

Kala-azar en un trasplantado renal. Dificultades diagnósticas y terapéuticas

J. J. Plaza, J. M. Aguado *, F. Bonet, J. J. Gomiz **, A. Escudero * y L. Hernando**

Servicio de Nefrología. Departamento de Medicina *. Servicios de Urología ** y Hematología ***.
Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

RESUMEN

Se presenta el caso de un trasplantado renal que cuatro meses después de recibir el injerto presenta fiebre, leucotrombopenia y un descenso de la función renal, con evidencia morfológica de una nefropatía mixta de rechazo.

Después de una mejoría inicial bajo tratamiento inmunosupresor, la fiebre reapareció, acentuándose la trombopenia y apareciendo manifestaciones biológicas de coagulación intravascular diseminada.

Una punción esternal permitió llegar al diagnóstico de kala-azar, que evolucionó desfavorablemente a pesar del empleo secuencial de metronidazol y antimoniales pentavalentes.

Palabras clave: **Trasplante renal. Kala-azar.**

KALA-AZAR IN A RENAL TRANSPLANT RECIPIENT. DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC DIFFICULTIES

SUMMARY

A 45 year old man was admitted to hospital because of fever and general aches. Four months earlier a renal transplantation was done with good results.

On admission, clinical examination was not informative, and a decreased of GFR (Ccr: 18 ml/min) and leucotrombopenia (WBC 3.500 mm³, platelets 13.000 mm³) were the most impressive laboratory results. Urine, sputum and blood cultures were negative. A renal biopsy showed acute rejection and high-dose steroids, 3 days, and antilymphocyte globulin thereafter, were used.

Six days later, after an initial improvement (increase of GFR and apirexia), fever reappeared again and leucotrombopenia persisted (WBC 2.500 mm³, platelets 18.000 mm³). Decrease of fibrinogen (14 mg/dl) and high FDP (80-160 mg/dl) were suggestive of CID.

A bone marrow aspiration showed many leishmania bodies placed both inside and outside macrophages. Visceral Leishmaniasis was confirmed by indirect fluorescent antibody and passive hemagglutination test. Fearing a possible renal toxicity of Pentavalents antimonials, Metronidazole was prescribed, but one week later, the patient remained febrile and a new bone-marrow aspiration was normal; treatment with N-methylglucamine antimoniale (Glucantine) thereafter, was ineffective.

The patient died in septic shock after two weeks of the diagnosis.

Key words: **Renal transplantation. Kala-Azar.**

Correspondencia: Dr. Juan José Plaza Pérez.
Servicio de Nefrología.
Fundación Jiménez Díaz.
Avda. Reyes Católicos, 2.
28040 Madrid.

Recibido: 10-IV-1986.
En forma definitiva: 29-V-1986.
Aceptado: 3-VI-1986.

Introducción

Las enfermedades infecciosas continúan siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en el trasplante renal, aunque su importancia ha disminuido en los últimos años¹. En series amplias, la leishmaniasis visceral (kala-azar) ni siquiera se ha considerado entre las causas responsables de infección en estos enfermos^{1, 2}, y hasta donde nosotros sabemos tan sólo existen dos casos comunicados en la literatura^{3, 4}.

Describimos las dificultades diagnósticas y terapéuticas de un nuevo caso de kala-azar en un trasplantado renal.

Caso clínico

Un paciente de treinta y cuatro años, residente y natural de Alicante, ingresó en el hospital con una historia de quince días de evolución, consistente en fiebre elevada y dolores osteomusculares. Cuatro meses antes había recibido un trasplante renal de cadáver (tras veinte meses de hemodiálisis) como tratamiento de su insuficiencia renal secundaria a una glomerulonefritis mesangiocapilar.

La evolución inicial del enfermo y del injerto había sido buena, siendo dado de alta a los veintidós días del trasplante, con una Crs de 2,2 mg/% y un Ccr de 41 ml/min. El tratamiento inmunosupresor había comprendido el empleo de prednisona (30 mg/día) y azatioprina (150 mg/día).

En el momento del reingreso, cuatro meses más tarde, la exploración física era anodina, no existiendo esplenomegalia, adenopatías ni lesiones cutáneas. Los leucocitos eran 3.500/mm³ (48 % neutrófilos), la Hb 8 g/dl. y las plaquetas 23.000/mm³. La gammaglobulina era de 0,8 g/dl. La Crs, 4,5 mg/%, y el Ccr, 18 ml/min., evidenciándose una disminución de la natriuresis y de la diuresis diaria.

Los hemocultivos, cultivos de orina y esputo y las aglutinaciones a Salmonella, Brucella y Coxiella B fueron negativas. Existía una seroconversión para citomegalovirus con respecto a los valores previos (título 1/512). La Rx de tórax demostró un aumento moderado del índice cardiotorácico, con normalidad de las estructuras pleuropulmonares.

Una biopsia quirúrgica del injerto demostró la presencia de un infiltrado linfoplasmocitario y una arteriopatía necrotizante, compatible con una nefropatía mixta de rechazo, iniciándose un tratamiento con 6 metilprednisolona (1 g/día) durante tres días consecutivos y posteriormente con gammaglobulina antilinfocítica a dosis adecuadas.

La función renal mejoró en pocos días (Crs, 2,2 mg/%; Ccr, 48 ml/min.) y la fiebre desapareció, aunque persistió la leucotrombopenia (leucocitos, 2.500; plaquetas, 18.000), hecho que en principio se había

relacionado con la azatioprina, motivo por el que ésta había sido suspendida. A los seis días de comenzar el tratamiento la fiebre reapareció de nuevo y no se modificó, a pesar del empleo de antibióticos (amikacina y cefotaxima). Un estudio de la coagulación confirmó la trombopenia (plaquetas, 13.000) y puso de manifiesto un descenso del fibrinógeno (14 mg/%) y un aumento de los PDF (80-160 mg/%), todo ello sugestivo de una coagulopatía de consumo.

Debido a la persistencia de la trombopenia, se realizó una punción esternal que puso de manifiesto una médula con una serie granulocítica normal y una moderada hiperplasia roja de carácter normoblástico, observándose la presencia de abundantes leishmanias intra y extrahistiocitarias (fig. 1). Los anticuerpos antileishmanias por inmunofluorescencias indirectas (1/128) y hemaglutinación pasiva (1/64) fueron también positivos. El hemocultivo para leishmanias en medio N-N-N fue negativo al cuarto día de observación.

Con el diagnóstico de kala-azar se suspendió el empleo de la globulina antilinfocítica y temiendo el posible efecto nefrotóxico de los antimoniales, droga de elección en este proceso, se inició tratamiento con metronidazol a la dosis de 500 mg/IV/ocho horas. Una semana más tarde el paciente se mantenía con fiebre y una nueva aspiración esternal demostró una parasitación medular de intensidad semejante a la previa.

El metronidazol se sustituyó por N-metilglucantina (glucantina) a una dosis de 50 mg/kg/día. Diez días después la situación del enfermo y la trombopenia (plaquetas 6.000) se mantenían inalteradas.

La función renal empeoró, siendo necesario dializar al enfermo, y se produjo una apertura de la herida quirúrgica de la biopsia, cultivándose un pseudomonas aeruginosa.

El paciente falleció en situación de shock séptico a los veintitrés días del ingreso. No se realizó necropsia.

Comentarios

La leishmaniasis es una parasitosis endémica en España, siendo más afectadas las zonas del litoral Mediterráneo y algunas del interior, como Madrid, Toledo y Cáceres.

El período de incubación de la enfermedad suele ser corto, de dos a cuatro meses, pero a veces se prolonga durante años, existiendo evidencia de que un tratamiento inmunosupresor, como el recibido por este paciente, puede alterar el «balance inmunológico» del portador, transformando una forma latente subclínica en una enfermedad plenamente desarrollada⁴.

El kala-azar es una más de las múltiples causas capaces de activar la coagulación⁵, y aunque su mecanismo no se conozca con exactitud, es posible que

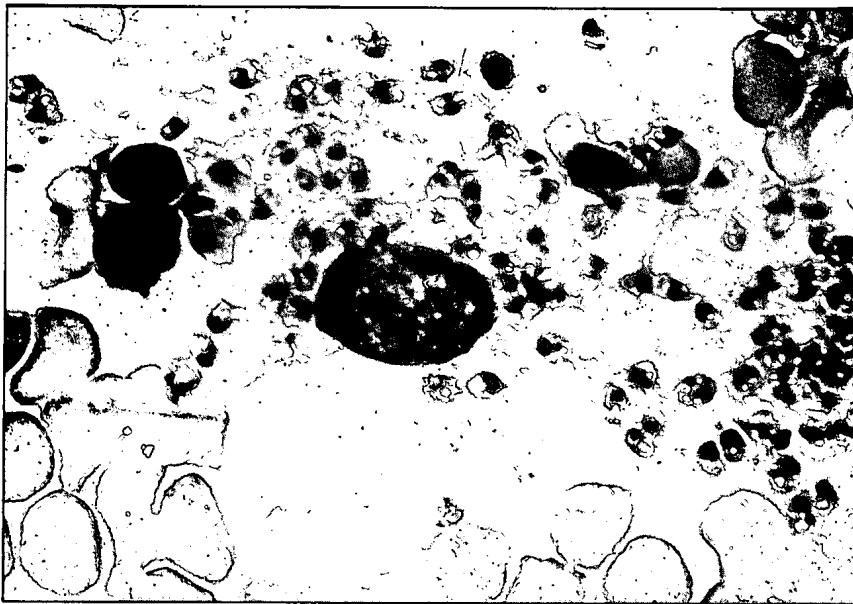


Fig. 1.—Histiocito con múltiples leishmanias intracelulares.

este efecto lo ejerza a través de la formación de inmunocomplejos circulantes, que lesionando el endotelio vascular, produzcan una activación del factor Hageman y/o de las plaquetas⁶.

Sin embargo, la trombopenia no es la alteración hematológica más sobresaliente de la enfermedad, no siendo tampoco frecuente que falten la esplenomegalia ni la hipergammaglobulinemia, alteraciones que, junto con la fiebre, son fundamentales para el diagnóstico⁷.

La aparición de fiebre y el deterioro de la función renal en un trasplantado, en el que la biopsia de riñón demuestra la presencia de una nefropatía de rechazo, así como la mejoría inicial de ambos con la intensificación del tratamiento inmunosupresor, son hechos que permiten comprender bien las dificultades que existieron para llegar al diagnóstico en este paciente, diagnóstico por otro lado inesperado y realizado de forma causal en el contexto de la investigación sobre el origen de la trombopenia mantenida.

Es difícil hacer conjeturas sobre el papel que la infección pudo tener como mecanismo desencadenante de la crisis de rechazo, o si éstos fueron únicamente fenómenos coincidentes, ya que de hecho hay evidencia de que el kala-azar induce una disminución de la respuesta inmune del receptor⁸, que en parte justifica la frecuencia con la que estos enfermos fallecen por sobreinfecciones de diversa índole, pero que en este caso concreto debería favorecer la tolerancia al injerto.

Respecto al tratamiento, debido a que el metronidazol ha sido utilizado con buenos resultados en el kala-azar, tanto en los pacientes inmunosuprimidos como en los que no lo están^{9, 10}, nos pareció inicialmente más adecuada su utilización, temiendo el posible efecto nefrotóxico de los antimoniales

pentavalentes¹¹. No obstante, ambos fueron ineficaces para controlar el proceso.

En resumen, la presencia de fiebre y de pancitopenia no relacionada con la medicación inmunosupresora en un paciente trasplantado, obliga a considerar en el diagnóstico diferencial la existencia de un kala-azar, sobre todo en aquellos sujetos que son oriundos o que viven o han viajado a zonas endémicas.

Bibliografía

1. Masur H y Cheigh JS: Infection following renal transplantation: A changing pattern. *Rev Infect Dis* 4:1208-1219, 1982.
2. Peterson P, Ferguson R, Fryd DD, Balfour HH, Rynasiewicz J y Simmons RL: Infectious diseases in hospitalized renal transplant recipients. A prospective study of a complex and evolving problem. *Medicine* 61:360-372, 1982.
3. Ma DDF, Concannon AJ y Hayes J: Fatal leishmaniasis in renal transplant patient. *Lancet* ii:311-312, 1979.
4. Broeckert-Van Orshoven A, Michielsun P y Vandeputte J: Fatal leishmaniasis in renal-transplant patient. *Lancet* ii:740-741, 1979.
5. Hanteville D, Verdier M, Martin J, Pierron JR y Abgrall, J.: Coagulopathie de consommation au cours d'un Kala-Azar méditerranéen de l'adulte. *Sem Hop* 2019-2020, 1982.
6. Birck RL: Disseminated intravascular coagulation and related syndromes. Etiology, Pathophysiology, Diagnosis and management. *Amer J Haematol* 5:265-282, 1978.
7. Aguado JM, Fernández Gimeno ML, Arnal P y Sánchez Fayos, J.: Kala-azar en el adulto. A propósito de once observaciones. *Rev Clin Esp* 171:119-123, 1983.
8. Mayho DK, Koech DK, Iha DW y Bryceson ADM: Immunosuppression in Kenyan visceral leishmaniasis. *Clin Exp Immunol* 51:207-214, 1983.
9. Aguado JM, Gómez Berné J, Figuera A, De Villalobos E, Fernández Guerrero ML y Sánchez Fayos J: Visceral leishmaniasis (Kala-Azar) complicating acute leukemia. *J Infect* 7:272-274, 1983.
10. Mishra M, Thakur BD y Choudhary M: Metronidazole and indian Kala-Azar: results of clinical trial. *Br Med J* 291:1611, 1985.
11. Veiga JPR, Walff ER, Sampaio RN y Mardsen PD: Renal tubular dysfunction in patients with Pentavalent Antimonials. *Lancet* ii:569, 1983.