

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO EN UN ÁREA ENDÉMICA DE LEISHMANIASIS VISCERAL

Marina Jiménez Monedero - R2 Pediatría

Tutora: Dra. Vicent Castelló - Infectología Pediátrica

Hospital General Universitario de Alicante



Introducción



Objetivos



Método



Resultados



Conclusiones



Bibliografía

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

- I) Síndrome hemofagocítico
- II) Leishmaniasis visceral

Síndrome hemofagocítico (SHF) = linfohistiocitosis hemofagocítica



Trastorno típicamente reconocido en la **edad pediátrica**



Caracterizado por una **respuesta exagerada e inadecuada del sistema inmune** a un desencadenante



Es una **urgencia médica** que los pediatras deben saber identificar en un paciente con fiebre y afectación progresiva del estado general

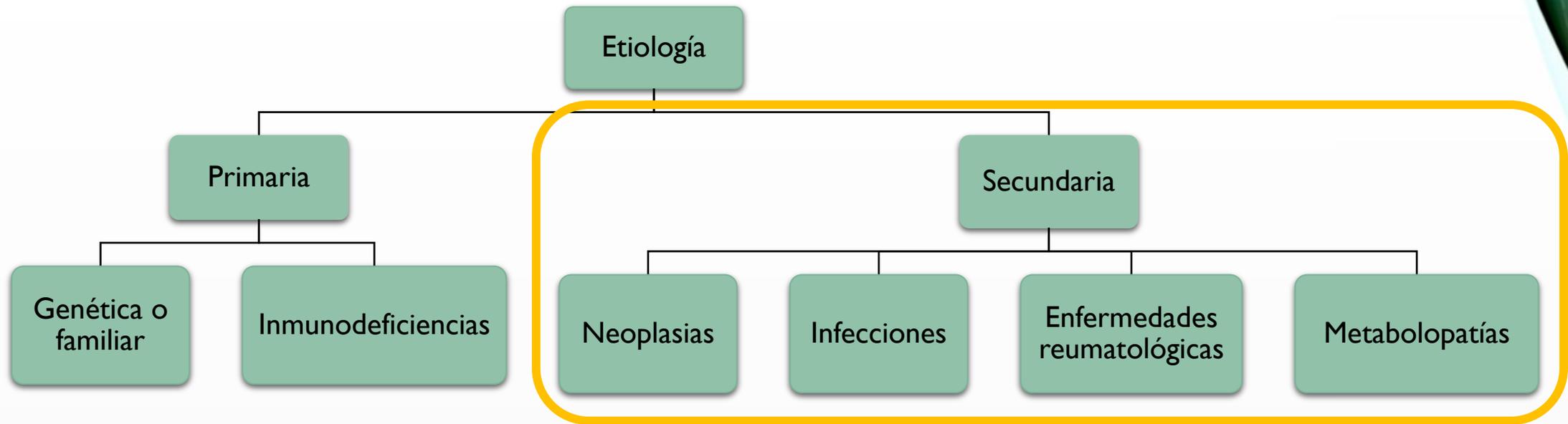


Elevada mortalidad: evoluciona a fallo multiorgánico sin tratamiento correcto y precoz



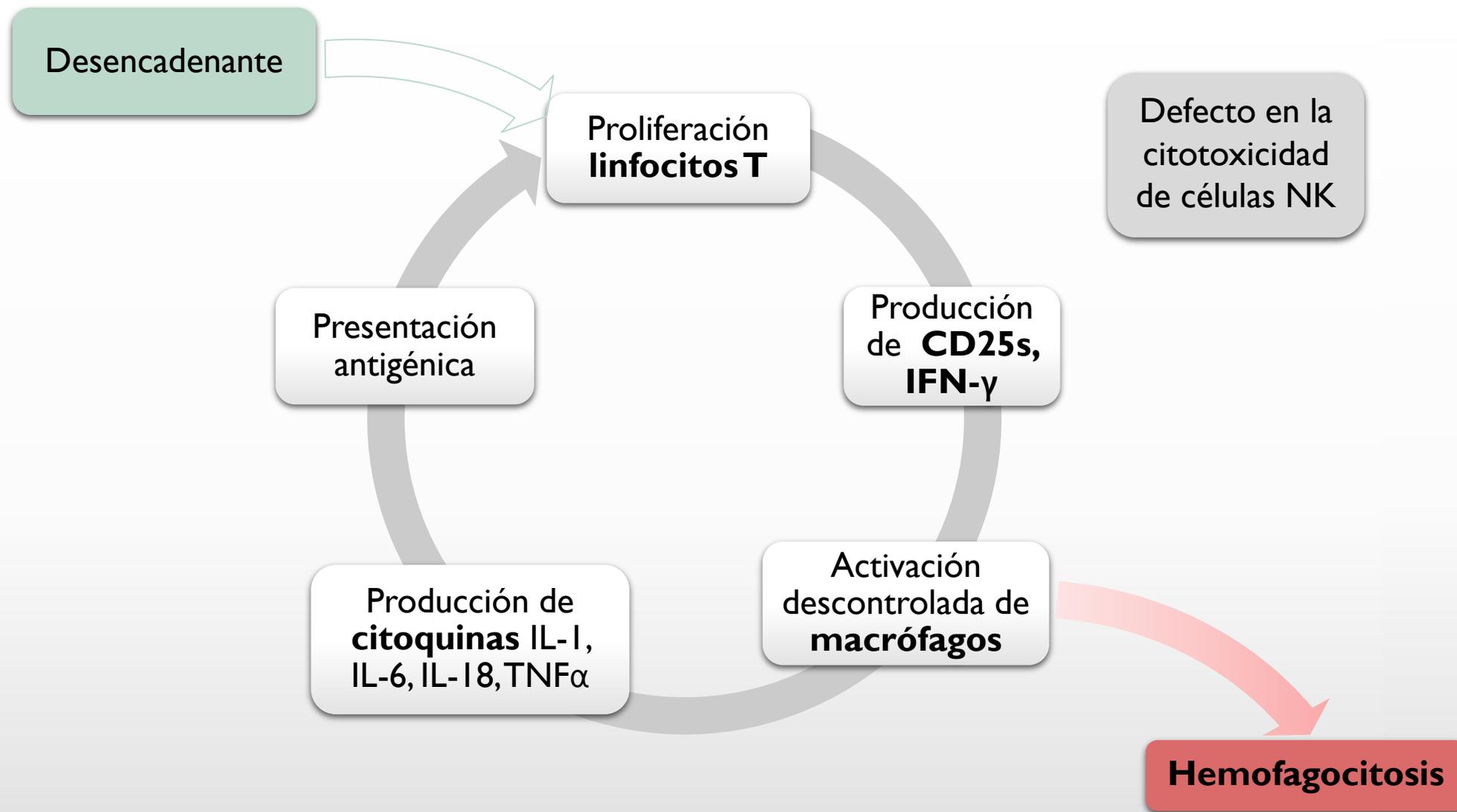
Los **criterios diagnósticos** (clínicos y analíticos) y la búsqueda de un factor **desencadenante** son clave

I) SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO



Neoplasias	Infecciones	Enf. reumatológicas	Metabolopatías
Linfoma	Virus (VEB, CMV, VIH, SARS-CoV-2)	Artritis idiopática juvenil	Lisinuria con intolerancia a proteínas
Leucemia	Bacterias y micobacterias	Lupus eritematoso sistémico	Aciduria mevalónica
Melanoma	Hongos (cándida, criptococo)	Enf. Kawasaki	Déficit de transaldolasa
Otros	Parásitos (Leishmania, plasmodium)	Autoinflamatorias	Enfermedad de Gaucher

I) SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO



I) SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO

Criterios diagnósticos del síndrome hemofagocítico (HLH-2004)

Criterios genéticos

Presencia de una alteración genética conocida

Criterios clínico-analíticos

1. Fiebre
2. Esplenomegalia
3. Citopenias (al menos 2 líneas):
 - Hb < 9 g/dL (< 12 g/dL en las primeras 4 semanas de vida)
 - Trombopenia < 100.000/mm³
 - Neutropenia < 1.000/mm³
4. Hipertrigliceridemia \geq 265 mg/dL y/o hipofibrinogenemia \leq 150 mg/d
5. Hiperferritinemia > 500 mcg/L (valores > 1.000 mcg/L son muy sugestivos de SHF)
6. CD25 soluble \geq 2.400 U/mL
7. Disminución o ausencia de actividad citotóxica NK
8. Hemofagocitosis en médula ósea, LCR o ganglios linfáticos

Apoyan el diagnóstico: disfunción hepatobiliar (hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia, coagulopatía y elevación de dímero-D), hipoalbuminemia, leucopenia, elevación de LDH, pleocitosis e hiperproteínoorraquia en LCR

Diagnóstico: un criterio genético o bien \geq 5 criterios clínico-analíticos

I) SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO

Tratamiento

- El objetivo es la supresión y control del estado de hiperinflamación e hipercitocinemia
- En **formas genéticas**, el tratamiento curativo es el **trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)**
- La terapia inmunosupresora debe ajustarse a la gravedad e incluye: **corticoides en el primer escalón terapéutico** (dexametasona a 10 mg/m²), citostáticos, anticuerpos monoclonales...
- En el SHF asociado a infección, se prioriza el **tratamiento antimicrobiano** aunque puede ser insuficiente para frenar la cascada inflamatoria

Fármacos utilizados en el SHF

Corticoides

Inmunoglobulinas

Ciclosporina A

Etopósido

Anakinra

Timoglobulina

Alemtuzumab

Rituximab

I) SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO

La **leishmaniasis visceral (LV)** o **kala-azar** es la enfermedad sistémica producida por el parásito intracelular *Leishmania spp*

Incidencia mundial de 500.000 casos nuevos



50.000 muertes anuales

En **Europa**, *L. infantum* es el responsable de la mayoría de casos de LV y cutánea

En **España**, se considera una zoonosis **endémica**

Incidencia anual de **0,62 casos por 100.000** habitantes

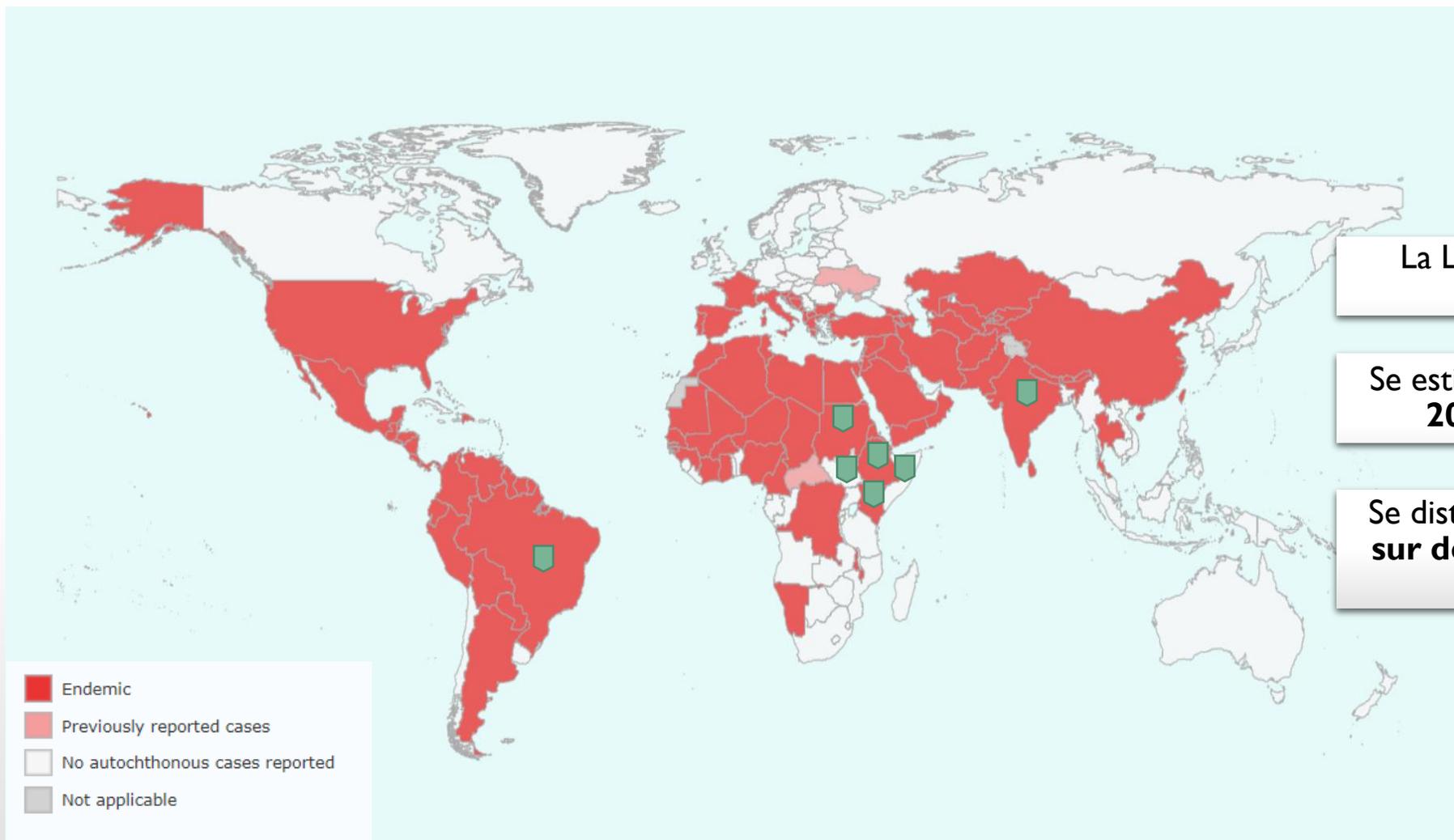
El **reservorio** principal es el **perro** (también conejos, liebres...)

Se transmite por la picadura del **mosquito flebótomo**

Población de mayor riesgo:

- Menores de 5 años
- Inmunocomprometidos

II) LEISHMANIASIS VISCERAL



La LV es endémica en más de **70 países**

Se estima una población en riesgo de **200 millones de personas**

Se distribuye principalmente en **Brasil, sur de Asia y este de África** (90% de los casos mundiales)

II) LEISHMANIASIS VISCERAL

Manifestaciones clínicas

•Asintomática

Tres síndromes

Visceral

Cutáneo

Mucocutáneo

Forma visceral

- Curso subagudo y progresivo

Período de incubación

- De 2 a 6 meses (incluso años)

Clínica

- Fiebre
- Hepatoesplenomegalia
- ↑ Transaminasas
- ↓ Albúmina
- ↑ Gammaglobulina

Complicaciones

CID

SHF

¡Clínica solapada!

II) LEISHMANIASIS VISCERAL

Diagnóstico

PCR en sangre y médula ósea

> 95% sensibilidad y especificidad

Serología

20% falsos negativos

Antígeno urinario

Sensibilidad variable y falsos positivos

Visualización directa de amastigotes M.O.

40% Falsos negativos

PAAF bazo

Riesgo sangrado
Sensibilidad 98%

Cultivo

Requiere 2 semanas

II) LEISHMANIASIS VISCERAL

Tratamiento

Anfotericina B liposomal (LAMB)

Menor toxicidad y mayor penetración en tejidos

Otros

Miltefosina (VO)

Paramomicina

Antimoniales

En el área mediterránea se recomienda una **dosis total de LAMB de 18-21 mg/Kg**

- Inmunocompetentes: **3 mg/Kg/dosis iv los días 1-5, 14 (y 21)**
- Una dosis inicial de 5 mg/Kg proporciona mejores niveles en tejidos
- Pauta corta de 10 mg/Kg/día en 2 días consecutivos (Europa y Sudamérica)
- Coinfección con VIH: 3–5 mg/kg/día intermitente hasta 10 dosis (días 1–5, 10, 17, 24, 31 y 38)
- Dosis única de 10 mg/Kg efectiva contra *L. donovani* (cuerno de África y este asiático)

II) LEISHMANIASIS VISCERAL

¿Y EN NUESTRO HOSPITAL?



Establecer la frecuencia del agente etiológico principal y de otras infecciones asociadas al síndrome hemofagocítico



Describir las características epidemiológicas de los casos de nuestro hospital en la última década



Determinar los tratamientos prescritos y la tasa de curación

OBJETIVOS

Estudio observacional de carácter retrospectivo y descriptivo



Casos de síndrome hemofagocítico y leishmaniasis visceral



Menores de 14 años

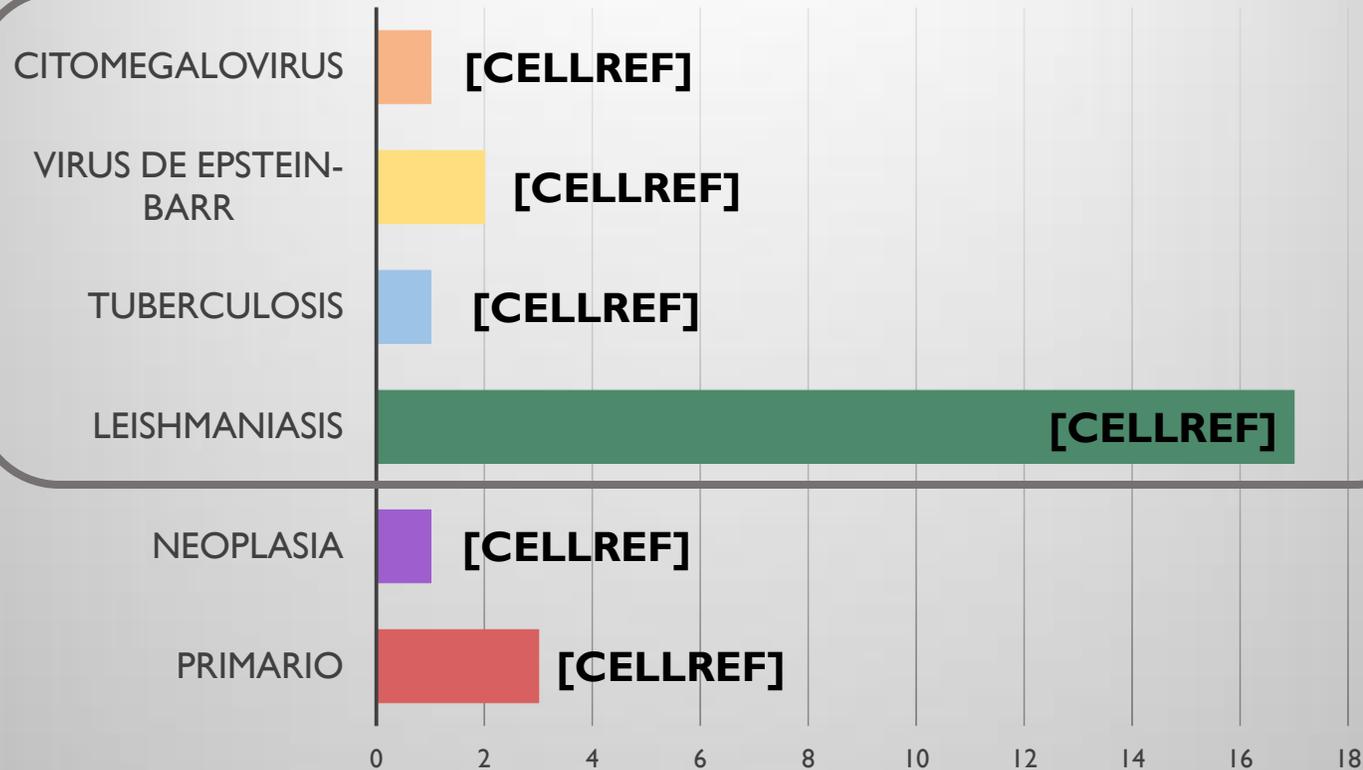


Desde enero de 2012 a diciembre de 2022

MÉTODO

RESULTADOS

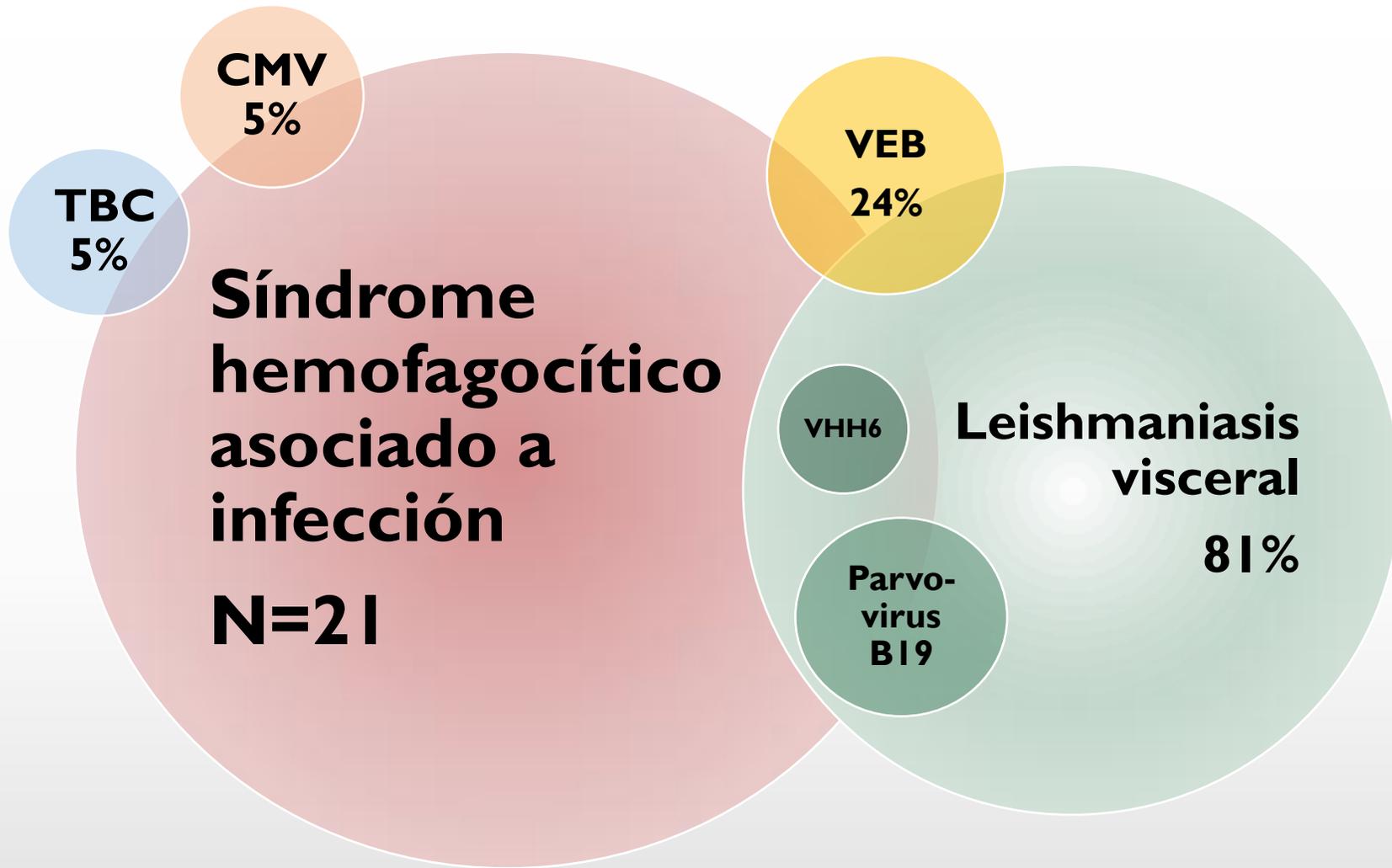
Causas de síndrome hemofagocítico



Se registraron **25 casos de SHF**

Las **infecciones** fueron la causa del **84%**

RESULTADOS



RESULTADOS

TBC: Tuberculosis
CMV: Citomegalovirus
VEB: Virus de Epstein-Barr
VHH-6: herpesvirus tipo 6

N=5

Agente único en SHF asociado a infección
2 casos (10%)

2 casos (10%)



33% de las coinfecciones

COINFECCIONES

N=1

11% de las coinfecciones

11% de las COINFECCIONES



N=5

56% de las coinfecciones

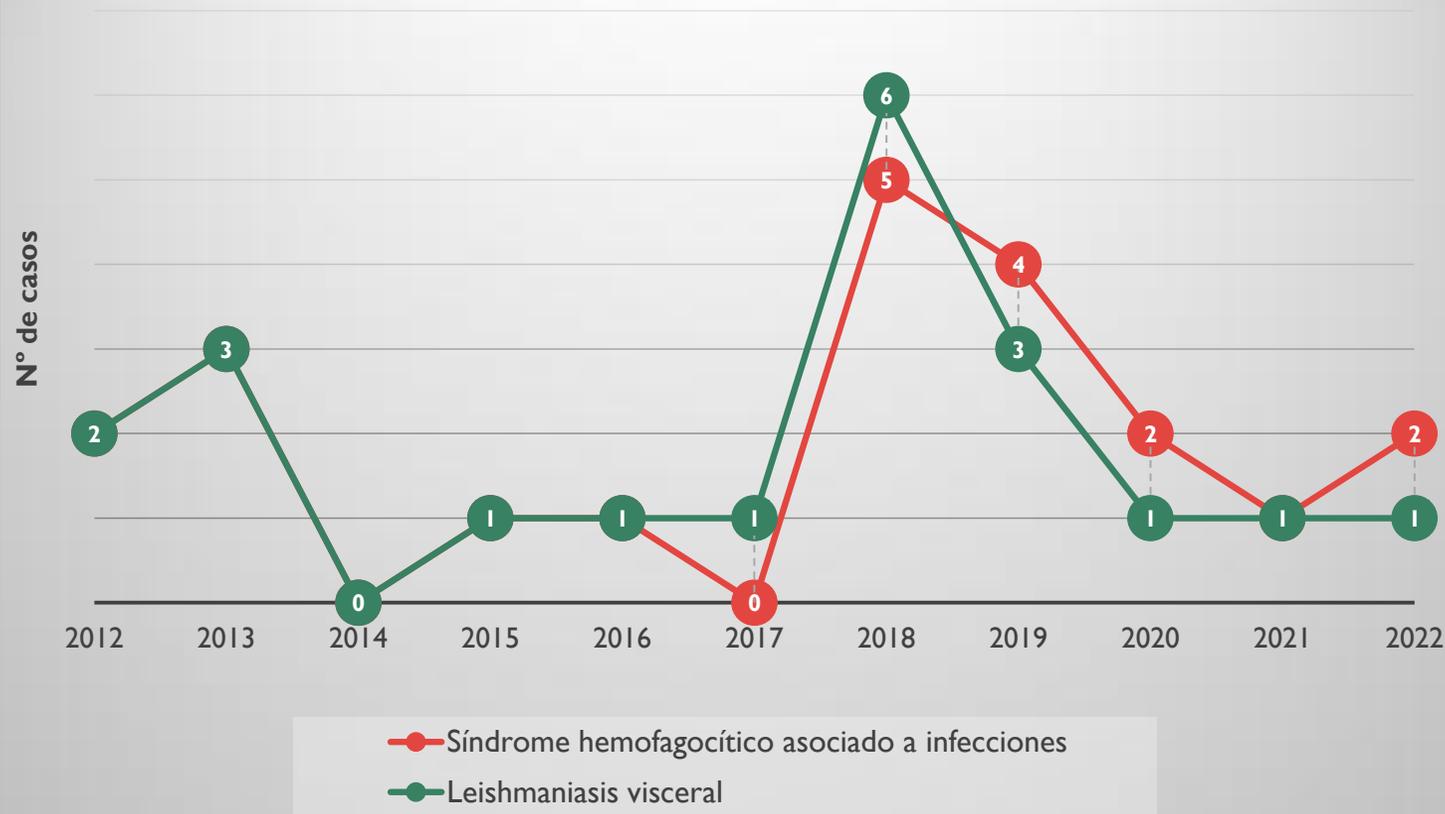
COINFECCIONES



Coinfección en el 53%
de los casos de síndrome hemofagocítico secundario a **leishmaniasis visceral**

RESULTADOS

Enero 2012 - Diciembre 2022

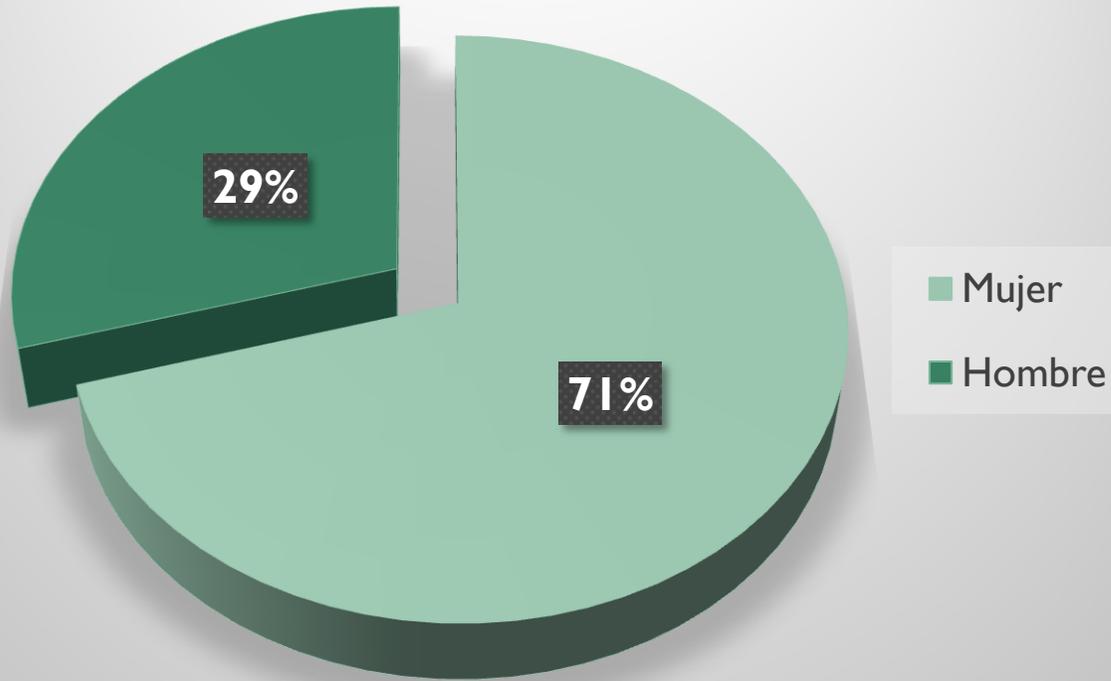


20 casos de leishmaniasis visceral

85% complicados con SFH

RESULTADOS

SHF secundario a LV



2,4 ♀ > ♂

RESULTADOS

Edad

Rango de edad:
5 meses – 8 años

Moda: 9 meses

Mediana: 15 meses

IC 95%

60% <18 meses de edad

*Criterios diagnósticos del síndrome hemofagocítico

Leishmaniasis visceral	LV con SHF N=17			LV sin SHF N=3			TOTAL N=20
	SÍ	NO	SÍ %	SÍ	NO	SÍ %	
Fiebre*	17	0	100%	2	1	67%	95%
Esplenomegalia*	17	0	100%	3	0	100%	100%
Hepatomegalia	14	3	82%	3	0	100%	85%
Edemas	2	15	12%	0	3	0%	10%

Visceromegalias cuantificadas por ecografía abdominal

RESULTADOS

Leishmaniasis visceral	LV con SHF N=17			LV sin SHF N=3			TOTAL N=20
	SÍ	NO	SÍ %	SÍ	NO	SÍ %	
Parámetros analíticos							SÍ
Citopenia ≥2 líneas*	17	0	100%	1	2	33%	90%
Hemoglobina <9 g/dL*	17	0	100%	2	1	67%	95%
Plaquetas <100.000/mm ³ *	16	1	94%	0	3	0%	80%
Triglicéridos ≥265 mg/dL*	16	1	94%	0	3	0%	80%
Fibrinógeno ≤150 mg/dL*	5	11	29%	0	1	0%	30%
Ferritina >500 mcg/L*	17	0	100%	1	2	33%	90%
LDH >250 mg/dL	17	0	100%	1	0	33%	90%
Albúmina ≤ 3.5 g/L	12	2	71%	0	0	0%	60%
AST/GOT >120 UI/L	11	6	65%	0	3	0%	55%
ALT/GPT >120 UI/L	5	12	29%	0	3	0%	25%
Coagulopatía	14	3	82%	1	0	33%	75%
Hemofagocitosis en médula ósea*	6	6	50%	0	1	0%	30%

Aumento de la lactado deshidrogenasa (LDH) con una mediana de **884,5 mg/dL**

Leishmaniasis visceral	LV con SHF N=17			LV sin SHF N=3			TOTAL N=20
	SÍ	NO	SÍ %	SÍ	NO	SÍ %	
Parámetros analíticos							SÍ
Citopenia ≥2 líneas*	17	0	100%	1	2	33%	90%
Hemoglobina <9 g/dL*	17	0	100%	2	1	67%	95%
Plaquetas <100.000/mm ³ *	16	1	94%	0	3	0%	80%
Triglicéridos ≥265 mg/dL*	16	1	94%	0	3	0%	80%
Fibrinógeno ≤150 mg/dL*	5	11	29%	0	1	0%	30%
Ferritina >500 mcg/L*	17	0	100%	1	2	33%	90%
LDH >250 mg/dL	17	0	100%	1	0	33%	90%
Albúmina ≤ 3.5 g/L	12	2	71%	0	0	0%	60%
AST/GOT >120 UI/L	11	6	65%	0	3	0%	55%
ALT/GPT >120 UI/L	5	12	29%	0	3	0%	25%
Coagulopatía	14	3	82%	1	0	33%	75%
Hemofagocitosis en médula ósea*	6	6	50%	0	1	0%	30%

PCR elevada en el 100%

Media en SHF → 10,8 mg/dL

Media en LV → 5,3 mg/dL

La **VSG** fue determinada en la mitad de los pacientes y elevada en el 90%

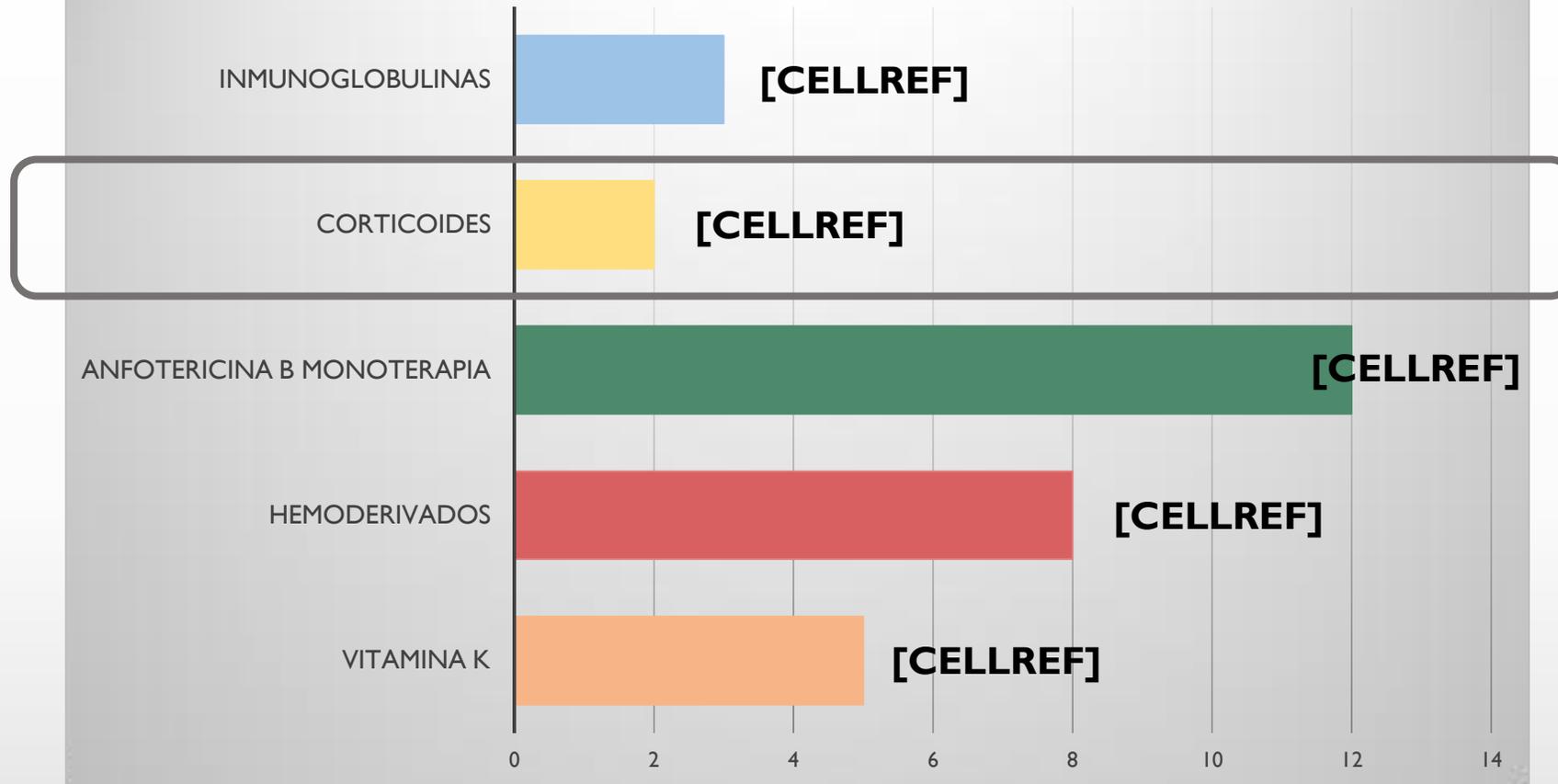
Leishmaniasis visceral	LV con SHF N=17			LV sin SHF N=3			TOTAL N=20
	SÍ	NO	SÍ %	SÍ	NO	SÍ %	
Parámetros analíticos							SÍ
Citopenia ≥2 líneas*	17	0	100%	1	2	33%	90%
Hemoglobina <9 g/dL*	17	0	100%	2	1	67%	95%
Plaquetas <100.000/mm ³ *	16	1	94%	0	3	0%	80%
Triglicéridos ≥265 mg/dL*	16	1	94%	0	3	0%	80%
Fibrinógeno ≤150 mg/dL*	5	11	29%	0	1	0%	30%
Ferritina >500 mcg/L*	17	0	100%	1	2	33%	90%
LDH >250 mg/dL	17	0	100%	1	0	33%	90%
Albúmina ≤ 3.5 g/L	12	2	71%	0	0	0%	60%
AST/GOT >120 UI/L	11	6	65%	0	3	0%	55%
ALT/GPT >120 UI/L	5	12	29%	0	3	0%	25%
Coagulopatía	14	3	82%	1	0	33%	75%
Hemofagocitosis en médula ósea*	6	6	50%	0	1	0%	30%

Coagulopatía definida como:

- Índice de Quick ≤ 60%
- Aumento del ATTP ratio > 1,35

Confirmación diagnóstica por **detección de ADN** en **sangre o médula** mediante **PCR**

Tratamiento en SHF secundario a LV

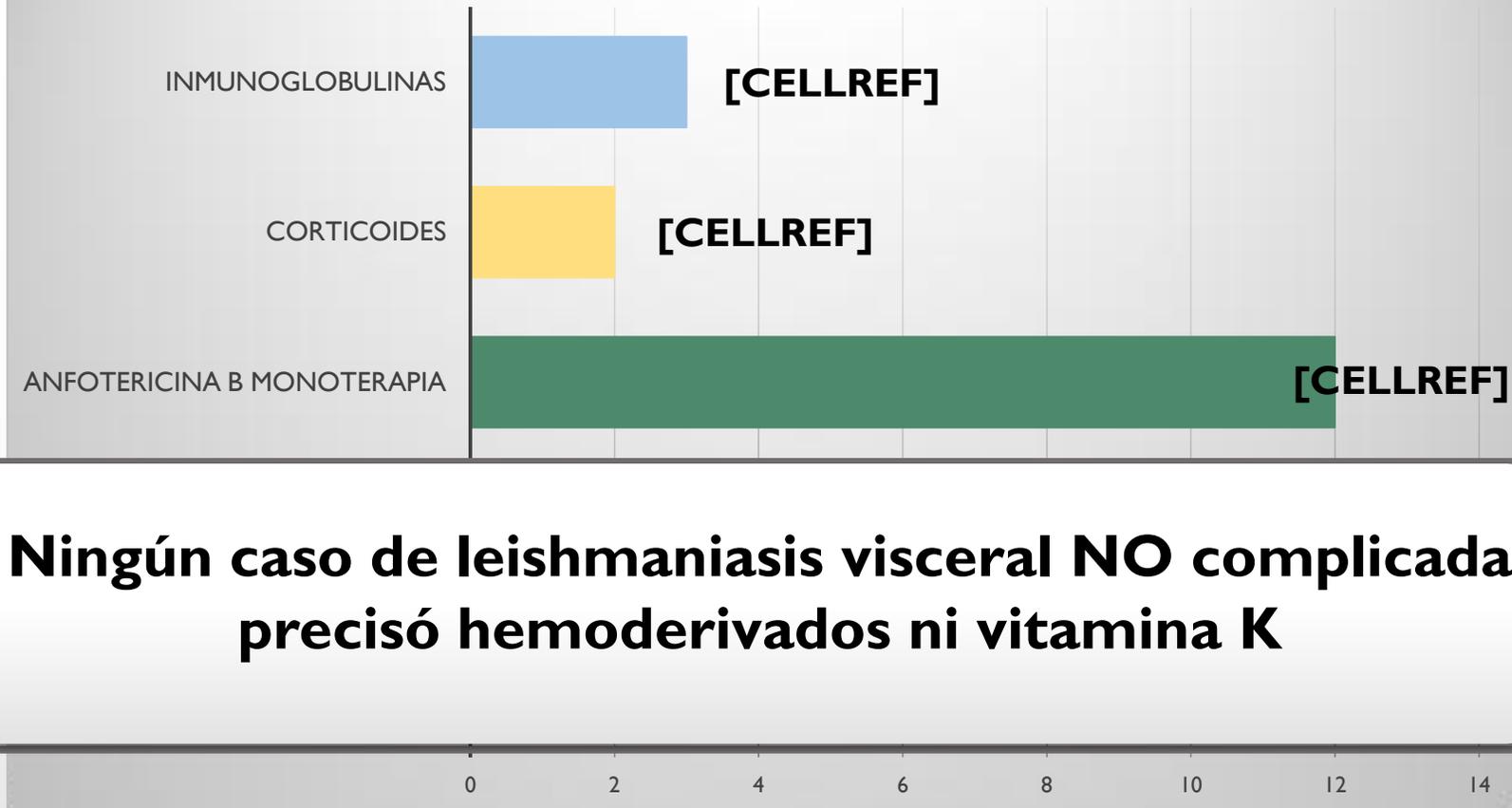


Dexametasona
10 mg/m²/día

RESULTADOS

2 casos UCIP

Tratamiento en SHF secundario a LV



Ningún caso de leishmaniasis visceral NO complicada precisó hemoderivados ni vitamina K

RESULTADOS

El 47% precisó transfusión de **concentrados de hematíes**

De estos, el **44%** recibió además **otro tipo de hemoderivado**

Plasma fresco congelado, plaquetas, fibrinógeno humano

Pauta de anfotericina B liposomal

Días 1-5 y 10

3 mg/Kg/día

4 mg/Kg/día

Dosis acumulada media
21 mg/Kg

El **71%** de los SHF secundarios a LV alcanzó la **curación completa** con **anfotericina B** en monoterapia

RESULTADOS

CONCLUSIONES

Se debe **considerar la LV**, así como posibles coinfecciones, en el **diagnóstico etiológico del SHF**

El **SHF** es una **complicación relativamente frecuente de LV** en áreas endémicas

En **nuestro hospital** en la última década, han ingresado **20 casos de SHF asociado a LV** siendo la mayoría **lactantes mujeres**

Los **tratamientos de soporte** pueden ser necesarios en el SHF para tratar las **citopenias y/o la coagulopatía** secundarias

Los pacientes con SHF grave secundario a LV pueden precisar **terapia inmunosupresora con corticoides e inmunoglobulinas**

Todos los casos evolucionaron hacia la **curación completa**, la mayoría con **anfotericina B liposomal en monoterapia**

CONCLUSIONES

- (1) Astigarraga I, Gonzalez-Granado LI, Allende LM, Alsina L. Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces. *An Pediatr.* 2018; 89(2): 124.e1-124.e8
- (2) Cleves D, Lotero V, Medina D, Pérez PM, Patiño JA, Torres-Canchala L, et al. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: A rarely diagnosed entity in a developing country. *BMC Pediatrics.* 2021; 21:411
- (3) Yong-Hai Zhou, Xin-Ru Han, Fang-Qing Xia, Neha-Devi Poonit y Li Liu. Clinical Features and Prognostic Factors of Early Outcome in Pediatric Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Retrospective Analysis of 227 Cases. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2022 Jan 1; 44(1): e217-e222
- (4) Comité de Enfermedades Infecciosas de la American Academy of Pediatrics. *Enfermedades Infecciosas en Pediatría 31.* Ciudad de México: Editorial Medica Panamericana S.A.; 2019.
- (5) Scarpini S, Dondi A, Totaro C, Biagi C, Melchionda F, Zama D, et al. Visceral Leishmaniasis: Epidemiology, Diagnosis and Treatment Regimens in Different Geographical Areas with a Focus on Pediatrics. *Microorganisms.* 2022; 10(10): 1887
- (6) Monge-Maillo B, López-Vélez R. Anfotericina B liposomal en el tratamiento de la leishmaniasis visceral. *J.Riam.* 2021; 38(2): 101-104

BIBLIOGRAFÍA

SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICO EN UN ÁREA ENDÉMICA DE LEISHMANIASIS VISCERAL

¡Gracias por vuestra atención!

m.jimenezmonedero@gmail.com