

Anemia y gammopatía oligoclonal en paciente con síndrome nefrótico

Luisa Jiménez-Reyes¹, Pilar Igea-Gracia¹, Laura Lucía Checa-Daimiel¹, Lidia Romero-Calvo¹, Ana Gómez-Berrocal^{1,2}

¹Servicio de Medicina Interna, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España

²Facultad de Medicina, Universidad de Alcalá de Henares, Alcalá de Henares, Madrid, España

Recibido: 15/05/2021

Aceptado: 27/07/2021

En línea: 31/08/2021

Citar como: Jiménez-Reyes L, Igea-Gracia P, Checa-Daimiel LL, Romero-Calvo L, Gómez-Berrocal A. Anemia y gammopatía oligoclonal en paciente con síndrome nefrótico. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2021 (ago); 6(2): 33-35. doi: 10.32818/reccmi.a6n2a12.

Cite this as: Jiménez-Reyes L, Igea-Gracia P, Checa-Daimiel LL, Romero-Calvo L, Gómez-Berrocal A. Anemia and oligoclonal gammopathy in a patient with nephrotic syndrome. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Aug); 6(2): 33-35. doi: 10.32818/reccmi.a6n2a12.

Autor para correspondencia: Luisa Jiménez-Reyes. luisajimreyes@gmail.com

Palabras clave

- Leishmaniasis
- Inmunosupresión
- Corticoides
- Síndrome nefrótico

Keywords

- Leishmaniasis
- Immunosuppression
- Steroids
- Nephrotic syndrome

Resumen

La leishmaniasis visceral es la forma de presentación más grave de la infección por *Leishmania*. Se trata de una enfermedad multisistémica que afecta más frecuentemente a pacientes inmunodeprimidos. Presentamos un caso de una paciente de 72 años en tratamiento inmunosupresor crónico con corticoides y ciclosporina que debuta con pérdida de peso, astenia, neumonía atípica, esplenomegalia e hipergammaglobulinemia policlonal con diagnóstico de leishmaniasis visceral, al objetivarse en el aspirado de médula ósea amastigotes de *Leishmania*.

Abstract

Visceral leishmaniasis is the most severe form of presentation of Leishmania infection. It is a multisystemic disease that often affects immunosuppressed patients. We present a case of a 72-year-old woman in chronic immunosuppressive therapy with steroids and cyclosporine who debuts with weight loss, asthenia, atypical pneumonia, splenomegaly, and polyclonal hypergammaglobulinemia with the diagnosis of visceral leishmaniasis and amastigotes of Leishmania in the bone marrow.

Puntos destacados

- La leishmaniasis es una enfermedad endémica en España que en su forma sistémica afecta con más frecuencia a pacientes inmunodeprimidos.
- En los países desarrollados es cada vez más habitual la inmunosupresión secundaria al tratamiento de enfermedades oncohematológicas y reumatológicas.

T y el número de citoquinas. Además, inhiben la actividad fagocítica de neutrófilos y macrófagos¹.

Por otro lado, la ciclosporina inhibe la producción de IL-2 y otras citoquinas por los linfocitos T CD4, interfiriendo así en la respuesta inmune celular¹.

Introducción

El efecto inmunosupresor del tratamiento de procesos oncohematológicos, trasplantes, y enfermedades autoinmunes hace que los pacientes que lo reciben sean más susceptibles a las enfermedades, particularmente a las infecciones.

Los corticosteroides son fármacos ampliamente utilizados por su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador. Afectan a la inmunidad celular y humoral, interfiriendo en la presentación de antígenos al reducir la actividad de linfocitos

Caso clínico

Antecedentes y enfermedad actual

Mujer de 72 años, natural de Madrid, que negaba contacto con animales. No refería viajes al extranjero y veraneaba en un pueblo de la comarca de La Vera (Cáceres). Entre sus antecedentes personales destacaban hipertensión e hipercolesterolemia. Se le diagnosticó glomerulonefritis de cambios mínimos, debutando con síndrome nefrótico en 2015, con ANA patrón homogéneo positivo 1/160, complemento normal, AntiDNA negativo, ANCA negativo, antiPLA2R negativo.

Desde su diagnóstico recibió diferentes pautas de tratamiento inmunosupresor. Inicialmente, prednisona a altas dosis y, después, en pauta descendente, se consiguió la remisión completa en febrero de 2016, lo que permitió retirar el tratamiento. En abril de 2016 presentó un nuevo brote, por lo que se reinició la prednisona y se añadió ciclosporina. Su buena evolución permitió disminuir progresivamente la dosis de ambos fármacos hasta su completa retirada en enero de 2019.

En 2018 se encontró anemia normocítica y normocrómica que se trató con feroterapia y derivados de eritropoyetina con pobre respuesta. Análíticamente destacaba hipergammaglobulinemia oligoclonal IgG Kappa y Lambda y trazas de cadenas ligeras Kappa en orina. Se remitió a Hematología, donde se solicitó serie ósea y revisión a los 6 meses con resultados. Refería además pérdida de peso progresiva, pesadez posprandial y dolor epigástrico. A esto se añadió astenia intensa, febrícula y tos, por lo que ingresó para estudio y tratamiento en enero de 2019.

Exploración física

Constantes: TA: 154/76 mmHg; FC: 87 lpm; SatO₂ basal 97%; temperatura: 36,6 °C. Crepitantes bibasales y hepatoesplenomegalia. Edema bimalear.

Pruebas complementarias

Análíticamente destacaba: PCR 12 mg/dL, ferritina 2.000 ng/mL, albúmina de 2,28 g/dL, hemoglobina 9,3 g/dL, IST del 20%, leucocitos 2,55 10e3/uL, 141.000 plaquetas y proteinuria 2+, hematuria 3+ en el sedimento de orina, con filtrado glomerular calculado mediante la fórmula MDRD-4 de 78,32 mL/m. El resto de los parámetros analíticos (colesterol total 84 mg/dL, GOT 32 U/L, GPT 18 U/L, GGT 53 U/L) fue normal.

En la radiografía de tórax se observaba infiltrado reticular bilateral de predominio en bases (**Figura 1**). La tomografía axial computarizada (TAC) corporal confirmó la hepatoesplenomegalia (**Figura 2**).

En la orina se encontró proteinuria no selectiva en rango no nefrótico (cociente albúmina/creatinina 35,67 mg/g), sin evidencia de gammopatía monoclonal en la electroforesis en orina ni en sangre. Se solicitó serología de virus hepatotropos y VIH y QuantiFERON TB Gold Test® que resultaron negativas, además de serología de Leishmania con un resultado de IgG + e IgM + en ELISA e IFI 1/512.

En espera de la serología de Leishmania se decidió realizar aspirado y biopsia de médula ósea, que mostró datos de hemofagocitosis y amastigotes de Leishmania (**Figura 3**), estableciéndose así el diagnóstico definitivo.

Evolución

Se trató con ceftriaxona y levofloxacino para cobertura de la neumonía, con buena respuesta y se amplió estudio del síndrome constitucional y la anemia. Para el tratamiento de la leishmaniasis visceral, se inició anfotericina B-liposomal a dosis de 3 mg/kg en los días del 1 al 5, 14 y 21. Se administró la primera dosis durante su ingreso en el hospital para vigilar posibles reacciones adversas; el resto de las dosis se administraron en el hospital de día.

Posteriormente, durante el seguimiento en consultas externas, se comprobó la buena tolerancia al tratamiento y la mejoría del cuadro clínico, con resolución de la anemia y la desaparición de la hipergammaglobulinemia (**Figura 4**) y la proteinuria.

Diagnóstico

Leishmaniasis visceral Kala-Azar. Síndrome hemofagocítico. Neumonía bilateral sin aislamiento microbiológico. Glomerulonefritis de cambios mínimos.

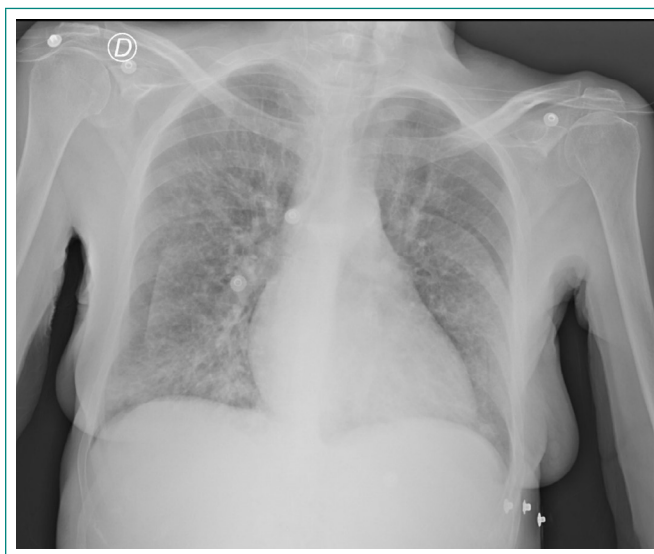


Figura 1. Radiografía de tórax antero-posterior en la que se objetiva infiltrado intersticial bilateral.



Figura 2. TAC en la que se objetiva esplenomegalia.

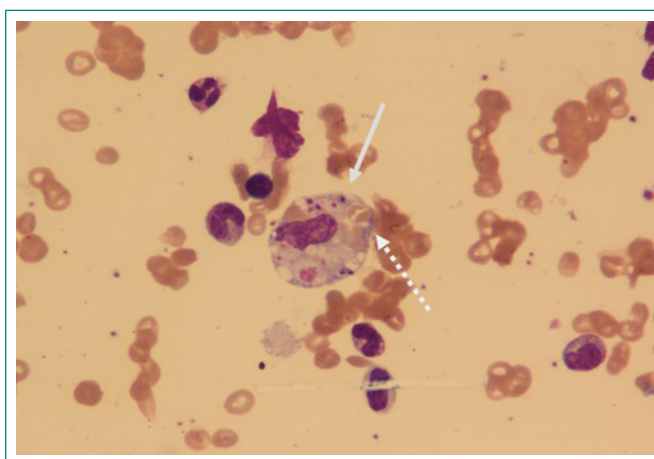


Figura 3. Aspirado de médula ósea en la que se objetiva un macrófago con material fagocitado, con eritrocitos (hemofagocitosis) en la flecha punteada y amastigotes de Leishmania en la flecha continua.

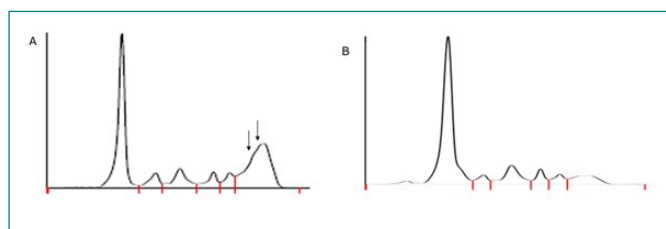


Figura 4. A. Proteinograma al ingreso en el que se observan picos de IgG Kappa y Lambda (flechas). B. Proteinograma a los 9 meses después de finalizar el tratamiento, con resolución de la hipergammaglobulinemia.

Discusión y conclusiones

Teniendo en cuenta la presentación clínica de la paciente, debíamos hacer un diagnóstico diferencial entre enfermedades autoinmunes/infiltrativas, tumorales e infecciosas de curso subagudo/crónico.

En esta paciente, que presentaba síndrome nefrótico y bandas oligoclonales, la primera sospecha diagnóstica fue amiloidosis AL, que podía producir hepatoesplenomegalia, proteinuria y síndrome constitucional, por lo que se solicitó biopsia y aspirado de médula ósea. Sin embargo, no justificaba la hiperferritinemia ni la disminución de la proteinuria en los meses previos, no concordante con un proceso clonal. El hemograma tampoco era compatible con leucemia mielo-monocítica crónica, que podría ser otra entidad que cursara con esplenomegalia y anemia.

Paralelamente solicitamos TAC corporal para descartar tumores de órganos sólidos como causa del cuadro clínico, descartando que la hepatomegalia se debiera a infiltración metastásica.

Ante la sospecha de leishmaniasis, se solicitó PCR y cultivo en médula ósea y serología de Leishmania. El diagnóstico definitivo se obtuvo con la visualización en el aspirado de médula ósea de amastigotes de Leishmania y hemofagocitosis, también resultaron positivas las pruebas moleculares y la serología. Existen otras técnicas diagnósticas menos invasivas como la identificación de DNA específico mediante PCR en sangre y/o orina que presentan alta especificidad y sensibilidad².

Cabe destacar que la paciente presentaba al ingreso microhematuria y proteinuria en el contexto de las alteraciones inmunológicas desencadenadas por la leishmaniasis y que se resolvieron una vez concluido el tratamiento con anfotericina B-liposomal³.

La inmunosupresión, en el caso de nuestra paciente de causa farmacológica, es un importante factor de riesgo para el desarrollo de la leishmaniasis visceral. A pesar de que negaba contacto estrecho con roedores o cánidos (principal reservorio de Leishmania), España es una zona endémica⁴.

La leishmaniasis se produce por un protozoo del género Leishmania que se transmite a través de la picadura de mosquito⁴. Puede producir enfermedad cutánea, mucocutánea y visceral. En España la afectación visceral está producida por *L. Infantum*, y existen 2 vectores principales: *Phlebotomus perniciosus* y *Sergentomyia minuta*⁵.

La coinfección con VIH ha sido tradicionalmente el factor predisponente más habitual para el desarrollo de leishmaniasis visceral⁶, pero, esto ha cambiado desde la generalización del tratamiento antirretroviral. En los países desarrollados, los pacientes inmunodeprimidos por otras causas, generalmente inmu-

nodepresión farmacológica, son los que presentan afectación sistémica con más frecuencia⁷.

La presentación clínica es distinta en inmunodeprimidos e inmunocompetentes; estos últimos pueden presentar infección asintomática. Incluso dentro de los inmunodeprimidos la infección puede desarrollarse de forma distinta en función de la causa de la inmunosupresión. Por lo que el manejo también debe ser distinto^{7,8}.

La respuesta al tratamiento debe ser monitorizada mediante la mejoría clínica y analítica de los pacientes. En inmunocompetentes o inmunodeprimidos no VIH no es necesario realizar monitorización de la carga parasitaria una vez finalizado el tratamiento, mientras que en los pacientes VIH que tienen una cifra de CD4 < 200 cel/mm³ sí es necesario realizar profilaxis secundaria de la infección y determinar PCR de Leishmania en suero para detectar lo antes posible la reinfección o recaída hasta que mejore su cifra de CD4. Además hay que iniciar precozmente el tratamiento antirretroviral².

En los últimos años se ha observado un aumento de la resistencia al tratamiento antiparasitario utilizado clásicamente; por ello son necesarias nuevas opciones terapéuticas. Existe controversia en torno al uso de la ciclosporina A, que ha demostrado su efecto antimicrobiano *in vitro* contra varias especies de Leishmania, pero la evidencia científica es contradictoria con respecto a su efectividad; además produce importante toxicidad, por lo que no se recomienda su uso².

Bibliografía

1. Dropulic LK, Lederman HM. Overview of Infections in the Immunocompromised Host. *Microbiol Spectr*. 2016 Aug;4(4). doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0026-2016.
2. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, et al. Diagnosis and Treatment of Leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis*. 2016; 63(12): e202-e264. doi: 10.1093/cid/ciw670.
3. Silva Junior GB, Barros EJ, Daher Ede F. Kidney involvement in leishmaniasis-a review. *Braz J Infect Dis*. 2014; 18(4): 434-40. doi: 10.1016/j.bjid.2013.11.013.
4. Herrador Z, Gherasim A, Jimenez BC, Granados M, San Martín JV, Aparicio P. Epidemiological changes in leishmaniasis in Spain according to hospitalization-based records, 1997-2011: raising awareness towards leishmaniasis in non-HIV patients. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9(3): e0003594. doi: 10.1371/journal.pntd.0003594.
5. González E, Jiménez M, Hernández S, Martín-Martín I, Molina R. Phlebotomine sand fly survey in the focus of leishmaniasis in Madrid, Spain (2012-2014): seasonal dynamics, Leishmania infantum infection rates and blood meal preferences. *Parasit Vectors*. 2017; 10(1): 368. doi: 10.1186/s13071-017-2309-z.
6. van Griensven J, Carrillo E, López-Vélez R, Lynen L, Moreno J. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(4): 286-99. doi: 10.1111/1469-0691.12556.
7. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Cañavate C, Dedet JP, et al. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev*. 2008; 21(2): 334-59. doi: 10.1128/CMR.00061-07.
8. Pittalis S, Nicastrì E, Spinazzola F, Ghirga P, De Marco M, Paglia MG, et al. Leishmania infantum leishmaniasis in corticosteroid-treated patients. *BMC Infect Dis*. 2006; 6: 177. doi: 10.1186/1471-2334-6-177.