

Sepsis meningocócica y leishmaniasis visceral. Una coinfección infrecuente

R. MONTIEL CRESPO^a, S. QUINTERO OTERO^a, F. RUBIO QUIÑONES^a, A. HERNÁNDEZ GONZÁLEZ^a,
R. LADINES CASTELLO^b Y L. DELGADO^c

^aUnidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

^bServicio de Hematología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

^cServicio de Inmunología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz. España.

El diagnóstico de infección por *Leishmania* es con frecuencia difícil de realizar, ya que la presentación clínica puede ser incompleta en casos de coinfección.

Describimos el caso de un niño de 6 años de edad que presentó una sepsis meningocócica grave al mismo tiempo que una coinfección no sospechada por *Leishmania*. No había antecedentes de inmunodepresión previos a este episodio y la serología para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue negativa. Un aspirado de médula ósea, en la segunda semana, confirmó el diagnóstico de leishmaniasis. Aunque la infección concomitante de estos 2 microorganismos pudo empeorar el curso de la enfermedad, la evolución fue satisfactoria.

Este caso sugiere la necesidad de considerar la presencia de patógenos no usuales cuando hay fiebre persistente tras una sepsis meningocócica y, por tanto, de realizar una investigación microbiológica exhaustiva.

PALABRAS CLAVE: enfermedad meningocócica, leishmaniasis visceral, infección, pediatría.

MENINGOCOCCAL SEPSIS AND VISCERAL LEISHMANIASIS. AN INFREQUENT COINFECTION

Diagnosis of *Leishmania* infection may be difficult to establish because its clinical presentation may be incomplete in cases of coinfection.

Correspondencia: Dra. R. Montiel Crespo.
Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario o Puerta del Mar.
Avda. Ana de Viya, 21. 11009 Cádiz. España.
Correo electrónico: Uciped.hpm.sspa@juntadeandalucia.es

Manuscrito aceptado el 22-I-2004.

We describe the case of a 6-year-old boy who presented severe meningococcal disease, prolonged fever and unsuspected *Leishmania* co-infection. The patient had no clinical evidence of immunosuppression prior to this episode and his HIV test was negative. A bone marrow aspirate performed two weeks later confirmed the diagnosis of *Leishmania* infection. Although concomitant infection with both species could have worsened the course of the disease, outcome was satisfactory.

This case report highlights the need to consider unusual pathogens in cases of persistent fever after severe meningococcal disease, as well as the need to perform exhaustive microbiological investigations.

KEY WORDS: meningococcal disease, visceral leishmaniasis, infection, children.

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis visceral tiene una gran relevancia en nuestro país por ser una zona endémica con una elevada frecuencia de infecciones subclínicas y por las dificultades diagnósticas y terapéuticas que plantea.

Afecta con preferencia a niños, aunque en los últimos años la incidencia ha disminuido enormemente en nuestro medio por razones no bien establecidas. En adultos, sin embargo, ha aumentado en las últimas 2 décadas como consecuencia sobre todo de los casos de coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

El cuadro clínico típico se basa en la presencia de fiebre prolongada, hepatosplenomegalia y pancitopenia, aunque en casos de coinfección, la presenta-

ción de la enfermedad puede ser atípica, con una importante afección sistémica y ausencia de la clásica esplenomegalia, lo que dificulta su diagnóstico.

Describimos el caso de un niño en el que el desarrollo de una enfermedad meningocócica grave pudo haber contribuido a la reactivación de una leishmaniasis latente.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 6 años de edad con antecedentes asmáticos, correctamente vacunado, que ingresó en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) en estado de shock séptico.

Con anterioridad se encontraba asintomático y 24 h antes comenzó con fiebre, vómitos y deterioro del estado general, por lo que acudió al hospital.

En la exploración se apreciaba un mal estado general, decaimiento con tendencia al sueño, temperatura axilar de 38,2 °C, petequias y equimosis diseminadas por el tronco y las extremidades, frecuencia cardíaca de 150 lat/min con ritmo de galope sin soplos, mala perfusión periférica, presión arterial de 130/65 mmHg, respiración taquipneica a 60 respiraciones/min, saturación transcutánea de oxígeno de 98% con suplemento de oxígeno por sonda nasofaríngea a un flujo de 1,5 l/min, abdomen blando sin megalias, y signos meníngeos positivos.

Los exámenes complementarios realizados a su ingreso muestran un hemograma con 19.800 leucocitos/mm³ con desviación izquierda, Hb 11,3 g/dl, hematocrito 33,4% y plaquetas 305.000/l. Bioquímica: urea 28 mg/dl, creatinina 0,8 mg/dl, glucosa 100 mg/dl, sodio 139 mmol/l, potasio 3,3 mmol/l, calcio 7,2 mg/dl. Coagulación: actividad de protrombina 38%, tiempo cefalina 73 s, fibrinógeno 140 mg/dl, antitrombina III 52%, dímeros D 5 mg/dl. Gasometría arterial: pH 7,21; PCO₂ 43,3 mmHg; PO₂ 33 mmHg; CO₃H 19,4 mEq/l; EB -6,9 mEq/l. Valor de la proteína C reactiva de 2,53 mg/dl, interleucina 6 de 1.022 pg/ml (0-20), factor de necrosis tumoral de 852 pg/ml (0-30). La radiografía de tórax no reveló alteraciones.

A su ingreso se inició tratamiento del shock con expansores de volumen y fármacos vasoactivos, antibioterapia con cefotaxima, así como tratamiento sustitutivo con hemoderivados y medidas generales de soporte intensivo.

Al segundo día de estancia en nuestra unidad se aisló en hemocultivo *Neisseria meningitidis* grupo B.

Al tercer día presentaba signos compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y en la radiografía de tórax se observaba una dilatación de la silueta cardíaca y edema agudo de pulmón (EAP); la ecocardiografía en modo 2D-M-Doppler reveló una dilatación importante de las cavidades izquierdas y derechas con función del ventrículo izquierdo muy disminuida, fracción de acortamiento del 20%, fracción de eyección del 42% y un discreto reflujo pulmonar. Los días siguientes evolucionó favorablemente del cuadro de shock séptico, coagulación

intravascular diseminada, ICC y EAP, y el estado general mejoró, aunque mantenía la febrícula.

Al séptimo día del ingreso comenzó con picos febriles y dolor en los miembros inferiores, por lo que se retiró el catéter venoso central y se realizaron nuevos cultivos, tomografía axial computarizada (TAC) craneal, ecografía abdominal, ecocardiografía Doppler y gammagrafía de miembros inferiores, sin que se encontrara el foco del cuadro.

Tras 10 días de estancia en la UCIP fue trasladado a la planta de hospitalización, donde permaneció durante 11 días más con un buen estado general y febrícula. En los últimos 2 días comenzó de forma brusca con un cuadro clínico caracterizado por fiebre elevada, adenopatías múltiples cervicales, axilares e inguinales, que aumentaron rápidamente de tamaño, taquipnea intensa, gingivostomatitis, algias generalizadas y deterioro de su estado general.

Reingresa en UCIP por insuficiencia respiratoria motivada por obstrucción de la vía aérea superior secundaria a adenopatías cervicales de gran tamaño y EAP. En la exploración destacaba un exantema maculopapuloso confluyente generalizado con adenopatías múltiples, hepatomegalia de 2 cm y bazo normal. El hemograma reveló pancitopenia, y una nueva ecografía abdominal no evidenció esplenomegalia. Precisó intubación y ventilación mecánica, así como soporte inotrópico-vasoactivo.

El estudio de médula ósea (MO) reveló su infiltración por *Leishmania*, por lo que se instauró tratamiento con anfotericina B liposomal en una dosis diaria de 3 mg/kg los días 0, 1, 2, 3, 4, y 10. Evolucionó de manera favorable, por lo que fue extubado a los 3 días de iniciar el tratamiento específico; el cuadro de fiebre y pancitopenia remitió progresivamente. El resto de los estudios diagnósticos realizados, incluidos estudio de inmunidad y serología para el VIH, fueron negativos. El aspirado de MO de control realizado 16 días después de finalizado el tratamiento mostró una MO libre de *Leishmania*. En el momento actual se encuentra asintomático y se realizan controles clínicos y analíticos semestrales.

COMENTARIO

En las últimas 2 décadas, la irrupción del VIH en los países mediterráneos, endémicos para la leishmaniasis, ha producido importantes cambios en la epidemiología, el curso clínico y la respuesta al tratamiento. En estos países, la mayor parte de los casos de *Leishmania* se producen en adultos infectados por el VIH. En estos pacientes se plantea la siguiente cuestión: ¿es la leishmaniasis una infección latente reactivada por la inmunodepresión o una primoinfección en un paciente inmunodeprimido?!

La existencia de infecciones asintomáticas u oligoasintomáticas por especies de *Leishmania* se conoce desde hace tiempo y se ha demostrado en repetidas ocasiones. En el momento actual se sabe que los casos clínicos no suponen más que un pequeño

porcentaje del total de las infecciones¹, lo cual nos plantea dificultades diagnósticas y terapéuticas en muchos de estos casos que pasan desapercibidos².

Parece un hecho irrefutable que la mayoría de las coinfecciones aparecen en individuos con un importante deterioro inmunológico. La resistencia e inmunidad contra la *Leishmania* aún no se comprende bien y el desarrollo o no de la enfermedad dependerá de la naturaleza y la magnitud de la respuesta inmunológica celular del huésped. En el caso de una respuesta inmunitaria ineficaz, el macrófago es incapaz de eliminar o inhibir el crecimiento del parásito, produciéndose la enfermedad.

Por otro lado, en los pacientes con sepsis se produce inicialmente un incremento en la liberación de mediadores inflamatorios, pero si el estado séptico persiste se produce un cambio hacia la liberación de mediadores antiinflamatorios que llevan a un estado de inmunodepresión³.

Por todo ello, basándonos en el curso clínico de la enfermedad y la normalidad inicial de los hemogramas, y aunque no podemos descartar que en nuestro paciente la sepsis no apareciera en la fase prodrómica de una infección por *Leishmania*, creemos que fue la inmunodepresión provocada por el estado séptico de nuestro paciente la causa de la reactivación de una leishmaniasis latente.

Cuando se producen infecciones simultáneas en un mismo paciente, la historia natural de cada enfermedad puede cambiar en presencia de la otra. Además, este hecho empeora el pronóstico e incrementa el riesgo de mortalidad. En pacientes inmunodeprimidos, la presentación de la forma visceral es, a menudo, atípica, con una importante afección sistémica y ausencia de la clásica esplenomegalia, por lo que el diagnóstico puede ser difícil, como ocurrió en nuestro paciente. Para ello se utilizan técnicas de serología que detectan anticuerpos, aunque tienen grandes limitaciones en el diagnóstico, por las reacciones cruzadas con otros parásitos y por la variabilidad de la tasa de anticuerpos según la edad y el estado inmunológico del paciente; de hecho, en fases iniciales de la enfermedad, en niños de corta edad y en inmunodeprimidos, con frecuencia son negativas. En la práctica clínica suele ser necesario recurrir a

pruebas invasivas; la más utilizada en nuestro país es la punción-aspiración de MO. La tinción de Giemsa permite su visualización en el 60-80% de las ocasiones, por lo que su negatividad tampoco excluye el diagnóstico. En nuestro caso, el diagnóstico fue realizado mediante este método.

En cuanto al tratamiento, estudios realizados durante la pasada década en niños demostraron que la anfotericina B liposomal, en comparación con los antimoniales, ofrece mejores resultados, cursos más cortos de tratamiento, costes más bajos de hospitalización y menos efectos secundarios, por lo que algunos autores la consideran de elección^{4,6}.

Tras el inicio del tratamiento con anfotericina B liposomal el estado general de nuestro paciente mejoró rápidamente, con desaparición de la fiebre y normalización de las alteraciones analíticas y de la función de la MO, así como ausencia del parásito en el control de aspirado de MO realizado 16 días después de finalizado el tratamiento. No se observaron efectos secundarios hepáticos, cardíacos o renales.

Este caso sugiere la necesidad de realizar un estudio microbiológico exhaustivo, que incluya patógenos no usuales, ante la presencia de fiebre persistente tras una sepsis meningocócica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moral Gil L, Moya Benavent M. ¿Qué ha sido de la leishmaniasis? *An Esp Pediatr* 1998;49:5-10.
2. Ramos Amador JT. Leishmaniasis. En: Ruza F, editor. *Tratado de cuidados intensivos pediátricos*. 3.ª ed. Madrid: Norma-Capitel, 2003; p. 1741-8.
3. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-50.
4. Di Martino L, Davidson RN, Giacchino R, Scotti S, Raimondi F, Castagnola E, et al. Treatment of visceral leishmaniasis in children with liposomal amphotericin-B. *J Pediatr* 1997;131:271-7.
5. Davidson RN, Di Martino L, Gradoni L, Giacchino R, Gaeta GB, Pempinello R, et al. Short-course treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B. *Clin Infect Dis* 1996;22:938-43.
6. Catania S, Aiassa C, Tzahtzoglou S, Catania N, Tucciarone L, Antimi A, et al. Visceral leishmaniasis treated with liposomal amphotericin B. *Pediatric Infect Dis J* 1999;18:73-5.