Een acute bloeding en koorts uit Zell am See

Werkgroep klinische parasitologie/ WAMM



Marc Blaauw, fellow infectieziekten
09-09-2019

Radboudumc

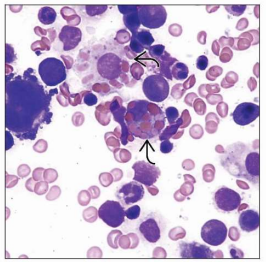
Casus

- 68 jarige man,
  - Voorgeschiedenis: 2017 CVA met sensibele restverschijnselen
- Beloop:
  - September 2018: vakantie Spanje, regio Costa Blanca
  - December 2018: vakantie Zell am See
    - Opname 27-12 in Zell am See: hoge tr. digestivusbloeding en koorts
      - Anamnestisch geen richtinggevende klachten (vermoeidheid)
      - Gastroscopie geen actieve bloeding, wel ulcus maag
      - CT abdomen: uitgesproken splenomegalie

Lab bij opname

Hemoglobine (mmol/L)	5.3	ALAT (U/L)	96
Leukocyten (10^9 cellen/L)	2.23	gGT (U/L)	74
Trombocyten (10^9 cellen/L)	24	Lactaat dehydrogenase (U/L)	2810
Kreatinine (µmol/L)	126	Haptoglobine (g/L)	0.9
Natrium (mmol/L)	144	Fibrinogeen (mg/L)	1050
Kalium (mmol/L)	4.1	PT (sec)	18
CRP (mg/L)	177	APTT (sec)	38
Ferritine (ug/L)	83400	D-dimeer (ng/mL)	397240
Triglyceriden (mmol/L)	6,54	Il-2 receptor (U/mL)	994

Beloop



- Overplaatsing Uni
- Serologie: EB\
  - Geen aanwijzir
  - EBV-DNA in pla
- Beenmerg: uitgebreide hemofagocytose, PCR *Leishmania infantum* positief
  - Dexamethason 10mg/m^2 en later met miltefosine 50mg 2dd
  - Na 13 dagen Etoposide 100mg/m^2
- Dag 15: overplaatsing naar Radboud UMC
  - aanhoudend koorts, klinisch geen duidelijke verbetering

Conclusie moment van overplaatsing

1. Secundaire hemofagocytaire lymfohistiocytose (HLH) – *zie tabel*
2. op basis van viscerale Leishmania, al dan niet met reactivatie EBV
3. DIS bij 1
4. Status na hoge tractus digestivus vanwege maagulcus en DIS

	Number	Criteria
→	1	Fever
→	2	Splenomegaly
→	3	Cytopenias affecting two or more lineages HB <9 g/dl Platelets <100,000/cumm Neutrophils <1000/cumm
→	4	Hypertriglyceridemia and/or hypofibrinogenemia TG >265 mg/dl Fibrinogen <150 mg/dl
→	5	Serum ferritin >500 μg/l
→	6	Hemophagocytosis in bone marrow, spleen, or lymph nodes
	7	Decreased NK cell activity
	8	Soluble IL-2 receptor >2400 U/ml

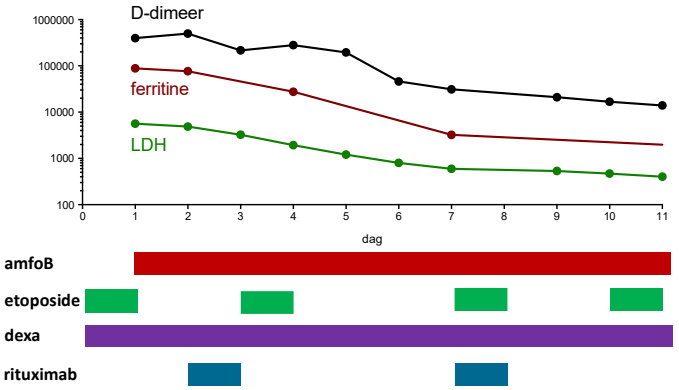
Bron: Gupta et al, 2010)

HLH diagnosis requires a molecular diagnosis consistent with HLH or 5/8 above criteria. HLH - Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Hb - Hemoglobin; TG - Triglyceride; NK - Natural killer; IL-2 - Interleukin-2

Beloop Radboud UMC

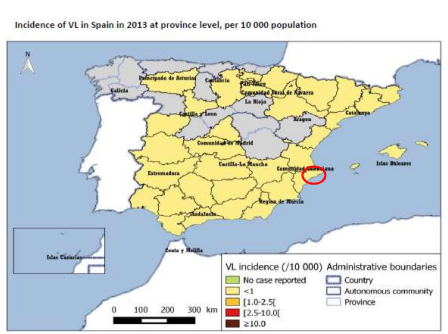
- Leishmaniasis: liposomaal amfotericine B 3mg/kg per dag voor 10 dagen
- Etoposide gecontinueerd,
  - week 1 en 2: 2 keer per week; week 3-8: 1 keer per week
- Dexamathason gecontinueerd 10mg/m^2
- Rituximab 375mg/m^2 ivm hoge EBV load (3 giften)
- Nadien verbetering, HLH doofde uit, maar PCR Leishmania in bloed positief
  - daarna Ambisome om de dag tot cumulatieve dosis van 30mg/kg
- Wekelijks vervolg op poli: klinische verbetering en negatieve PCR bloed

Radboud umc

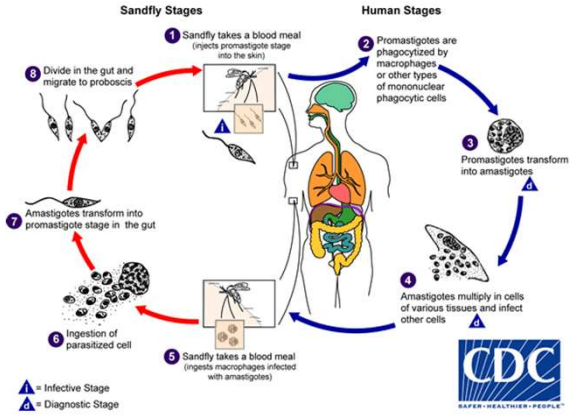


Radboud umc

Viscerale Leishmania in Spanje



Radboud umc

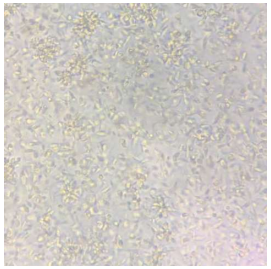


Radboud umc

Diagnostiek

Materiaal ?

- Microscopie / histopathologie
- PCR
  - qPCR (diagnose, semi-kwantitatief)
  - Sequencing HSP voor typering
- Kweek



- Serologie (m.n. K39)
  - alleen viscerale ziekte, foutnegatief bij HIV+, geen onderscheid oude/nieuwe infectie, kruisreactiviteit, regionale verschillen!
- Leishmanine huidtest (LST), IGRA, urine antigeentest, …

Radboud umc

Welk materiaal?

Cutaan	Visceraal
Huidlesie (randbiopt)	Miltaspiraat
	Leverbiopt
	Beenmerg
	Volbloed / buffy coat
	Lymfklieraspiraat

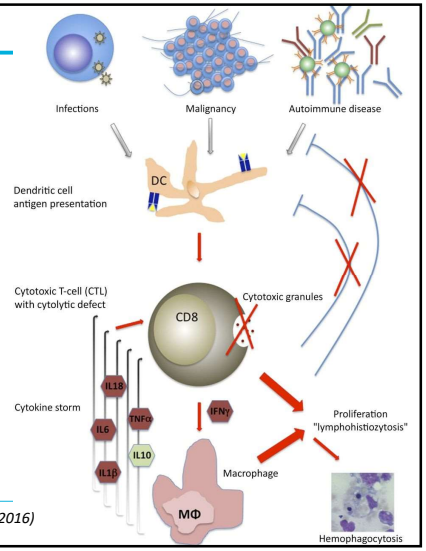
TABLE 2 Summary estimates for PCR[a]

Test and sample type	Pooled sensitivity (95% CI[c])	Pooled specificity (95% CI)
Case-control and consecutive studies combined		
PCR blood[b]	93.1 (90.0–95.2)	95.6 (87.0–98.6)
PCR bone marrow	95.3 (91.0–97.6)	92.6 (59.3–99.1)
Consecutive studies		
PCR blood[b]	92.3 (88.4–949)	63.3 (53.9–71.8)
PCR bone marrow	95.8 (80.0–98.6)	76.4 (46.3–92.4)
HIV-VL coinfection and case-control and consecutive studies combined		
PCR buffy coat cells	93.1 (83.3–97.3)	96.9 (58.2–99.9)
PCR bone marrow	96.6 (59.2–99.8)	96.6 (80.7–99.5)

[a] Statistical analysis in STATA version 10, xtmelogit.
[b] Whole-blood and buffy coat samples combined.
[c] CI, confidence interval.

Hemofagocytaire lympho-histiocytose

Macrofagen activatie syndroom



(La Rosse, Blood 2016)

Overlap HLH en viscerale Leishmanias

	Viscerale Leishmania	HLH
Koorts	+	+
Splenomegalie	+	+
Cytopenie in minimaal 2 cellijnen	+	+
Hypertriglyceridemie en/of hypofibrinemie	-	+
Serum ferritine > 500	+	+
Hemofagocytose in beenmerg, lymfeklier of milt	-	+
Verminderde NK activiteit	?	+
Verhoogde sIL-2 receptor	Kan verhoogd zijn	+

Radboudumc

Secundaire HLH door viscerale Leishmania

	Uitkomst van 56 case-reports
Leeftijd	1-59 jaar (mediaan: 3.5 jaar), 8 cases volwassenen
Geslacht	71% man
Afkomst	31% Middellandse Zeegebied, 23% Midden-Oosten, 19% India, 27% elders Europa
Koorts	100%
Splenomegalie	98%
Pancytopenie	88,9%
Diagnose door	78% Beenmergpunctie met beeld van HLH; 22% HLH bij miltpunctie (icm LD bodies of serologie)
Behandeling	100% specifieke Leishmania therapie, 32% aanvullende therapie (IVIG, steroïden, cyclosporine)
Uitkomst	Mortaliteit 14% (fatale bloeding of sepsis)

Radboudumc

(Rajagopola et al, 2008)

Therapie Leishmania bij immuunsuppressie

- Etoposide, Dexamethason en Rituximab gebruik
- Geen richtlijnen duur behandeling viscerale leishmania onder immuunsuppressiva
- Review behandeling VL na orgaan transplantatie
  - Cure rate: 84% (53 van 63 patiënten)
  - Relapse 24%
    - 8% meerdere keer relapse (tot 5 keer)
  - Geen data over secundaire profylaxe
- Viscerale Leishmania en HIV met CD4 < 200
  - Relapse 60-90% na 6-12 maanden
  - Secundaire profylaxe aanbevolen elke 2-4 weken

Antinori et al 2008 Lancet infect diseases https://aidsinfo.nih.gov/guidelines

Radboudumc

nog 2 patiënten HLH/leish na Spanje

	Patiënt A, 47 jaar	Patiënt B, 49 jaar
kliniek	4 maanden gewichtsverlies, nachtzweten, koorts, buikpijn, verwardheid, splenomegalie	weken vermoeidheid, hoge koorts, nachtzweten 4kg gewichtsverlies, splenomegalie
bloedbeeld	Pancytopenie	Pancytopenie
Ferritine	42000 ug/L	15000 ug/L
sIL2	> 10000 U/ml	3030 U/ml
Ander lab	hypofibrinogenemie, hypertriglyceridemie,	hypofibrinogenemie, hypertriglyceridemie,
Beenmerg	Hemofagocytose, PCR *Leishmania infantum* positief	Hemofagocytose, PCR *Leismania infantum* positief
Behandeling	L-amfo B cumulatieve dosis 28mg/kg	Anakinra (anti-IL1) na BM, Dexamethason, eenmalig etoposide. L-amfo B cumulatieve dosis 40mg/kg
Beloop	Koortsvrij, bloedbeeld verbeterd, dalend ferritine, PCR leishmania bloed negatief.	Koortsvrij, bloedbeeld verbeterd, dalend ferritine, PCR leishmania in bloed negatief

Radboudumc

Signaleringsoverleg, Vertrouwelijk

Jaargang 2019, Editie week: 8, 21 februari 2019

3343 Drie patiënten met viscerale leishmaniasis en hemofagocytair syndroom na reis naar Spanje

Een ziekenhuis uit het oosten van het land meldt in een tijdsbestek van één maand 3 patiënten met een hemofagocytair syndroom als bijzondere presentatie van viscerale leishmaniasis. Alle 3 hadden gereisd naar verschillende regio's in Spanje. De eerste patiënt, met een leeftijd van eind 60 jaar en zonder onderliggend lijden, was in september 2018 in Zuid-Spanje (regio Altea) op vakantie geweest. In december 2018 werd deze patiënt opgenomen in een ander Europees land in verband met koorts en bleek er sprake van een pancytopenie. De PCR op zowel beenmerg als bloed was positief voor *Leishmania infantum*. Microscopisch werd er in het beenmerg, naast *Leishmania* amastigoten, hemofagocytose gezien en de patiënt voldeed ook aan overige criteria voor een hemofagocytaire lymfohistiocytose (HLH). HLH, ofwel hemofagocytair syndroom, is een bekende maar zeldzame complicatie van viscerale leishmaniasis. De HLH werd waarschijnlijk mede uitgelokt of in stand gehouden door een parallel verlopende Epstein Barr virus-reactivatie.

Take home messages

- Koorts, splenomegalie, pancytopenie en Middellandse zee: leishmania?
- Secundaire HLH als mogelijke complicatie van viscerale leishmania
- Overlap criteria HLH en VL
  - hemofagocytose (beenmerg/lymfklier/milt) en hoog ferritine meer bij HLH
- Klassieke behandeling HLH (chemotherapie) remt klaring leishmania;
  - indien mogelijk alleen behandeling amfo B
  - Soms dexa/etoposide

Radboud umc

Bronnen

- **Gupta S, Weitzman S.** Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy. Expert Rev Clin Immunol. 2010;6(1):137-54.
- **Rajagopola S, Dutta U**. Visceral leishmaniasis associated hemophagocytic lymphohisticytosis – case report and systematic review. J of Infection 2008; 56: 381-88
- **Dominquiz-Pinilla N, Baro-Fernandez M** Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to Epstein Barr virus and Leishmania co-infection in a toddler. J Postgrad Med 2015 (1) 44-5
- **Gaifer Z, Boulassel M.** Leishmania infantum and Epstein barr virus co-infection in a patient with hemophagocytosis Inf dis reports. 2016 (8) 78-9
- **Antinori S, Cascio A**. Leishmaniasis among organ transplant recipients. Lancet infect dis 2008; 8: 191-99

Radboud umc