Hepatoesplenomegalia febril en un lactante

MS. Martínez García[a], M. Fernández Ibieta[a],
B. Rubio Gribble[b], E. Salcedo[b], D. Montes Ventura [b] ,
I. Auñón Martín[c]

[a]*Pediatra. CS Getafe Norte.*

[b]*Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Getafe.*

[c]*Pediatra CS San Blas, Parla.*

Madrid.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2006;8:51-63

María Fernández Ibieta, mfndezibieta@hotmail.com

Resumen

La esplenomegalia febril es un desafío diagnóstico, y más aún desde la Atención Primaria. Describimos un caso de una lactante, con fiebre intermitente de varias semanas de evolución. El hallazgo dominante era una esplenomegalia llamativa de 7-8 cm y una hepatomegalia de menor tamaño. Se realizaron pruebas complementarias siguiendo el protocolo diagnóstico, y se encontraron cifras normales de leucocitos, con anemia y trombopenia leve, aumento de colesterol, triglicéridos y ferritina. Se recogieron cultivos (sangre, heces, orina), que fueron negativos y serologías de virus, bacterias atípicas y leishmania, también negativas. Ante la anemización progresiva se ingresó a la paciente durante una semana, sin llegar a un diagnóstico. Posteriormente, y cuando la paciente se encontraba en seguimiento en la consulta de Atención Primaria, se recibió el resultado positivo para PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) de Leishmania sp. La paciente reingresó y fue tratada con Anfotericina B liposomal en dosis estándar, con desaparición de la fiebre y disminución progresiva de la esplenomegalia. Desde el inicio de los síntomas presentaba además una lesión costrosa en cuero cabelludo, que fue biopsiada dos meses después del ingreso, y que dio como resultado leishmaniasis cutánea. En poco tiempo la lesión evolucionó a alopecia cicatricial, y no fue necesario ningún otro tratamiento.

El kala-azar o leishmaniasis visceral es endémico en el área mediterránea, y es habitualmente causado en nuestro medio por L. infantum. Cursa habitualmente con pancitopenia y fiebre en picos, incluso períodos de defervescencia, y es la esplenomegalia el hallazgo habitual. El tratamiento clásico incluye los antimoniales aunque, debido a las resistencias (sobre todo en las formas de la India), se puede tratar con anfotericina B liposomal. Se han descrito casos de leishmaniasis viscerales y cutáneas concomitantes, sobre todo en inmunodeficiencias. Creemos interesante este caso en el que describimos a una lactante, no inmunodeprimida, con ambos tipos de leishmaniasis: visceral y cutánea, que sería el primero descrito en nuestro país.

Palabras clave: *Esplenomegalia, Leishmaniasis cutánea, Leishmaniasis visceral, Fiebre de origen desconocido.*

Abstract

Fever and splenomegaly are a diagnostic challenge, mainly from Primary Care Centres. We describe here the case of a female infant with intermittent fever over several weeks, in which a giant splenomegaly of 7-8 cm and a smaller hepatomegaly were the main symptoms. Diagnostic protocol was followed, and normal accounts of leucocytes were found, but also anemia and mild thrombopenia, with increased cholesterol, triglicerydes and ferritine. The procedure included cultures (urine, blood, faeces) and serology from virus, atypical bacteria and leishmania, all of them negative. Increasing anemia was the cause of hospital admission for one week, although no diagnosis was reached. Afterwards, when the patient was being followed in our Primary Care Centre, a positive result for Leishmania sp PCR (Polimerase Chain Reaction) was informed. With a diagnose of visceral leishmaniasis, the patient then received standard doses of liposomal Amfotericin B disappearing afterwards fever and (slowly over a period of several months) splenomegaly. From the beginning of symptoms, our infant showed a scabbed lesion on her scalp, which was biopsied two months after treatment with amfotericin, being "cutaneous leishmaniasis" the new diagnose. The patient did not receive any other treatment and her lesion improved, although it remains as an atrophic scar.

Kala-azar or visceral leishmaniasis is endemic in the Mediterranean countries, being L. infantum the most prevalent species in our area. Pancytopenia and high fever are common, although afebrile periods of time can also be found in leishmaniasis case series. Splenomegaly is the most common symptom. Classic treatment included pentavalent antimonials but due to recent resistance of Indian species to this drug, visceral leishmaniasis can be treated with liposomal amfotericin B. Concomitant cutaneous and visceral leishmaniasis have been described, moreover among immunodepressed adults. We believe this is a very interesting case, where we describe a healthy infant with both types of leishmaniasis: visceral and cutaneous, which is the first one described in our country.

Key words: *Cutaneous leishmaniasis, Splenomegaly, Visceral leishmaniasis, Fever of unknown origin.*

Introducción

La hepatoesplenomegalia febril es un síndrome raro en una consulta de Atención Primaria en Pediatría, y más aún en lactantes. En casos de niños inmigrantes, adoptados o viajeros, el paludismo (primer diagnóstico que hay que tener en cuenta) debe ser descartado de manera urgente. Gracias al concepto de "atención continuada", y contando con una estrecha colaboración con nuestro hospital de referencia (laboratorio, microbiología, ecografía y pediatría), el pediatra de Atención Primaria (AP) puede llegar a progresar en el diagnóstico de este síndrome. Describimos un caso de leishmaniasis visceral y cutánea (poco habitual en la forma mediterránea de esta enfermedad), que debutó con fiebre prolongada y hepatoesplenomegalia, en cuyo diagnóstico se colaboró intensamente desde el ámbito tanto extra como intrahospitalario.

Caso clínico

Una lactante de 6 meses (caucásica, sin

antecedentes familiares ni personales de interés, ni de viajes fuera de la Comunidad de Madrid, con desarrolllo ponderoestatural y psicomotor normal y vacunada de manera correcta hasta la fecha, según calendario oficial) consulta por fiebre alta en picos (máximo 39,5 ºC axilar), de 48-72 horas de evolución, con buena respuesta a antitérmicos, asociada a una mínima rinorrea, y una única deposición blanda en las horas previas, con estado general excelente y sin apenas rechazo de las tomas. Había consultado el día previo en las urgencias del centro hospitalario de referencia, y se le había diagnosticado un cuadro vírico.

Durante la exploración física en la consulta se objetivó una esplenomegalia dura, aparentemente no dolorosa, de unos 4-5 cm, acompañada de hepatomegalia leve de 2-3 cm (nunca observadas anteriormente en la paciente). El resto de la exploración resultó anodina, salvo una lesión costrosa de 0,5 cm en cuero cabelludo. No se constató cuadro catarral agudo, ni exudados amigdalares, ni adenopatías. Presentaba buen color de piel y mucosas (no ictericia). Se solicitó analítica urgente: hemograma con fórmula manual, bioquímica con PCR, serología de virus Ebstein Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), toxoplasmosis y antígeno de leishmania en orina. Se apreció anemia normocítica (9,8 mg/dl de hemoglobina), con cifras normales de leucocitos, desviación izquierda (15% de cayados) y linfocitosis relativa. Las plaquetas estaban en límites bajos de la normalidad. Las pruebas de coagulación eran normales, pero la bioquímica sanguínea estaba alterada: se apreciaba un aumento de LDH (967 mg/dl), una hiperferritinemia (674 mg/dl), hipertrigliceridemia (574 mg/dl) y una hipertransaminasemia leve-moderada (175 y 150 UI/L de GOT y GPT respectivamente). La serología para VEB, CMV, toxoplasmosis y antígenos de leishmania en orina fue negativa. Los controles analíticos evolutivos bioquímicos y hemáticos se reflejan en la Tabla I.

La fiebre persistió seis días más, y se mantuvo un buen estado general, con un seguimiento diario en el que se apreció palidez de piel y mucosas, y un aumento progresivo del tamaño del bazo, hasta 7 cm, y del hígado, hasta 4 cm. Se realizó una ecografía abdominal urgente, donde se apreció hepatomegalia con ecogenicidad homogénea y esplenomegalia de 82 mm con lesiones mal delimitadas hipoecogénicas difusamente distribuidas, y pequeñas adenopatías a lo largo del hilio esplénico. Se repitieron las serologías para leishmania (en sangre), y se amplió a bartonella y parvovirus B19, virus de la hepatitis A (VHA),

Tabla I. *Parámetros bioquímicos y hematológicos*

					Inicio tratamiento			
Fecha	**18/1**	**23/1**	**25/1**	**28/1**	**3/2**	**10/2**	**15/2**	**11/3**
Glucosa (mg/dl)	101	133	–	80	–	87	–	–
Creatinina (mg/dl)	0,44	0,1	–	0,46	–	0,5	0,51	–
GOT (UI/L)	175	200,7	–	260	215	171	93	47
GPT (UI/L)	150	202	–	250	192	168	83	67
GGT (UI/L)	–	–	–	86	–	61	37	–
Bilirrubina total (mg/dl)	–	0,66	–	0,6	1,2	0,74	–	–
Bilirrubina directa (mg/dl)	–	–	–	–	0.3	–	–	–
Fosfatasa alcalina	249	–	–	283	–	293	263	–
LDH	996	1048	–	954	982	1260	593	–
Colesterol (mg/dl)	138	–	–	118	–	138	124	–
Triglicéridos (mg/dl)	524	–	–	312	–	518	179	–
Proteínas	7,2	7,2	–	6.7	–	8,1	–	–
Albúmina	–	–	–	3,8	–	4,4	4,1	–
PCR (mg/dL)	40,7	29,9	–	10	24,7	–	26	1
Ferritina	674	–	–	396	–	133	143	–
Hemoglobina (mg/dl)	9,8	8,02	7,8	8,1	8,4	9	8,5	10,7
VCM	73,8	74	73	71	72	72	71	72
Reticulocitos	–	–	3,21	4,6	–	–	–	–
Leucocitos	9.730	8.700	7.710	5.340	8.540	7.630	6.590	10.700
Cayados/blastos	15/0	1/0	–	1/1	1/0	–	1/0	0/0
Segmentados (%)	16	28	34	36	23	29	36	20
Linfocitos (%)	55	66	57	49	71	59	41	69
Monocitos (%)	2	4	8	11	5	6	20	–
Basófilos (%)	0	0	0	0	1	–	0	0
Eosinófilos (%)	0	1	1	0	1	0	2	2
Plaquetas (X 10^3/L)	168	147	159	161	122	184	184	371
Tiempo protrombina	118	110	97	–	118	–	–	–
Tiempo cefalina	26,3	35,4	35,5	–	39	–	–	–
Fibrinógeno	–	280	260	–	345	–	–	–
VSG	–	–	–	–	–	–	45	–

virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC) y VIH, que fueron negativas. Al séptimo día de fiebre, con una hemoglobina de 7,8 mg/dl, se decide ingreso para continuar el estudio hospitalario: se realizó punción de médula ósea donde no se apreciaron signos de malignidad, ni imágenes de he-

mofagocitosis. En la extensión de sangre periférica se observaron algunos blastos que no fueron confirmados en dicha punción. El cultivo de micobacterias y parásitos en médula ósea fue negativo. La fiebre persistió las primeras 48 horas del ingreso. Ante el buen estado general, ausencia de fiebre, no aumento de anemización, y en espera de resultados, se dio de alta a la paciente tras cinco días de ingreso.

Permaneció afebril seis días, reapareció la fiebre en picos de 39 ºC durante cinco días más, y se conservó el buen estado general, pero se mantuvo la hepatoesplenomegalia. Durante ese tiempo estuvo controlada en la consulta de AP, hasta que se recibió desde el Centro Nacional de Microbiología Carlos III, el resultado positivo de PCR (reacción en cadena de polimerasa) para *Leishmania sp.* Se reingresó a la paciente, con el diagnóstico de leishmaniasis visceral, que recibió tratamiento en dosis estándar de anfotericina B liposomal, quedó afebril desde entonces, con mejoría progresiva de los parámetros hemáticos y bioquímicos. La hepatomegalia desapareció en 2-3 meses y la esplenomegalia regresó lentamente en el transcurso de seis meses.

En el seguimiento, la lesión costrosa inicial del cuero cabelludo, no conside-

Figura 1. *Alopecia residual en cuero cabelludo tras lesión de leishmaniasis cutánea.*

rada relevante en ningún momento, aumentó de tamaño, perdió la costra, y mostró una superficie lisa amarillenta donde confluían varias pápulas pequeñas. Al persistir la lesión, se decidió realizar estudio anatomopatológico de la misma, en el que se encontró infiltrado inflamatorio mixto con frecuentes histiocitos que contenían estructuras puntiformes Giemsa positivas compatibles con leishmaniasis cutánea. Dicha lesión, a los seis meses de seguimiento, persiste como alopecia cicatricial (Figura 1).

Fiebre de origen desconocido con hepatoesplenomegalia en lactantes: etiología

Se define la fiebre de origen desconocido (FOD) en Pediatría como aquel proceso febril de un mínimo de ocho días de duración, en el que no se puede establecer un diagnóstico después de un estudio inicial ambulatorio y hospitalario[1]. Actualmente hasta un 20% de la FOD no llega a un diagnóstico, y la fiebre desaparece en la gran mayoría de los casos[1]. Hasta un 50% de los pacientes pediátricos remitidos inicialmente para estudio de FOD presenta en realidad infecciones autolimitadas, múltiples, encadenadas en un lapso de tiempo breve, o bien defervescencia definitiva al inicio del estudio[2]. Hay que considerar la variabilidad térmica fisiológica a lo largo del día; algunos lactantes tienen una temperatura de 37,4 ºC axilar en horas diurnas. En la FOD, las infecciones ocupan el 50-75% de los diagnósticos, seguidos de los procesos malignos (13-20%) y las enfermedades del tejido conectivo (9-14%)[1,2].

La hepatoesplenomegalia con fiebre prolongada en un lactante es un desafío diagnóstico de carecer urgente. La mayoría de los casos en nuestro medio corresponde a síndromes mononucleósicos. El estado general del niño, la ausencia de adenopatías o faringoamigdalitis exudativa y el tamaño y la consistencia del bazo e hígado pueden hacernos dudar de este diagnóstico.

La detección de esplenomegalia se correlaciona con un aumento del tamaño del bazo entre 2-3 veces sus medidas normales[2], aunque la presencia de bazo palpable no siempre es patológico: 15-30% de los lactantes sanos pueden presentarlo.

La esplenomegalia neonatal puede estar causada por colestasis, causas infecciosas (sepsis, TORCH, hepatitis vírica), metabólicas (déficit de alfa 1 antitripsina, galactosemia, fructosemia, fibrosis quística) o por hemopoyesis extramedular[2,3].

Las causas de esplenomegalia febril en lactantes se resumen en la Tabla II[2,3].

Tabla II. *Causas de esplenomegalia febril en lactantes*

Activación de la respuesta inmune esplénica
- Infecciones: (causa más frecuente[3,5,7]) agudas o crónicas.
  - Virus: mononucleosis, VEB, CMV, hepatotropos, VIH, sarampión, *coxsackie, parvovirus.*
  - Bacterias: sepsis, infección urinaria, endocarditis subaguda, tuberculosis, *brucella, bartonella, salmonella (Typhi), rickettsia, borrelia, leptospira,* tularemia.
  - Hongos: candidiasis sistémica, histoplasma.
  - Parásitos: toxoplasma, *leishmania, plasmodium, tripanosoma.*
- Inmunodeficiencias y enfermedades autoinmunes (raro en lactantes: combinada grave, enfermedad granulomatosa, artritis idiomática juvenil, lupus, fiebre reumática, etc.).

Activación de la función de secuestro esplénica: anemias hemolíticas
- Congénitas: drepanocitosis y otras hemoglobinopatías (talasemias, alteraciones de la membrana, hemoglobinopatías. (No es habitual que cursen con fiebre salvo en el secuestro esplénico en la drepanocitosis.)
- Adquiridas: infecciosas, autoinmunes.

Esplenomegalias infiltrativas
- Malignas (leucemias, linfomas, neuroblastoma, histiocitosis de clase I, metástasis).
- Tesaurismosis (raro con fiebre): Gaucher, Nieman-Pick, etc.
- Síndromes hemofagocíticos.

Procesos locales esplénicos
- Traumáticos: rotura espontánea, trauma cerrado.
- Infecciosos: absceso esplénico.
- Tumorales: quiste congénito o parasitario, tumor sólido, linfangioma.

Esplenomegalias habitualmente afebriles
- Congestivas: hipertensión portal por cirrosis o malformaciones vasculares de diversa índole o cardiopatías.
- Otras: anemia ferropénica, megaloblástica, osteopetrosis, fibrosis quística, hiperplasia nodular regenerativa.

La esplenomegalia gigante febril se suele asociar, en el lactante y el niño, a leishmaniasis visceral, linfoma esplénico, paludismo, histiocitosis, síndrome hemofagocítico, leucemias (de células peludas) o esplenomegalia gigante tropical[3].

En cualquier esplenomegalia se pueden apreciar signos de hiperesplenismo: pancitopenia y compensación hiperplásca de médula ósea[2,3].

El síndrome hemofagocítico, incluido desde 1991 dentro de las histiocitosis de clase II (activación y proliferación desmesurada de los histiocitos de línea macrofágica), es un entidad poco frecuente pero potencialmente mortal que se debe valorar siempre en un lactante con fiebre, hepatoesplenomegalia, hiperesplenismo, hiperferritinemia e hipertrigliceridemia o hipofibrinogenemia[4]. Para su diagnóstico se requieren además signos

de hemofagocitosis en la biopsia de médula ósea (fagocitosis, por parte de los macrófagos de la médula ósea, de elementos hematopoyéticos). Puede ser primario (hereditario) o asociado a infecciones, neoplasias o conectivopatías[4].

Fiebre de origen desconocido en lactantes con hepatoesplenomegalia: diagnóstico.

Se recomienda iniciar estudio ante toda esplenomegalia febril aguda no filiada, de duración superior a siete días. En la anamnesis inicial, se debe valorar: dolor, afectación del estado general por la fiebre, tos, síndrome tumoral, adenopatías, dolor abdominal, hemorragias, *rash,* artralgias y disfunción hepática. Entre los antecedentes figurará: patología neonatal e infecciones de repetición o crónicas, así como los viajes, contactos con animales, picaduras de insectos y brotes epidémicos en la escuela[2,3]. Se debe interrogar por antecedentes familiares de enfermedades metabólicas o infecciosas recientes.

En la exploración física se han de tener en cuenta signos de alteración hematológica como palidez, petequias, así como de alteración hepática o cardiológica[3].

Las pruebas diagnósticas de primer nivel en una fiebre prolongada con hepatoesplenomegalia y ante la ausencia de síntomas específicos (en cuyo caso se realizaría un estudio dirigido) comprenden: hemograma, VSG, bioquímica (con inclusión de función hepática y renal, triglicéridos, proteína, albúmina y ferritina), coagulación y orina (sedimento, valoración de urocultivo). Se ha de solicitar además: hemocultivo, coprocultivo, serologías (VEB, CMV, virus hepatotropos, toxoplasma, brucella, leishmania) y ecografía abdominal[2,3].

En una segunda fase, si los resultados no han sido concluyentes, se debe repetir el hemograma, con la bioquímica previa, repetir y ampliar la serología (e incluir, si no se ha solicitado antes: leishmania –serología y PCR–, además de rickettsia, borrelia, leptospira, bartonella), hemocultivo (valorable incluir hongos), inmunoglobulinas, radiografía de tórax, complemento y Mantoux[2]. En este momento, se debe plantear la biopsia de médula ósea y el ingreso hospitalario. Este último se realizará siempre que exista sospecha de esplenomegalia congestiva, hiperesplenismo con anemización, esplenomegalia dolorosa, crisis hemolítica, sospecha de malignidad o de lesión ocupante de espacio.

El estudio de tercer nivel incluiría: autoanticuerpos, extensión de gota gruesa, que en inmigrantes o niños que han regresado de un viaje a zonas endémi-

cas se debe realizar inicialmente. En este grupo se realizará además estudio de tripanosoma, se repetirán las pruebas anteriores y se valorará realizar TAC, y punción-aspiración esplénica, o biopsia si esta última no fuera concluyente[2].

Leishmaniasis visceral en lactantes

La leishmaniasis visceral (*kala-azar* o fiebre negra) está causada en el ámbito mediterráneo por *L. infantum*. *L. Donovani* produce la enfermedad en la India y *L. Chagasi* en Sudamérica. Otros tipos de leishmanias (*tropica, major, etiopica, braziliensis,* etc.) producen la enfermedad cutánea y cutáneo-mucosa[5]. Es una enfermedad endémica en el área mediterránea, incluyendo nuestro país. El parásito causante es un protozoo de la familia de los tripanosómidos y posee dos formas: flagelada (promastigote) o sin flagelo (amastigote), que predomina en los vertebrados. Es una antropozoonosis transmitida por mosquitos (flebotomos). El reservorio en la India es el hombre; sin embargo, en el tipo mediterráneo es el perro (se ha estimado una incidencia de un caso de leishmaniasis o kala-azar humano por cada 100 caninos), y habitualmente su hábitat se sitúa entre los 300 y los 1.200 metros de altitud.

La picadura (del insecto hembra) ocurre al anochecer en las estaciones más cálidas (primavera-principios de otoño)[6]. El insecto absorbe sangre con monocitos que contienen amastigotes. En el tubo digestivo del insecto, los parásitos desarrollan flagelo (promastigotes) para migrar a la parte anterior del tubo digestivo y ser fácilmente inoculados después de una semana. Dichos promastigotes, tras la picadura en el hombre, son fagocitados por monocitos, donde residen en forma amastigote en fagolisosomas, e invaden el sistema retículo-endotelial. La incubación es de uno a seis meses y en el desarrollo de la forma visceral influye el fracaso de la inmunidad, donde intervienen, los CD4, las células NK, etc[6]. Se considera una enfermedad oportunista en adultos infectados con VIH, habitualmente con menos de 200 CD4+[5].

Las lesiones que se pueden encontrar son consecuencia de la hiperplasia del sistema retículoendotelial, pueden aparecer adenopatías mesentéricas, hiperplasia de médula ósea, con o sin hemofagocitosis, proliferación de las células de kupfer hepáticas, infartos esplénicos, etc.[5,6,7].

El inicio de la clínica puede ser brusco o progresivo, hasta alcanzar una "meseta", incluso con algún período de defervescencia. Habitualmente cursa con dos o tres picos diarios de fiebre, aunque es muy variable ("fiebre loca"). Puede exis-

tir anemia, subictericia, incluso púrpura trombocitopénica en situación de pancitopenia grave. La esplenomegalia se desarrolla tras tres a cuatro semanas de enfermedad y es indolora, y cursa junto con una hepatomegalia de menor rango, también indolora. Pueden existir adenopatías (más frecuente en el kala-azar africano), y se han descrito también neumopatías y nefropatías intersticiales[5,6].

Existe anemia normocrómica arregenerativa, leucopenia (2.000-4.000) con linfocitosis reactiva, trombopenia moderada y ausencia de eosinófilos. La VSG se encuentra elevada, existe hipoalbuminemia (menor a 30g/L), hiperganmaglobulinemia y algunos autoanticuerpos pueden ser positivos. Otros datos menos frecuentes son: hemofagocitosis, fibrinopenia, hipertrigliceridemia, hiponatremia (por síndrome de secreción inadecuada de ADH)[5,6].

El diagnóstico se realiza, de forma inequívoca, mediante frotis de médula ósea y tinción de Giemsa, donde se aprecian los amastigotes intra o extracelulares (sensibilidad del 54 al 85%). El cultivo en medio NNN (Nicole-Novy-MacNeal) puede tardar cuatro meses en crecer. La serología ofrece en ocasiones falsos negativos en lactantes e inmunodeprimidos, y falsos positivos en malaria o tripanosomiasis[7]. En una serie de 12 casos pediátricos de leishmaniasis visceral publicada en el año 2000[7] la serología inicial para leishmania fue negativa en la mitad de los niños, todos ellos menores de 36 meses.

El método más sensible (hasta 100% de sensibilidad en muestras de médula ósea, y 96% en sangre periférica) es la detección de material genómico de leishmania mediante PCR. Existe, asimismo, una prueba de detección rápida de antígeno en orina (con una sensibilidad superior al 90%).

El examen microscópico de aspirado esplénico muestra también una gran sensibilidad (98%), aunque se asocia a hemorragias. También se han encontrado amastigotes en muestras gástricas y pulmonares[6].

Sin tratamiento, la leishmaniasis es una enfermedad con un curso progresivo a caquexia y muerte por sobreinfección bacteriana y hemorragia. Clásicamente se ha utilizado terapia con antimoniales: antimoniato de meglumina (Glucantime®) 20 mg/kg/dia durante 28 días iv o im[5]. Existe un cuadro de intolerancia a éstos, idiosincrásica, con fiebre y rash, así como la posibilidad de intoxicación por antimoniales. Hasta el 50% de las formas indias presenta ya resistencia a estos fármacos[6], no así las formas mediterráneas. Actualmente la

anfotericina B en su forma liposomal acorta el tratamiento (3-5 mg/kg/día durante cinco días y recuerdo al décimo) y es mucho mejor tolerada, aunque más cara. Existen otros tratamientos alternativos como la paramomicina, la pentamidina y el IFN-gamma no aceptados universalmente[5,6].

Los datos que indican curación son la apirexia, la regresión de la esplenomegalia (que puede tardar hasta seis meses), la reticulocitosis, la reaparición de eosinófilos, la disminución de la tasa de anticuerpos y la positivización de la reacción de Montenegro (actualmente en desuso).

Existe una leishmaniasis dérmica post-kala-azar, cuadro que recuerda remotamente a la viruela (rash maculopapular o nodular generalizado)[5], si el tratamiento no ha sido curativo (hasta un 15% de las leishmaniasis indias). Suele regresar espontáneamente al cabo de meses. Es una complicación de la leishmaniasis visceral y puede aparecer hasta tres años después de ésta.

Leishmaniasis cutánea

La mayoría de las lesiones de leishmaniasis cutáneas ("botón de oriente") están producidas, en nuestro medio, por *leishamania tropica* o *leishamania major.* Son lesiones que evolucionan de pápulas a nódulos que se ulceran, con una depresión central y un borde indurado que termina, al cabo de meses o años, en una cicatriz atrófica. Pueden existir lesiones satélites y linfangitis[6]. Las llamadas leishmanias cutáneo-mucosas, formas agresivas y deformantes, producidas por las *leishamanias braziliensis, panamensis, guyanensis* no son endémicas en el viejo mundo.

Se estima una incidencia de 1,5 millones de casos nuevos anuales globalmente. En 1980 se logró identificar una *Leishamania infantum* en dos lesiones cutáneas[7] y, de manera inversa, en 1993 se identificó una *Leishamania tropica* como causante de enfermedad visceral[9]. El diagnóstico está basado en el hallazgo de una úlcera redondeada, de evolución tórpida, en cuya biopsia pueden observarse amastigotes tanto intra como extracelularmentre. La serología puede ser negativa en casos de Leishmaniasis cutánea, y no supone una ayuda diagnóstica. Clásicamente, y para determinar la subespecie de leishmania, se ha usado análisis de isoenzimas, pero resulta poco práctico[9].

Es importante recordar que la historia natural de la leishmaniasis cutánea es hacia la curación, aunque en ocasiones puede demorarse hasta tres años, por lo que se han ensayado diversos tratamientos, como la inyección intralesional

de estibogluconato sódico, crioterapia, antimoniales intralesionales e incluso anfotericina B tópica. Se han ensayado también tratamientos sistémicos que incluyen los antimoniales, la pentamidina y la anfotericina B, esta última resulte de dudosa eficacia. No hay un consenso, en definitiva, sobre una terapia segura, eficaz, fácil de administrar y económica para la leishmaniasis cutánea[9], aunque los antimoniales pentavalentes sistémicos continúan siendo la terapia más usada.

Discusión

Hemos descrito un caso en el que se diagnostica una lesión de leishmaniasis cutánea asociada a una leishmaniasis visceral, entidades clásicamente causadas por subespecies distintas de leishmania. Por otro lado, queremos también destacar la serología negativa al inicio del estudio, este hecho es habitual en lactantes.

No es el primer caso descrito de desarrollo de la forma visceral acompañada de lesiones cutáneas. La leishamania infantum se consideraba un patógeno exclusivamente visceral hasta que en 1980 Rioux et al identificaron este parásito en pacientes con leishmaniasis cutánea, hecho que ha sido confirmado en varios países en el área mediterránea[7,10-12]. Las lesiones cutáneas son raras en la leishmaniasis visceral clásica mediterránea, no así en la africana[10] y en la India (leishmaniasis dérmica post-kala-azar). La razón última de por qué este parásito puede causar uno u otro tipo de leishmaniasis, o ambos, permanece desconocida. Se ha propuesto que sólo algunas cepas o isoenzimas de *Leishmania infantum* tienen un alto dermotropismo; incluso se ha llegado a postular que tras una lesión incipiente cutánea la Leishmania podría proliferar en el sistema retículo endotelial tras el fracaso de la inmunidad local, y esto podría ser más habitual en lactantes e inmunodeprimidos. En 1997 Postigo et al describieron a una serie de seis pacientes VIH+ en los que coexistían lesiones cutáneas y enfermedad visceral. En todos ellos, ambos tipos de lesiones desaparecieron tras el tratamiento sistémico, y en algún caso, la lesión cutánea fue el indicador de recurrencia de leishmaniasis visceral[11]. En nuestra paciente, la lesión se diagnosticó a los dos meses de haber recibido tratamiento sistémico con anfotericina B, lo cual puede indicar un fracaso del tratamiento para la enfermedad cutánea, o bien una lesión residual, ya que desapareció poco después de la biopsia, dejando una alopecia cicatricial de 1-2 cm. Nuestro caso sería el primero publicado en nuestro país en el que conviven ambos tipos de enfermedad en una lac-

tante no inmunodeprimida. Durante el estudio no fue posible tipificar el subtipo ni las isoenzimas, aunque todo hace pensar que pudiera tratarse del mismo género de Leishmania que la causante de la enfermedad visceral.

Bibliografía

1. Calello DP, Shah SS. The child with fever of unknown origin. Pediatr Case Rev. 2002;2:226-239.

2. Zafra Anta MA, Sánchez Albisua I. Esplenomegalia. En: Zafra MA, Calvo C, García ML, Baquero F, Arribas N, Jiménez J, y cols. Manual de diagnóstico y terapéutica en Pediatría. 3.ª ed. Madrid: Publires; 1995. p 227-230.

3. Martín-Mateos MA, Cruz M. Exploración del bazo. En: Galdo A, Cruz M. Tratado de exploración clínica en Pediatría. Barcelona: Masson; 1995. p 459-468.

4. Herrero Hernández A, Ramírez Jiménez F, García Martín F, Martínez Valverde A. Síndromes hemofagocíticos. An Esp Pediatr. 1998;49:230-236.

5. Herwald BL. Leishmaniasis. The Lancet. 1999; 354:1191-1199.

6. Kafetzis DA, Maltezou HC. Visceral leishmaniasis in Paediatrics. Curr Opin Infect Dis. 2002; 15:289-294.

7. Del Giudice P. Cutaneous leishmaniasis due to leishmania infantum. Arch Dermat. 1998;134: 193-198.

8. Gagnaire MH, Galambrun C, Stephan JC. Hemophagocytic syndrome: a misleading complication of visceral leishmaniasis in children: a series of 12 cases. Pediatrics. 2000;106:e58.

9. Hepburn NC. Management of cutaneous leishmaniasis. Curr Opin Infect Dis. 2001;14: 151-154.

10. Ben Ami R, Schnur LF, Golan Y, Jaffe CC, Mardi T, Zeltsen D. Cutaneous involvement in a rare case of adult visceral leishmaniasis acquired in Israel. J Infect. 2002;44:181-184.

11. Postigo C, Llamas R, Zarco C. Cutaneous lesions in patients with visceral leishmaniasis and HIV infection. J Infect. 1997;35:265-268.

12. Ayadi A, Loukil M, Lakhoua R. Case report of skin manifestations in infantile mediterranean kala-azar. Ann Pediatr (Paris). 1992;39:265-267.