es uno de los principales centros de referencia para

enfermedades infecciosas en esta área geográfica y proporciona atención médica a pacientes de bajos ingresos. El hospital admite 1.000 pacientes <15 años de edad por año

Muestras: Se incluyeron sólo los casos de leishmaniasis visceral en pacientes (pts) <15 años hospitalizados entre 2003 y abril de 2010.

Tipo de Estudio: Estudio retrospectivo realizado en el Instituto de Medicina Tropical (ITM) de Asunción-Paraguay, en base a la revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de leishmaniasis visceral en el alta médica.

Métodos: La leishmaniasis visceral se definió como la identificación de la forma amastigote de *Leishmania* en frotis de médula ósea, prueba serológica positiva (rK39 - basa prueba inmunocromatográfica o ELISA), o ambos, en un paciente con manifestaciones compatibles con leishmaniasis visceral (es decir, fiebre, hepatosplenomegalia, anemia, leucopenia y trombocitopenia).

Se analizaron todos los registros médicos seleccionados fueron revisados constantemente, y una forma de protocolo estructurado se empleó para recoger epidemiológica (edad, sexo, lugar de residencia, condiciones de la

vivienda), los datos clínicos y de laboratorio (duración de los signos y síntomas, el examen físico, pruebas de diagnóstico, datos de laboratorio, tratamiento y evolución).

La fiebre se define como una temperatura > 38° C. Criterios de definición de anemia fue de un valor de hemoglobina <10 g / dl, leucopenia como WBC <4.000 / ml, y la trombocitopenia como <150.000 plaquetas / ml.

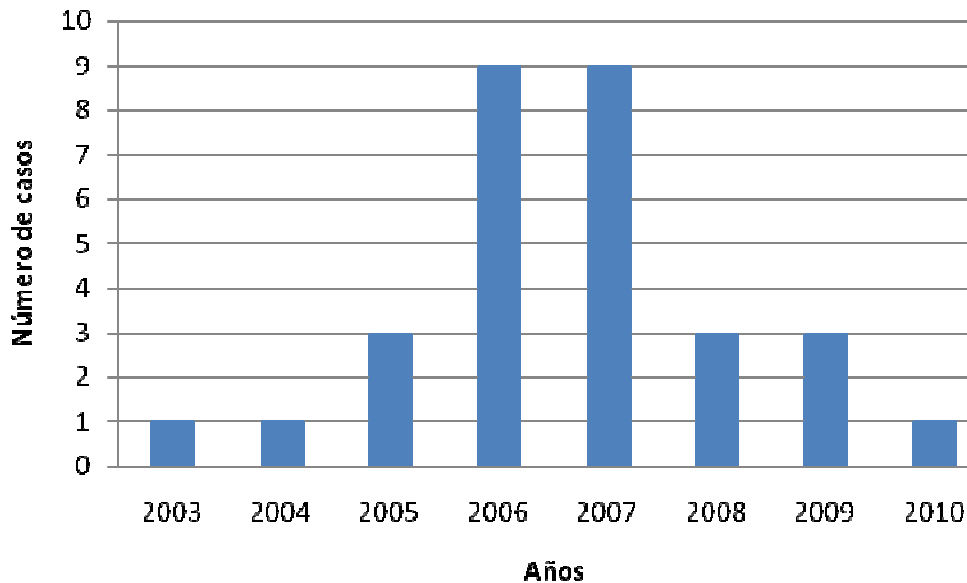
Se evaluaron las características clínico-patológicas, con énfasis en las complicaciones y el rendimiento diagnóstico de la prueba de la médula ósea en comparación con la serología.

Análisis estadístico: χ^2 se utilizó para comparar proporciones. Una $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativa

Resultados

De 2003 a marzo de 2009, un total de 31 casos de leishmaniasis visceral se diagnosticaron y se trataron en el ITM. A excepción de los años 2006 y 2007 el número anual de casos ha sido de entre 1 y 3, pero en el bienio mencionado anteriormente el número anual de casos fue de 9 ($p < 0.05$) (Gráfico 1).

Gráfico 1. Distribución de casos por año



La media de edad fue de 41 pacientes \pm 41 meses, con distribución similar de género (relación F / M 14/19) y ninguno de los pacientes era VIH positivo. La mayoría de los casos estaban en el grupo de edad <2 años

(52%), seguido por el grupo de 2-5 años (Tabla 1). Análisis de la situación nutricional de los pacientes mostró que cinco pacientes (16%) estaban por debajo del décimo percentil en las listas de la talla para la edad de crecimiento.

Tabla 1. Distribución de casos por edad

N° de pacientes	31 (%)
Edad media \pm DE	41 \pm 41 meses
Grupo etario	
< 24 meses	18 (58)
2-5 años	7 (26)
> 5 años	6 (22)

Características relevantes clínicos y de laboratorio se muestran en la tabla 2. La tríada de fiebre, hepatomegalia y esplenomegalia estuvo presente en prácticamente todos los pacientes. Casi

todos los pacientes fueron ingresados con anemia (96%). Leucopenia y trombocitopenia fueron observados en una proporción sustancial de los pacientes (66%) también. Examen de

sangre periférica mostraron disminución de tres líneas (pancitopenia) en 50% de los casos y una cuarta parte de los pacientes (29%) había niveles elevados de enzimas hepáticas.

El diagnóstico se basa en la observación de amastigotes en el BNP, que fue positiva en el 94% (29/31) de los pacientes, y la serología fue positiva en todos los casos (excepto uno).

Tabla 2. Características clínicas y de laboratorio de pacientes con leishmaniasis visceral

Signos	n= 31 (%)
Fiebre	30 (97%)
Esplenomegalia	31 (100%)
Hepatomegalia	30 (97%)
Características laboratoriales	n= 31 (%)
Anemia	29 (93%)
Leucopenia	21 (68%)
Trombocitopenia	22 (71%)
Pancitopenia	15 (48%)
Enzimas hepáticas elevadas >3 veces	9 (29%)

Se observaron complicaciones en 23/31 pacientes (74%). Doce pacientes (44%) presentaron neumonía y 8 (25%), la infección del tracto urinario.

Cuatro pacientes (13%) presentaron características clínicas y de laboratorio de síndrome hemofagocítico (tabla 3).

Tabla 3. Complicaciones durante la hospitalización

Complicaciones	n= 31	%
Infecciones del tracto urinario	8	26
Neumonía	12	39
Otras infecciones	5	10
Síndrome hemofagocítico	4	13

29 pacientes fueron tratados al ingreso con antimoniales, y 2 con anfotericina B (casos con síndrome

hemofagocítico). En adición, se observó 2 Interruptor requerido a la anfotericina

B. La recaída en pacientes (4%) y ningún paciente obitó.

Tabla 4. Tratamiento de Leishmaniasis visceral

Tratamiento	n= 31	%
Antimoniales	29	94
Anfotericina B	2	6.5
Cambio de Anfotericina B	2	6.5
Recaída	1	3

Discusión

La carga de la leishmaniasis visceral en América Latina no se sabe exactamente porque la mayoría de los países carecen de sistemas eficaces de vigilancia y los casos están sujetos a un subregistro considerable. Brasil declaró un total de 50.060 casos de LV clínicos entre 1990 y 2006 y este número representa el 90% de toda la reportada en América Latina (4).

Es importante señalar que la epidemiología de la leishmaniasis visceral en América Latina está cambiando. En primer lugar, el número de los casos están aumentando. Mientras que la incidencia de leishmaniasis visceral informadas en la década de 1980 en promedio de 1.500 casos por año, esta cifra aumentó a un promedio de 4.000 al año entre 2000 y 2006. En segundo lugar, mientras que los casos de leishmaniasis visceral se concentró inicialmente en las zonas rurales pobres, desde el estallido de 1980 epidemias se están produciendo en las principales ciudades de Brasil (5). De manera parecida, esta situación se ha observado en Paraguay donde la

mayoría de los pacientes de la presente serie viven en la capital y las ciudades de los alrededores.

El papel de los factores intrínsecos del huésped en el desarrollo de la leishmaniasis visceral parece crucial. En la presente serie de pruebas serológicas para el VIH fueron negativos en todos los casos. No había antecedentes que sugieran inmunodeficiencia congénita en los casos (6). Sin embargo, la edad joven, y la malnutrición se han implicado en la promoción de la enfermedad clínicamente aparente después de la infección. La mayoría de los niños en este estudio eran niños menores de cinco años (84%). La alta proporción de niños menores de dos años en nuestro hospital (58%) podría explicarse por la transmisión de interior de *L. infantum* en las zonas urbanas y periurbanas. Además, un número no despreciable de los pacientes estudiados estaban desnutridos. El mecanismo preciso de la asociación entre la malnutrición y el desarrollo de la leishmaniasis visceral sintomática aún no se ha aclarado totalmente (7). Sin embargo, el control de la infección

asintomática se realiza principalmente a través de T respuestas inmunes mediadas por células, y la desnutrición tiene un impacto negativo en este componente de la inmunidad.

74% de los pacientes fueron admitidos o han desarrollado, durante la hospitalización, infección concurrente incluyendo la neumonía (39%) y la infección aguda del tracto urinario (29%). Este hecho subyace a la susceptibilidad de los pacientes con leishmaniasis visceral a las enfermedades infecciosas (4).

El diagnóstico de leishmaniasis viscerales podría ser particularmente difícil en ausencia de alta velocidad sospechosa. En la presente serie el diagnóstico de leishmaniasis visceral se estableció por microscopía directa de la médula ósea en la mayoría de los casos (94%) y por serología positiva en dos casos adicionales. Estos hallazgos revelan el excelente desempeño de la prueba de la médula ósea, pero este método requieren experticia del operador. La detección de anticuerpos específicos mediante métodos que utilizan antígeno rK39 en lugar promastigotes enteros de *Leishmania infantum* era similar y mucho éxito, y fue positiva en todos los pacientes, excepto uno. Sobre esta base, parece que el diagnóstico basado rK39 se puede adoptar en la práctica clínica. En nuestra institución aspirado esplénico no se hizo en cualquier paciente (5).

La leishmaniasis visceral tiene una tasa de mortalidad promedio de 8% y la mortalidad sin tratamiento llega a más de 90%, especialmente en niños.

Además, el problema de la resistencia a los medicamentos en la leishmaniasis visceral ha recibido considerable atención en la última década. Tasa de tratamiento de alta fracaso se registró en Asia (principalmente en la India) con antimoniales pentavalentes (8). Sin embargo, en nuestra experiencia de tratamiento de los casos con antimoniales pentavalentes tuvo éxito en casi el 90% de los casos. Sin embargo, los pacientes ingresados con síndrome hemofagocítico necesidad de ser tratados con anfotericina B. Dos pacientes con esta complicación que recibieron antimoniales necesitaron cambio a anfotericina B, por la mala evolución. Ningún paciente falleció.

En resumen, la leishmaniasis visceral en niños inmunocompetentes está siendo observado con mayor frecuencia en Paraguay, y tienen un buen pronóstico. Aunque la mayoría de los pacientes responderán a compuestos antimoniales, anfotericina B podría ser necesario en pacientes que no responden o con síndrome hemofagocítico.

Conclusión

La leishmaniasis visceral en niños inmunocompetentes tiene un buen pronóstico.

Los síntomas principales son hepato-esplenomegalia, fiebre y anemia.

El síndrome de activación macrófaga relacionada con la leishmaniasis visceral se produce con una frecuencia no despreciable.

Las complicaciones infecciosas son comunes.

La prueba de la médula ósea y la serología tienen una alta sensibilidad.

El fracaso de la terapia con compuestos antimoniales fue excepcional

Referencias

- 1- Barral A, Badaró R, Barral-Netto M, et al. Isolation of *Leishmaniamexicanaamazonensis* from the bonemarrow in a case of American visceral leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35:732.
- 2- Monroy-Ostria A, Hernandez-Montes O, Barker DC. Aetiology of visceral leishmaniasis in Mexico. *Acta Trop* 2000; 75:155.
- 3- Canese Jorge. Gran incremento de Leishmaniasis visceral humana en Paraguay. *Pediatr. (Asunción)* v.37 n.3 Asunción diciembre de 2010
- 4- Romero GAS, Boelaert M. Control of Visceral Leishmaniasis in Latin America—A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis* 2010; 4:e584
- 5- Badaro R, Jones TC, Lorenco R, Cerf BJ, Sampaio D, et al. (1986) A prospective study of visceral leishmaniasis in an endemic area of Brazil. *J Infect Dis* 1986; 154: 639.
- 6- Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in leishmaniasis. *Lancet* 2005; 366: 1561.
- 7- Johan van Griensven J, Balasegaram M, Meheus F, Alvar J, Lynen L, Boelaert M. Combination therapy for visceral leishmaniasis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 184.
- 8- Cruz I, Chicharro C, Nieto J, et All. Comparison of new diagnostic tools for management of pediatric Mediterranean visceral leishmaniasis. *J Clin Microbiol.* 2006; 44: 2343.

Solicitud de Sobretiros:

Dr. Silvio Apodaca
 Instituto de Medicina Tropical
Investigación_docencia@imt.edu.py