

Asociación entre leishmaniasis visceral y clonalidad. Revisión bibliográfica a propósito de un caso.

Visceral leishmaniasis and its link to
lymphocytic clone expansion.
A case - reporte and a literatura review.

Marull M del C, Fernández CP, Stemberg ER, Bernard H

Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga. Posadas, Misiones.

marianamarull@hotmail.com

Fecha recepción: 15/02/2017
Fecha aprobación: 6/03/2018



CASO
CLÍNICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 n° 1: 75-80
Enero - Abril 2018

Palabras claves: leishmaniasis visceral,
clonalidad,
desregulación inmune.

Keywords: visceral leishmaniasis,
clonality,
immune deregulation.

Resumen

Desarrollo del caso clínico. Se presenta el caso de un paciente masculino de 19 años de edad, sin antecedentes patológicos, que inició cinco días previos a la consulta con astenia, anorexia, pérdida de peso, epistaxis y síndrome febril, constatándose al examen físico hepatoesplenomegalia y en laboratorio pancitopenia. Con sospecha de síndrome linfoproliferativo versus parasitosis se realizó punción de médula ósea en donde destacó la presencia de macrófagos con elementos parasitarios corpusculares vinculables a leishmaniasis. En citometría de flujo se observó presencia de linfocitos B clonales.

Discusión. Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades causadas por un protozoo del género

Leishmania, transmitidas al ser humano por la picadura de insectos flebótomos. La leishmaniasis visceral (LV) es la forma más grave de la enfermedad, siendo mortal sin tratamiento. Se ha visto que puede producir marcada desregulación inmunológica permitiendo la linfomagénesis, como también estimulación antigénica persistente, pudiendo dar origen a células clonales.

Conclusión.

En regiones endémicas se debe sospechar la infección en todo paciente con hepatoesplenomegalia, síndrome febril y citopenias, realizar el diagnóstico preciso, tratamiento oportuno infectológico y posterior seguimiento de enfermedad clonal.

Abstract

We present the case of a 19-year-old male patient without prior medical conditions who referred a five-day history of asthenia, anorexia, weight loss, epistaxis and fever. Hepatosplenomegaly and pancytopenia were observed at clinical examination. A bone marrow aspiration was performed to rule out a lymphoproliferative syndrome versus systemic parasitosis: it showed the presence of macrophages with corpuscular parasitic elements that were suspicious of Leishmaniasis spp. In flow cytometry examination the presence of a monoclonal lymphocytes B expansion was observed.

Discussion. Leishmaniasis stands for a group of diseases caused by a protozoon of the Leishmania

gender, transmitted to the human being through the bite of *Phlebotomus* spp. Visceral leishmaniasis (VL) is the most severe presentation, even lethal without proper treatment. It has been associated not only with marked immunologic deregulation (allowing the lymphomagenesis), but also with antigenic persistent stimulation which can originate clonal expansion.

Conclusion. Leishmaniasis should be suspected in every patient presenting with hepatosplenomegaly, fever and cytopenia in endemic regions; a precise diagnosis is necessary to initiate proper and timely treatment, and to performe latter follow-up of the clonal disease as well.

Desarrollo del caso clínico

Paciente masculino de 19 años de edad, sin antecedentes patológicos personales y/o familiares de relevancia. Refirió haber comenzado cinco días antes de la consulta con astenia, anorexia, tos no productiva y equivalentes febriles, pérdida de peso de 5 kg aproximadamente en el último mes, agregándose epistaxis, por lo que consultó en nosocomio zonal donde se realizó taponamiento anterior y laboratorio, constatándose pancitopenia por lo que fue derivado a centro de mayor complejidad. Ingresó al Servicio de Emergencia afebril, hemodinámicamente estable. Al examen físico como dato positivo presentaba hepatoesplenomegalia, bazo 8 cm por debajo del reborde costal indoloro, sin adenopatías palpables. Hemograma: GR 3.950.000 /mm³, Hto 34%, Hb 11,1 g/dl, VCM 85 fl, HCM 28 pg, CHCM 33 g/dl. Leucocitos 2020/mm³ (Cayados 26%, N 48%, L 20%, M 6%), plaquetas 30.000/mm³, VSG 68 mm 1^{ra}h.

Frotis sangre periférica. Serie roja: anisocitosis, policromatofilia, dacriocitos. Serie blanca: neutrófilos con rasgos displásicos.

QUÍMICA: LDH 756 U/l, aumento policlonal de gammaglobulinas (**Figura 1**). Albúmina 2,5 g/l, proteína C reactiva 9,2 mg/l. Serologías virales negativas.

TAC de tórax, abdomen y pelvis: marcada hepatoesplenomegalia sin adenomegalias (**Figura 2**). Con sospecha de síndrome linfoproliferativo versus parasitosis, se realizó punción biopsia de médula ósea.

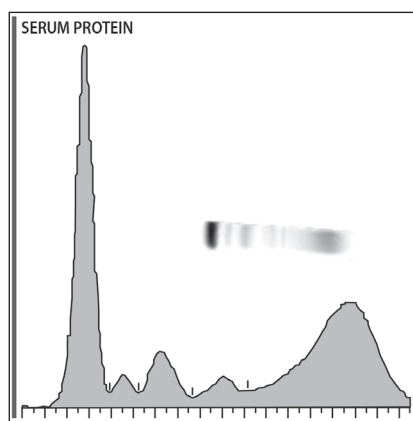


Figura 1. Proteinograma electroforético. Presencia de gammapatía policlonal.

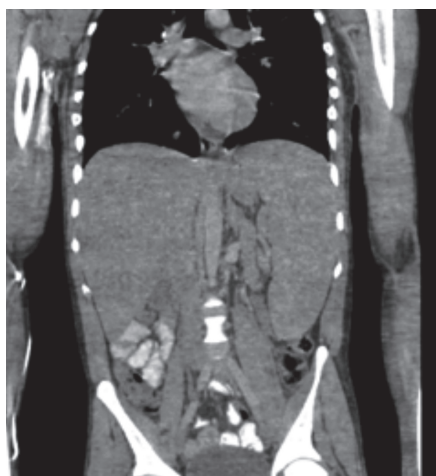
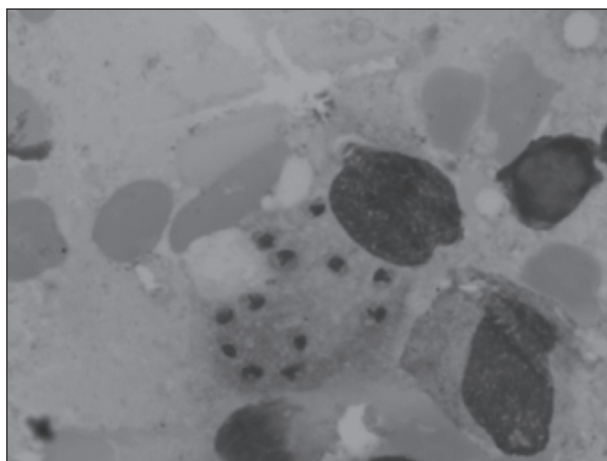
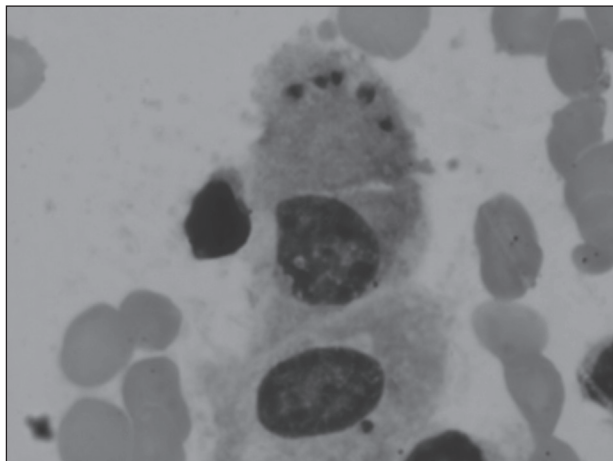


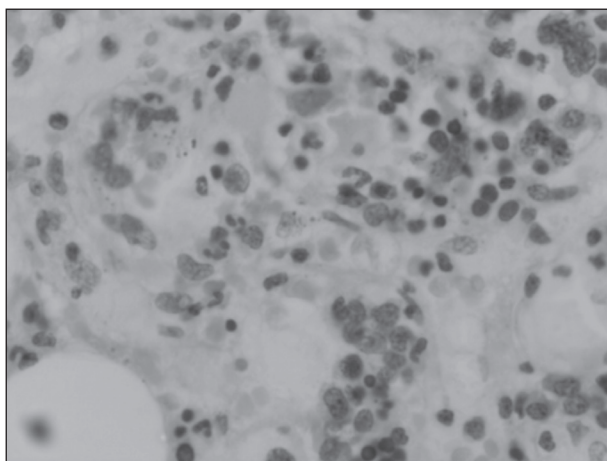
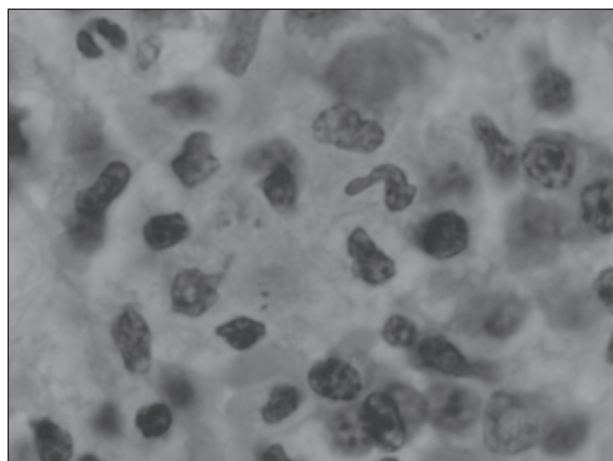
Figura 2. TAC de tórax, abdomen y pelvis con contraste. Presencia de hepatoesplenomegalia.

MEDULOGRAMA: celularidad impresionada conservada, relación mieloide eritroide conservada. Destaca la presencia de macrófagos con elementos parasitarios

corpúsculos (amastigotes) vinculables a leishmaniasis. (Figuras 3-6)



Figuras 3 y 4. Médula ósea con presencia de macrófagos con amastigotes en su interior. Objetivo 100x. Tinción May Grunwald Giemsa.



Figuras 5 y 6. Médula ósea con presencia de amastigotes. Objetivo 40x. Tinción Wright.

Anticuerpo RK 39 positivo, IFI 1/160, RK39 de médula ósea: amastigotes de leishmania.

Inmunofenotipo por citometría de flujo : células patológicas 2,03 % CD45+/, CD19+/, CD20+/, CD22+/, CD10(-), CD38+, CD49d+, CD5(-), CD23(-), CD43(-), CD200(-), CD31(-), CD11c+/, sIgM(-), CD79b+V LAIR-/+ (30%), CD103(-), CD95+, CD81+, CD62L(-), CD39+, HLA DR+/, CD27(-) y restricción en la expresión de inmunoglobulinas de superficie, cadena liviana lambda+, fenotipo vinculable a linfocitos B clonales.

Inició anfotericina liposomal por 7 días por indicación de Infectología, presentó buena respuesta al tratamiento antimicrobiano pero hubo pérdida del seguimiento del paciente luego del alta hospitalaria.

Discusión

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades causadas por diferentes parásitos que pertenecen a la familia Trypanosomatidae, género Leishmania, transmitidas al ser humano por la picadura de distintas especies de insectos flebótomos⁽¹⁾.

Se caracterizan por comprometer la piel, mucosas y vísceras. Dicho compromiso dependerá fundamentalmente de la especie de Leishmania, pero también de la respuesta inmune del huésped, entre otros factores⁽¹⁾. En Argentina, el vector de Leishmania infantum (sinonimia chagasi), agente de la leishmaniasis visceral, es Lutzomyia longipalpis. En América el reservorio principal de la leishmaniasis visceral urbana es el perro doméstico infectado.

Si bien el área endémica de leishmaniasis cutánea

corresponde a las provincias de Salta, Jujuy, Tucumán, Catamarca, Santiago del Estero, Chaco, Formosa, Misiones y Corrientes, la leishmaniasis visceral se está dispersando a partir de focos de transmisión autóctona en Argentina. La transmisión de leishmaniasis visceral humana y canina hasta el momento se ha registrado en Misiones y Corrientes, mientras que en Santiago del Estero hubo casos de leishmaniasis visceral humana y en Formosa sólo leishmaniasis visceral canina⁽¹⁾.

El ciclo comienza cuando el flebótomo se alimenta de un animal infectado, ingiriendo glóbulos blancos (macrófagos) infectados con parásitos (amastigotes) presentes en la piel. Durante las siguientes 24 a 48 horas, el amastigote pasa a ser promastigote. Se multiplican en el intestino y algunos de ellos irán al área bucal del flebótomo y serán inoculados con la picadura. Aunque muchos promastigotes son destruidos por el sistema del complemento del huésped, unos pocos se transforman en amastigotes dentro de los macrófagos y, al cabo de alrededor de 36 horas, comienzan a reproducirse, llegando hasta 200, lo que ocasiona la distensión y ruptura del macrófago. Los amastigotes libres entran en nuevos leucocitos, donde se multiplican de nuevo. El ciclo se reanuda cuando el flebótomo pica a un huésped para alimentarse de sangre. La duración del ciclo en el flebótomo es de cuatro a siete días. Los flebótomos pueden infectarse mientras haya parásitos circulantes en la sangre o en la piel del reservorio. La enfermedad no se transmite de persona a persona, ni a través de objetos. Los humanos no transmiten la infección a los insectos⁽¹⁾.

La leishmaniasis visceral (LV) es la forma más grave de la enfermedad y resulta fatal en casi todos los casos si no se la trata. El período de incubación varía de 10 días a 24 meses luego de la picadura del vector, aunque se registran tiempos superiores. Luego del periodo de incubación, la infección se puede presentar como forma clásica o kala-azar en donde hay fiebre persistente y ondulante, hepatoesplenomegalia masiva, adenopatías generalizadas, signos de sangrado (epistaxis, hemorragia gingival), anorexia, pérdida de peso, caquexia, debilidad progresiva y signos de desnutrición calórico-proteica como edemas y ascitis⁽¹⁾.

El diagnóstico se basa en la demostración de parásitos en material de biopsia de ganglios, médula ósea o del bazo. Los métodos de diagnóstico indirecto son: inmunocromatografía con antígeno Rk39 (mé-

todo de elección), PCR, test de aglutinación directa. La terapéutica incluye el tratamiento farmacológico, sintomático y de las complicaciones de la enfermedad. El tratamiento farmacológico en la Argentina está normatizado con el esquema terapéutico sugerido por la OMS. La drogas utilizadas son los antimoniales pentavalentes (antimoniato de meglumina, Glucantime®) y la anfotericina B (desoxicolato o formulaciones lipídicas)⁽¹⁾.

La infección por *Leishmania* puede resultar en tres tipos de respuesta del huésped: destrucción del microorganismo a nivel del sitio de ingreso, fagocitosis por macrófagos y persistencia del microorganismo en el huésped en forma latente, fagocitosis y multiplicación de los parásitos dentro de macrófagos, generando, de acuerdo al huésped afectado, un espectro de patologías variable, desde formas oligosintomáticas hasta cuadros clínicos polisintomáticos. En la leishmaniasis la inmunidad celular desempeña un papel fundamental.

En modelos murinos los parásitos se multiplican en el hígado, desde donde se eliminan rápidamente. En contraste, el crecimiento de los parásitos es lento en médula ósea y en particular en el bazo, lo que permite una mayor persistencia de los parásitos en estos órganos. A nivel intraesplénico los parásitos activan los macrófagos de la zona marginal, que, a su vez, inducen una respuesta antígeno específica mediada por interleucina 10. Además, los parásitos activan específicamente factor de crecimiento transformante B (TGF B), facilitando de este modo su supervivencia en los macrófagos. Esta estimulación antigénica sostenida no sólo desencadena la proliferación de células B policlonales, sino que también atrae a los neutrófilos con la subsiguiente liberación de radicales libres de oxígeno. El potencial mutagénico de las especies reactivas de oxígeno (mutaciones puntuales, reordenamientos, deleciones) y la proliferación sostenida de las células B estimuladas crónicamente es probable que induzcan ruptura de la doble cadena de ADN y translocaciones cromosómicas. También hay activación de la vía NFK β . Esta vía es esencial para controlar la proliferación de células B, y su activación persistente se sabe que aumenta el riesgo de neoplasias malignas⁽²⁾. Se han reportado casos de linfoma de la zona marginal luego de la infección por leishmaniasis visceral⁽³⁾.

La leishmaniasis visceral es conocida como una infección oportunista en pacientes que experimentan

déficit de células T, como ser pacientes bajo tratamiento inmunosupresor o aquéllos con SIDA. Se ha documentado que la disfunción inmunológica y la depresión de la inmunidad celular son características de la leishmaniasis visceral. Hay una disminución de la capacidad de proliferación de los linfocitos en respuesta al parásito⁽⁴⁾.

Un estudio que examinó bazo y ganglios linfáticos post mortem de los pacientes con LV, demostró depleción de linfocitos pequeños en regiones dependientes del timo⁽⁴⁾. Otro estudio de Carvalho y col. mostró que los pacientes con LV tenían niveles significativamente más bajos de interleucina 2 (IL-2), e interferón (IFN), que son importantes en la mediación de varias funciones de los linfocitos. Esta incapacidad para generar IL-2 e IFN produce desregulación inmune profunda⁽⁴⁾.

En pacientes con leucemia linfoblástica aguda se han reportado casos en los cuales en médula ósea hay ausencia de amastigotes. Por lo tanto la determinación por pruebas serológicas, cultivos de médula ósea o sangre, o detección de ADN parasitario mediante PCR, deben realizarse ante la sospecha de infección luego de la recuperación hematológica post tratamiento⁽⁵⁾.

En pacientes con linfoma de Hodgkin se ha visto que las células de Reed Sternberg reclutan e inducen células T reguladoras, que impiden el aclaramiento inmunitario de células malignas, y podrían afectar negativamente la respuesta inmune adaptativa. Diferentes tipos de células T reguladoras pueden liberar IL-10 y TGF B, los cuales pueden suprimir la respuesta inmune a la leishmania, favoreciendo el crecimiento del parásito. Estas células T reguladoras y citoquinas expresadas por células malignas, particularmente las células del linfoma, podrían favorecer la coexistencia de leishmania y células linfomatosas dentro del mismo tejido, como ha sido reportado por Domínguez M y col⁽⁶⁾.

También se han descrito casos de gammapatía monoclonal relacionada con LV, que fueron diagnosticados erróneamente como mieloma múltiple, crioglobulinemia mixta y linfoma, en donde posterior al tratamiento específico de la infección no se observó la persistencia del componente monoclonal⁽⁷⁾.

Por último, se han descrito casos de infección por leishmaniasis posterior a trasplante alogénico de médula ósea, por lo cual debe sospecharse en este grupo de pacientes⁽⁸⁾.

Conclusión

Se presenta el caso de un paciente en el cual se asocia la presencia de LV y clonalidad de células B, no pudiendo discriminar si esto se debe a la desregulación inmunológica generada por la infección o a la capacidad del parásito de producir linfomagénesis según lo descrito.

La LV produce marcada desregulación inmunológica pudiendo dar origen a células clonales, por lo cual es importante en regiones endémicas considerar la infección en todo paciente que se presente con hepatoesplenomegalia, síndrome febril y citopenias. Es importante hacer el diagnóstico preciso, el tratamiento oportuno de la enfermedad infecciosa y el posterior seguimiento de enfermedad clonal para evaluar persistencia de ésta o resolución luego de resuelta la infección.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Guías para el manejo de Leishmaniasis Visceral. Ministerio de Salud de la Nación. Año 2010.
2. Wilson ME, Jeronimo SM, Pearson RD. Immunopathogenesis of infection with the visceralizing *Leishmania* species. *Microb Pathog.* 2005 Apr;38(4):147-60
3. Vase MØ, Hellberg YK, Larsen CS, Petersen E, Schaumburg H, Bendix K, Ravel C, Bastien P, Christensen M, d'Amore F. Development of splenic marginal zone lymphoma in a HIV-negative patient with visceral leishmaniasis. *Acta Haematol.* 2012;128(1):20-2.
4. Domingues M, Menezes Y, Ostronoff F, Calixto R, Florencio R, Sucupira A, Souto-Maior AP, Ostronoff M. Coexistence of Leishmaniasis and Hodgkin's lymphoma in a lymph node. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 10;27(32):e184-5

5. Daneshbod Y, Dehghani SJ, Nikzad M, Daneshbod K. Visceral leishmaniasis in a case of acute lymphoblastic leukemia at both remission and relapse, diagnosed by bone marrow aspiration. *Acta Cytol.* 2010 Sep-Oct;54(5):743-6.
6. Osakwe NM, Paulus A, Haggerty PF, Wood RA, Becker SJ, Weina PJ, Dolan MJ, Prakash V. Visceral leishmaniasis with associated immune dysregulation leading to lymphoma. *Mil Med.* 2013 Mar;178(3):e386-9.
7. Randi ML, Ruzzon E, Tezza F, Tezza F, Pacquola E, Fabris F. Monoclonal gammopathy in human leishmaniasis. *Neth J Med.* 2006 Feb;64(2):50-1.
8. Komitopoulou A, Tzenou T, Baltadakis J, Apostolidis J, Karakasis D, Harhalakis N. Is leishmaniasis an “unusual suspect” of infection in allogeneic transplantation? *Transpl Infect Dis.* 2014 Dec;16(6):1012-8.