

SINDROME DE ESPLENOMEGALIA TROPICAL: PRESENTACION DEL PRIMER CASO CONFIRMADO EN COLOMBIA

CARLOS ESPINAL T.,* ARIEL E. ARIAS R.,** CECILIA RODRIGUEZ G.,*** MANZEL MARTINEZ D.****

Se describe el primer informe de un caso confirmado del síndrome de esplenomegalia tropical (S.E.T.) en Colombia en una paciente de 9 años residente en la Serranía de la Macarena, Departamento del Meta, zona endémica para malaria. La paciente tenía antecedentes de infecciones a repetición por *P. vivax*, esplenomegalia de 10 cm., anemia, crioglobulinas positivas, niveles elevados de IgM, un título de anticuerpos antimaláricos por inmunofluorescencia indirecta de 1:2,560 y varias gotas gruesas negativas para hemoparásitos. El extendido de médula ósea y la biopsia del bazo mostraban una hiper celularidad no específica sin hallazgo de ningún tipo de parásitos. La mejoría de su cuadro clínico y una reducción en los valores IgM se presentó después de un período de evolución de tres meses sin ningún tratamiento específico. Esto nos indica que el tratamiento profiláctico recomendado con drogas antimaláricas, mejora el cuadro clínico en los pacientes con síndrome de esplenomegalia tropical al impedir las frecuentes reinfecciones y el estímulo continuo de los antígenos del *Plasmodium*. Antes de su regreso al área de la Macarena se inició el tratamiento con cloroquina a una dosis de 10 mg/kg de peso semanales.

El síndrome de esplenomegalia tropical (S.E.T.) representa una esplenomegalia masiva de curso crónico frecuentemente encontrada en países tropicales y que epidemiológicamente coincide con las áreas endémicas de la malaria. Es más frecuente en adultos jóvenes y de edad media y debe acompañarse de niveles altos de IgM, al menos dos desviaciones estándar del promedio local, títulos elevados de anticuerpos antimaláricos y una adecuada respuesta clínica e inmunológica a la terapia con drogas antimaláricas. Estos son los hallazgos que han sido definidos como los

criterios principales para el diagnóstico del síndrome (1).

En Colombia, la malaria ocasionó 80.000 casos registrados por el Servicio de Erradicación de la Malaria, en el año de 1982. Sin embargo, no se tienen datos precisos sobre las diversas presentaciones clínicas de la enfermedad en la población afectada.

Estudios realizados en Uganda y Nueva Guinea (2, 3), demostraron una mortalidad del 50% en un pequeño grupo de pacientes

* Unidad de Inmunología de Malaria, Grupo de Microbiología e Inmunología, Instituto Nacional de Salud, Apartado aéreo 80080, Bogotá, Colombia.

** Jefe de la Unidad de Infectología, Hospital La Misericordia, Bogotá, Colombia.

*** Oficina de Epidemiología, Instituto Nacional de Salud.

que fueron seguidos por un período de 5 años. En este artículo deseamos comunicar el primer caso comprobado en Colombia del síndrome de esplenomegalia tropical, con una descripción de su historia clínica y de los principales hallazgos de laboratorio.

DESCRIPCION DEL CASO CLINICO

La paciente es una niña de 9 años de edad residente en el área de La Macarena, Departamento del Meta, que ingresó al Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional de Villavicencio, el 23 de octubre de 1982 con dificultad respiratoria, cianosis y fiebre. La paciente fue tratada con aminofilina I.V. y penicilina cristalina, con notoria mejoría de su estado clínico. En un segundo examen físico se encontró hepatomegalia de 5 cm y esplenomegalia, la cual descendía hasta la región umbilical según la descripción de la historia clínica. Con una impresión diagnóstica de linfoma o leishmaniasis visceral se iniciaron los estudios paraclínicos correspondientes. Se demostró una anemia con hemoglobina de 7 g% y un hematocrito de 24%; los hemoparásitos fueron negativos en cinco oportunidades diferentes, las plaquetas fueron de 95.200 y el mielograma mostró cambios megaloblásticos y eosinofilia. La paciente permaneció febril y sin ninguna otra sintomatología durante los 40 días de su hospitalización y fue remitida al Hospital de La Misericordia de Bogotá para evaluación y tratamiento debido a su esplenomegalia masiva.

El 6 de diciembre de 1982 ingresó al Hospital de La Misericordia donde se establecieron los antecedentes de dificultad respiratoria, tos y cianosis, con episodios frecuentes durante los últimos años. Presentó además al examen físico, palidez mucocutánea y una masa abdominal compatible con un bazo de 10-15 cm, por debajo del reborde costal izquierdo y sin evidencia de hepatomegalia. Con estos hallazgos se iniciaron los estudios para descartar una malaria, una tuberculosis y una leishmaniasis visceral. Los exámenes paraclínicos informaron una biopsia esplénica sin parásitos ni pigmento malárico y con hiper celularidad. En un mielograma se encontró una muestra diluída pero con

celularidad satisfactoria. Los megacariocitos estaban presentes en cantidad normal; la línea eritroide era normoblástica y la línea mieloide estaba activa y con eosinofilia marcada. La impresión diagnóstica fue de una medula ósea inespecífica y eosinofilia. Unos rayos X de tórax fueron normales y un abdomen simple mostró esplenomegalia. La hemoglobina fue de 13 g% y el hematocrito de 42%. Los hemoparásitos fueron negativos y otros exámenes paraclínicos incluyendo electroforesis de proteínas, citoquímico de orina, coprológico y bioquímica sanguínea fueron normales. La paciente continuó completamente asintomática y el 22 de diciembre fue evaluada por los autores encontrándose los signos clínicos anteriormente descritos. Se pudo establecer además el antecedente de infección malárica a repetición por *P. vivax*, confirmado por el interrogatorio a la paciente y el informe de laboratorio del Servicio de Erradicación de la Malaria, donde se diagnosticó *P. vivax* en varias ocasiones. Con una impresión diagnóstica de un síndrome de esplenomegalia tropical (S.E.T.), se tomaron muestras de gota gruesa y extendido para diagnóstico parasitológico y suero para determinación de anticuerpos antimaláricos, electroforesis de preteínas, crioglobulinas, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, dosificación de inmunoglobulinas y factores C3 y C4. Se sugirió además descartar la brucelosis, para lo cual se enviaron muestras de sangre y suero al ICA en Bogotá, con resultados negativos tanto en el cultivo como en el título de anticuerpos por inmunofluorescencia.

RESULTADOS DE LABORATORIO

La gota gruesa y el extendido de sangre periférica fueron negativos nuevamente, así como el factor reumatoide (aglutinación con látex, Behring-Institut) y los anticuerpos antinucleares. La electroforesis de proteínas y los factores C3 y C4 (inmunodifusión radial, Behring-Institut) estaban dentro de los límites normales. Las crioglobulinas (hemaglutinación en frío) fueron positivas a una dilución de 1:4. El cuadro No. 1 muestra los resultados de la cuantificación de inmunoglobulinas (inmunodifusión radial, Behring-Institut) y de anticuerpos antimalá

CUADRO N° 1

Cuantificación de Inmunoglobulinas y Anticuerpos Antimaláricos (I.F.I.) en un paciente con Síndrome de Esplenomegalia Tropical (S.E.T.)

FECHA	IgG*		IgA*		IgM*		I.F.I.	
	mg %	(UI/ml)	mg %	(UI/ml)	mg %	(UI/ml)	IgG	IgM
30-XII-82	1.875	(214,7)	138,5	(82,4)	376,5	(433,0)	2.560 ^{xx}	80 ^{xx}
18-I-83	1.974	(226,0)	227,0	(135,0)	470,0	(540,0)	2.560	40
28-III-83	1.501	(171,9)	170,5	(101,5)	210,0	(241,5)	2.560	Neg

Valores normales Instituto Nacional de Salud :

* IgG : 1124 ± 235 mg %

* IgA : 79 ± 33 mg %

* IgM : 131 ± 60 mg %

** Títulos expresados representan el valor recíproco

ricos detectados por la técnica de inmunofluorescencia indirecta, utilizando la cepa FCB-1 de *Plasmodium falciparum* (4). Como puede apreciarse en las primeras muestras analizadas el 30-XII-82, hubo un incremento en todas las inmunoglobulinas siendo más marcado en la IgM, en la cual existe un valor casi tres veces superior al valor normal correspondiente a la edad de la paciente (valores normales, Instituto Nacional de Salud, Bogotá). Esta determinación se incrementó aún más en el segundo examen, (3,5 veces más del valor normal) para descender notablemente dos meses después.

El mismo caso se presentó en la IgA y en la IgG, las cuales también, a pesar de disminuir en su valor durante los exámenes posteriores, persistieron aún más elevadas que el promedio normal. Los anticuerpos antimaláricos del tipo IgG tuvieron títulos elevados y constantes durante las tres determinaciones diferentes, indicando que la paciente había estado varias veces expuesta a la infección malárica. Los anticuerpos IgM positivos en bajos títulos inicialmente, descendieron y fueron negativos en la tercera determinación, tres meses después de la primera evaluación. La esplenomegalia había también descendido a 7 cm antes de iniciar la profilaxis antimalárica. El tratamiento con cloroquina a unas dosis de 10 mg/kg semanales se inició en el mes de abril de 1983, cuando la paciente fue dada de alta del hospital.

DISCUSION

El síndrome de esplenomegalia tropical (S.E.T.) es una de las causas más frecuentes de esplenomegalia masiva crónica en las áreas tropicales. Su etiología depende al parecer de una continua estimulación antigénica por repetidas infecciones de los parásitos de la malaria. El término S.E.T. reemplaza a la antigua terminología descriptiva del síndrome, entre las que se incluyen el síndrome de Banti, la esplenomegalia febril tropical, la anemia hemolítica esplénica, y la macroglobulinemia tropical, entre otros. (5). En principio se atribuyó su etiología a las infecciones crónicas del *P. malariae*; sin embargo, el S.E.T. puede presentarse después de varias infecciones por *P. vivax* o *P. falciparum*.

El S.E.T. es al parecer una consecuencia de una respuesta inmunológica anormal posiblemente genéticamente determinada, donde existe un defecto básico a nivel de las células T supresoras que controlan la producción de anticuerpos (1). Como consecuencia de este fenómeno, existe una producción exagerada de IgM con la consiguiente formación de complejos inmunes de alto peso molecular. Estos complejos inmunes evidenciados por la positividad de las crioglobulinas en el suero, son fagocitados por las células fagocíticas del bazo y las células de Kupffer del hígado y mediante esta continúa estimulación se presenta la esplenomegalia masiva y en ocasiones la hepatomegalia (5). Debido al hiperesplenisismo existe un marcado secuestro y destrucción de los glóbulos rojos que lleva a los pacientes a un estado de anemia que en ocasiones puede ser severa.

Nuestra paciente de 9 años de edad ha residido siempre en la Serranía de La Macarena, donde la malaria es uno de los más serios problemas de salud en las comunidades de colonos residentes en el área. Un estudio realizado en los años 1978 y 1979 en las poblaciones de Piñalito y Puerto Triste, localizadas en la base de la serranía, reveló un índice parasitario general entre un 8% a un 20%. Esto nos indica que el área tiene permanentemente un alto índice de

transmisión (Espinal, C., datos no publicados).

La paciente cumple los requisitos esenciales para la clasificación de su entidad como un síndrome de esplenomegalia tropical. Además de su residencia en el área malárica tiene una esplenomegalia masiva mayor de 8 cm, niveles altos de IgM, crioglobulinas positivas, antecedentes de infección malárica y títulos elevados y persistentes de anticuerpos antimaláricos. La disminución del valor de la IgM y de los títulos de anticuerpos IgM observados en el segundo y tercer examen, su estabilidad clínica llegando a estar completamente asintomática, la reducción de su esplenomegalia y la recuperación de su hematocrito, son además parámetros confirmatorios del diagnóstico del S.E.T. Esta mejoría clínica sin ningún tratamiento específico se debe al hecho de que al suspender el estímulo antigénico dado por las frecuentes reinfecciones en una área de alta transmisión malárica, la paciente mejoró su condición clínica, además de normalizar los exámenes de laboratorio.

El tratamiento indicado a base de cloroquina a dosis profilácticas se inició antes de su regreso al Departamento del Meta. Esta terapia profiláctica únicamente va a reducir el contacto entre el huésped y el parásito disminuyendo el estímulo antigénico, ya que los pacientes con S.E.T. no tienen infección activa aguda o crónica que requiera de la medicación antimalárica.

El diagnóstico diferencial de esta entidad debe hacerse con otras de las posibles causas de esplenomegalia masiva. Podemos enumerar entre ellas la leishmaniasis visceral, los linfomas, la tuberculosis sistémica, la histoplasmosis, la hipertensión portal, las hemoglobinopatías, la leucemia mieloide y la linfoide crónica.

Respecto a esta última entidad, Bryceson y col. en 1976 (6) encontraron en un 10% de los pacientes del Norte de Nigeria con S.E.T., exámenes de sangre y médula ósea compatibles con una leucemia linfocítica crónica. Al parecer el diagnóstico preciso sólo puede establecerse mediante los niveles

de inmunoglobulinas y la respuesta de transformación linfocítica con fitohemaglutinina (PHA). Ambas determinaciones están disminuídas en la leucemia linfocítica crónica y no así en el S.E.T., en el cual las inmunoglobulinas están aumentadas y la respuesta linfocitaria a la fitohemaglutinina es normal. La leucemia linfocítica crónica no presenta además el cuadro histológico de linfocitosis sinusoidal hepático, característico del síndrome de esplenomegalia tropical.

La esplenectomía como tratamiento del S.E.T. es un procedimiento que no es recomendado a menos que no haya una mejoría clínica con la terapia antimalárica (7), la cual frecuentemente debe ser prolongada.

SUMMARY

The first reported case of tropical splenomegaly syndrome in Colombia is described in a 9-year-old girl who had lived in the Macarena region of the Department of Meta. She had had recurrent *P. vivax* infection, splenomegaly of 10 cm. below the costal margin, anemia, cryoglobulinemia, increased serum IgM, immunofluorescent antibody titers to *P. falciparum* of 1:2, 560 and several thick blood smears negative for malaria parasites. Spleen biopsy showed a non-specific reactivity and the external bone marrow aspiration was negative for any pathological changes or parasites. Reduction on both IgM values and splenomegaly and improvement on her clinical condition was seen with no specific antimalarial treatment after a period of observation of three months .

Prohylactic treatment with chloroquine, 10 mg/ kg of body weight on a weekly basis was established before returning to the endemic area of the Macarena region.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean expresar sus agradecimientos en primer término a nuestra paciente L.M.R., por su paciencia y colaboración en este estudio y al personal

del Laboratorio de Inmunología Clínica e Inmunología de Malaria del Instituto Nacional de Salud por su valiosa colaboración en la realización de los exámenes paraclínicos.

Este trabajo fue realizado con fondos del Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia, bajo el contrato INS/USAID/ INSTITUTO AMERICANO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS, U.S.A.

BIBLIOGRAFIA

1. Greenwood B M y Y.M.Fakunle. The tropical splenomegaly syndrome., a review of its pathogenesis. The Role of the Spleen in the Immunology of Parasitic Diseases. Tropical Diseases Research Series: No. 1, 1978: 229.
2. Hamilton P.J.S. y col. Splenectomy in tropical splenomegaly syndrome. A five year follow up. J. Trop. Med. and Hyg. 1971, 74: 230.
3. Crane GC y col. Tropical Splenomegaly in New Guinea. I. Natural history. Trans. Roy Soc. Med. Hyg. 1972, 66: 724.
4. Espinal, T.C. Moreno, E., Guerra, P., Umaña, J. Adaptación of a Colombian strain of *Plasmodium falciparum* (FCB-1) to continuous culture and *Aotus* monkeys. (En preparación).
5. Lowenthal M.N., M.S. Hult, I.G. Jones, V., Mohelsky, E.C. O'Riordan. Massive splenomegaly in Northern Zambia. I. Analysis of 344 cases. Trans. Roy. Soc. Med. Hyg. 1980, 74, 1:91.
6. Bryceson A D M. Fleming A.F. Edington GM. Splenomegaly in Northern Nigeria. Acta Tropica, 1976, 33: 185.
7. Ajao. O.G. Tropical splenomegaly: surgical aspects. Trans. Roy, Soc. Trop. Med. Hyg. 1981, 75, 6: 877.