

Síndrome de esplenomegalia tropical en el diagnóstico diferencial de esplenomegalia masiva

C. Mata Fernández, B. Agúndez Reigosa¹, M. Bueno Campaña¹, B. Bonet Serra¹
 Servicio de Oncohematología Infantil. Hospital General Universitario «Gregorio Marañón». Madrid.
¹Servicio de Pediatría. Fundación Hospital Alcorcón. Alcorcón (Madrid)

Resumen

Presentamos el caso de un niño de 11 años de edad, de origen guineano, enviado a nuestro hospital por presentar esplenomegalia masiva, anemia, eosinofilia y fiebre intermitente. El estudio etiológico inicial no fue concluyente. Finalmente, se estableció el diagnóstico de síndrome de esplenomegalia por hiperreactividad a la malaria, o síndrome de esplenomegalia tropical, para lo cual fueron esenciales la exclusión de otras causas y la respuesta al tratamiento antipalúdico; la biopsia hepática fue característica del cuadro.

Palabras clave

Esplenomegalia, *Plasmodium malariae*, paludismo, esplenomegalia tropical, hiperreactividad a la malaria

Abstract

Title: Tropical splenomegaly syndrome in the differential diagnosis of massive splenomegaly

We report the case of an 11-year-old boy from Equatorial Guinea, referred to our hospital with massive splenomegaly, anemia, eosinophilia and intermittent fever. The preliminary etiological study was not conclusive. Finally, a diagnosis of splenomegaly syndrome due to hyperreactivity to malaria or "tropical splenomegaly syndrome" was established. The exclusion of other causes and the response to antimalarial treatment provided the key to the diagnosis, and liver biopsy revealed the pattern typically associated with this condition.

Keywords

Splenomegaly, *Plasmodium malariae*, malaria, tropical splenomegaly syndrome, hyperreactivity to malaria

36

Introducción

Se considera que una esplenomegalia es masiva cuando el polo inferior del bazo llega hasta la pelvis y/o cruza la línea media. Son pocos los procesos causales relacionados: síndromes linfoproliferativos (leucemias [generalmente la leucemia mieloide crónica], linfomas, síndrome de Canale-Smith, enfermedad de Castleman), enfermedades de depósito (enfermedad de Gaucher), histiocitosis de células de Langerhans, linfocitosis hemofagocítica, enfermedades hemolíticas (talasemia mayor) o enfermedades infecciosas (Kala-Azar, esquistosomiasis, sida con infección por *Mycobacterium avium*, síndrome de esplenomegalia por hiperreactividad a la malaria).

Sin embargo, en los países tropicales las principales causas de esplenomegalia masiva de entre las señaladas son el síndrome de esplenomegalia tropical, la esquistosomiasis y la leishmaniasis visceral, junto con los síndromes linfoproliferativos.

Caso clínico

Paciente de 11 años de edad, referido por su pediatra a nuestro hospital por presentar esplenomegalia, anemia y eosinofilia en una analítica reciente. Procedente de Guinea, de raza negra,

residía en España desde hacía 6 meses. Tenía una historia de fiebre intermitente confusa e incierta y no presentaba antecedentes personales y familiares de interés.

Exploración física

Palidez cutánea, esplenomegalia de bordes lisos hasta la cresta iliaca, sin hepatomegalia ni adenopatías. Hernia inguinal derecha reducible. Resto normal.

Ingresa en nuestro centro para que se le efectúe un estudio de esplenomegalia masiva.

Exploraciones complementarias

Hemograma: hemoglobina 9,1; hematocrito 31; leucocitos 5.700 (N 23, E 44, L 19); plaquetas 162.000; bilirrubina 0,7. Bioquímica y transaminasas normales.

Ecografía abdominal: esplenomegalia masiva de 19-20 cm homogénea, sin LOES. Varias gotas gruesas negativas. Serología de leishmania: inmunoglobulina (Ig) M (+) 1/10, IgG (+) 1/80. Serología del virus de la inmunodeficiencia humana, *Salmonella*, *Brucella* y rosa de Bengala negativa. Mantoux negativo. Estudio coproparasitario: *Ascaris lumbricoides* y *Trichiuris trichiuri*.

Dado el resultado de la serología de leishmania, se realiza una biopsia de médula ósea, que fue reactiva, con depleción de

hierro, y un estudio para detectar micobacterias y hongos, con resultado negativo. Durante su ingreso el paciente presenta fiebre en picos los primeros días, con febrícula mantenida, y aparición de un exantema torácico pruriginoso.

Al no encontrar otra etiología, y aunque el resultado de la serología de leishmania es débilmente positivo y la biopsia de médula negativa, se decide tratar con Glucantime® (antimoniato de meglumina) durante 21 días. También se indica mebendazol como antiparasitario. Desde el quinto día del inicio del tratamiento con Glucantime® se mantiene afebril, y ecográficamente se pone de manifiesto una leve disminución del tamaño del bazo. Tras el alta, en las revisiones seriadas no se llega a normalizar la esplenomegalia y persisten la anemia y la eosinofilia.

A los 2 meses del alta, el paciente acude al servicio de urgencias con fiebre de 38,5 °C de 4 días de evolución, un dolor intenso en el hipocondrio derecho, un dolor suprapúbico miccional sin poliaquiuria y orina color coñac, sin otros síntomas, excepto picor.

En la exploración, el paciente se muestra decaído, sudoroso, quejoso, muy pálido y con ictericia conjuntival. ACP: soplo sistólico III/VI. Esplenomegalia masiva que ocupa todo el hemiabdomen izquierdo y cruza la línea media, de borde afilado. Hepatomegalia dolorosa a 3 cm br. Sin adenopatías ni otros hallazgos.

Exploraciones complementarias

Hemograma: hemoglobina 4; hematocrito 11,8; leucocitos 3.700 (60 S, 5 E, 21 L); plaquetas 80.000. Bioquímica: LDH 1.240; bilirrubina 3,8 (directa 0,5); resto normal; coagulación normal. Orina: urobilinógeno ++. Estudio de hemólisis: Coombs (+), crioaglutininas anti-I positivas; no se detectan Ac calientes. Ecografía abdominal: esplenomegalia masiva y gran hepatomegalia con mínimos signos de hipertensión portal.

Se transfunde y estabiliza al paciente. Durante su ingreso presenta un cuadro de cefalea intensa, que no cede con analgésicos. Se realiza una tomografía computarizada (TC) craneal y una resonancia magnética (RM) cerebral, con resultados normales, una punción lumbar (líquido cefalorraquídeo: 384 células, predominio linfocitario, glucosa y proteínas normales, cultivos negativos). La TC abdominal fue normal, la biopsia hepática reveló una infiltración linfocitaria sinusoidal reactiva. El estudio linfocitario fue normal.

Anaticuerpos anti-*Plasmodium* (genérico): 1/10.000 (se atribuye a procedencia de zona endémica); reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para malaria negativa. A pesar de ello, se trata con halofantrina como antipalúdico: 500 mg cada 6 h (3 dosis) repetidas al cabo de una semana. La evolución clínica presenta una clara mejoría de la esplenomegalia, con recuperación de la anemia y un excelente estado general.

Discusión

Por el cuadro inicial del niño, y una vez obtenidos los exámenes complementarios, el diagnóstico que parecía más acertado fue

el de leishmaniasis (pese a que la serología era débilmente positiva y la médula ósea negativa). No obstante, la poca respuesta al tratamiento junto con la persistencia de esplenomegalia, anemia y eosinofilia nos llevó a replantear el diagnóstico diferencial entre un síndrome linfoproliferativo con infiltración meníngea o el síndrome de esplenomegalia tropical con una secundaria malaria cerebral frente a una meningitis reactiva. Excluimos el síndrome linfoproliferativo por el estudio de poblaciones linfocitarias, si bien ni el recuento total de linfocitos ni las pruebas de imagen apoyaban este diagnóstico. La biopsia hepática resultó característica del síndrome de hiperreactividad a la malaria, lo que orientaba claramente el diagnóstico, que se confirmó con la buena respuesta al tratamiento antipalúdico.

El síndrome de esplenomegalia por hiperreactividad a la malaria es la principal causa de esplenomegalia masiva progresiva en áreas endémicas de malaria (principalmente del este y el oeste de África y Nueva Guinea), por lo que el término de esplenomegalia tropical comúnmente se refiere a este cuadro. Está causado por *Plasmodium malariae*, que puede provocar una infección asintomática que décadas después se active y se manifieste con fiebre, esplenomegalia, pérdida de peso, astenia, distensión abdominal y grados variables de anemia, neutropenia y trombocitopenia^{1,2}. En la extensión de sangre periférica es muy raro encontrar parásitos de malaria³, por lo que es recomendable realizar múltiples extensiones⁴, que pueden ser todas negativas. Además, podemos encontrar niveles elevados de IgM y títulos altos de anticuerpos antimalaria, reducción de los linfocitos T supresores, alteración en la función hepática y, si se realiza una biopsia hepática, linfocitosis en los sinusoides hepáticos. La fisiopatología del proceso no se conoce bien. Parece que una respuesta inmunitaria desordenada frente a los parásitos de la malaria conduce a una sobreproducción de linfocitos B e inmunocomplejos, con la consecuente hipertrofia del sistema reticuloendotelial. No existe un test diagnóstico específico para este síndrome, por lo que el diagnóstico se basa en la exclusión de otras causas posibles de esplenomegalia masiva prevalentes en el área, así como por la respuesta clínica al tratamiento antipalúdico, definida como una disminución de la esplenomegalia de al menos un 40%^{5,6} (ya que regresiones de hasta un 25% se pueden observar en enfermedades linfoproliferativas en países endémicos, al tratar el componente infeccioso asociado al cuadro)⁶.

Otros rasgos diferenciales entre las enfermedades linfoproliferativas y la hiperreactividad a la malaria con esplenomegalia son que este último es más frecuente en mujeres y se asocia a menor edad y a menores recuentos de linfocitos totales⁶. Además, parece que la PCR para la cadena pesada de la Ig es útil al demostrar una proliferación policlonal en este cuadro frente a proliferación monoclonal en pacientes con leucemia linfática crónica y linfoma esplénico⁷.

No obstante, parece que este cuadro puede evolucionar a un proceso linfoproliferativo maligno (linfoma tropical), pues se han observado reordenamientos que conllevan una linfoproliferación

feración clonal en individuos con rasgos clínicos intermedios entre el síndrome de esplenomegalia hiperreactiva a la malaria y la leucemia linfática crónica, no respondedores al tratamiento antipalúdico⁸. ■■■

Bibliografía

1. Vinetz JM, Li Jun, McCutchan TF, Kaslow DC. Plasmodium malariae infection in an asymptomatic 74 year old greek woman with splenomegaly. N Engl J Med. 1998; 338(6): 367-371.
2. Ladhani S, Dosekun E, Patel V, Shingadia D. Massive hepatosplenomegaly in a child with malaria. Pediatr Infect Dis J. 2002; 21(11).
3. Manenti F, Porta E, Esposito R, Antinori S. Treatment of hiperreactive malarial splenomegaly syndrome. Lancet. 1994; 343: 1.441-1.442.
4. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 11-1994. N Engl J Med. 1994; 330(11): 775-781.
5. Bidegain F, Berry A, Álvarez M, et al. Acute Plasmodium falciparum malaria following splenectomy for suspected lymphoma in 2 patients. Brief Report. Clin Infect Dis. 2005; 40: 97-100.
6. Bedu Addo G, Bates I. Causes of massive tropical splenomegaly in Ghana. Lancet. 2002; 360: 449-454.
7. Jimmy EO, Bedu Addo G, Bates I, Bevan D, Rutherford TR. Immunoglobulin gene polymerase chain reaction to distinguish hyperreactive malarial splenomegaly from «African» cronic lymphocytic leukaemia and splenic lymphoma. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1996; 90(1): 37-39.
8. Bates I, Bedu-Addo G, Bevan David H, Rutherford Tim R. Use of immunoglobulin gene rearrangements to show clonal lymphoproliferation in hiper-reactive malarial splenomegaly. Lancet. 1991; 337: 505-507.