

# Linfocitosis aguda infecciosa asociada a coinfección por *Giardia lamblia* y *Blastocystis hominis*

J.M. Merino Arribas<sup>a</sup>, G. Hermida Fernández<sup>b</sup>, G. Iglesias Escalera<sup>a</sup>, A.I. Elvira Pardilla<sup>a</sup>, T. Álvarez Martín<sup>a</sup> y J.B. González de la Rosa<sup>a</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Pediatría y <sup>b</sup>Hematología. Hospital General Yagüe. Burgos.

(An Esp Pediatr 2001; 54: 518-520)

La linfocitosis aguda infecciosa es un trastorno caracterizado por una linfocitosis marcada en sangre periférica, asociada por lo general a una enfermedad febril inespecífica leve. Se presenta el caso de una niña de 4 años con linfocitosis aguda infecciosa asociada a infección por *Giardia lamblia* y *Blastocystis hominis*. El análisis de los marcadores de los linfocitos de sangre periférica mostró una proliferación global de linfocitos T y B con disminución de la proporción de células T, especialmente linfocitos T CD4+. Las alteraciones hematológicas se corrigieron tras el tratamiento con metronidazol.

## Palabras clave:

**Linfocitosis aguda infecciosa. *Giardia lamblia*. *Blastocystis hominis*.**

## ACUTE INFECTIOUS LYMPHOCYTOSIS ASSOCIATED TO *GIARDIA LAMBLIA* AND *BLASTOCYSTIS HOMINIS* COINFECTION

Acute infectious lymphocytosis is characterized by marked peripheral blood lymphocytosis, often associated with a mild, nonspecific febrile illness. We present a 4-year-old girl with acute infectious lymphocytosis associated with *Giardia lamblia* and *Blastocystis hominis* coinfection. Analysis of peripheral lymphocyte markers showed overall proliferation of B and T cells with a reduction in the proportion of T cells, especially in the CD4+ T cell subpopulation. Hematologic values returned to normal after treatment with metronidazole.

## Key words:

**Acute infectious lymphocytosis. *Giardia lamblia*. *Blastocystis hominis*.**

## INTRODUCCIÓN

La linfocitosis aguda infecciosa es una enfermedad rara, autolimitada, que se observa de forma predominante en niños menores de 10 años<sup>1-3</sup>. Se caracteriza por una linfocitosis periférica marcada, asociada por lo general, a una enfermedad febril inespecífica leve<sup>3</sup>. Aunque el síndrome fue descrito por vez primera en 1941<sup>4</sup>, su etiología y patogenia continúan siendo desconocidas<sup>3</sup>. El proceso se asocia con frecuencia a infecciones víricas<sup>1,5-9</sup>.

La incidencia y prevalencia de la enfermedad son desconocidas ya que la infección suele ser asintomática<sup>1</sup>. Los recuentos de linfocitos en sangre periférica varían desde 40.000 a 100.000 por mililitro y los valores de hemoglobina y el recuento plaquetario son normales<sup>10</sup>. Aunque en la mayoría de los casos la linfocitosis masiva observada en estos pacientes está formada por linfocitos pequeños morfológicamente normales que expresan marcadores convencionales de linfocitos T<sup>2,11,12</sup>, se ha descrito también proliferación de células nulas<sup>11</sup> y de células B<sup>3</sup>. Se presenta el caso de un paciente con linfocitosis aguda infecciosa asociada a coinfección por *Giardia lamblia* y *Blastocystis hominis*.

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

Una niña de 4 años previamente sana fue ingresada por un cuadro de 6 días de evolución de diarrea, vómitos y dolor abdominal. Otros miembros de la familia presentaban un cuadro similar. La exploración física fue normal. No presentaba linfadenopatía o esplenomegalia. Su peso y talla se encontraban en el P<sub>50</sub> y su temperatura era de 37,5 °C. El hemograma mostró hemoglobina de 14,2 g/dl,

**Correspondencia:** Dr. J.M. Merino Arribas.

Servicio de Pediatría. Hospital General Yagüe.

Avda. del Cid, 96. 09006 Burgos.

Correo electrónico: jmmerino@hgy.es

Recibido en mayo de 2000.

Aceptado para su publicación en diciembre de 2000.

hematócrito, 42,6%, leucocitos, 78.500/ $\mu$ l (75%, linfocitos [58.800/ $\mu$ l], 17%, neutrófilos, 4%, monocitos, 1%, eosinófilos, y 3%, basófilos) y plaquetas de 564.000/ $\mu$ l. Los linfocitos en sangre periférica eran pequeños, morfológicamente normales, maduros y sin signos de activación. No se realizó examen de médula ósea. Los estudios serológicos para *Salmonella typhi*, *S. paratyphi*, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus Coxsackie A9, virus Coxsackie B1 a B6, *Echovirus* y *Bordetella pertussis* fueron negativos. La velocidad de eritrosedimentación, la proteína C reactiva, el estudio de función hepática, la radiografía de tórax y la ecografía abdominal fueron normales. Otros datos de laboratorio mostraron los siguientes resultados: colesterol, 63 mg/dl (valores normales [VN], 100-200 mg/dl); triglicéridos, 39 mg/dl (VN, 40-200 mg/dl); prealbúmina, 11,4 mg/dl (VN, 20-40 mg/dl); retinol, 1,33 mg/dl (VN, 3-6 mg/dl). Los anticuerpos anti gliadina IgA fueron negativos. Las proteínas totales, albúmina, vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico, transferrina e inmunoglobulinas resultaron normales. Los cultivos bacteriológicos fueron negativos. El estudio parasitológico de heces mostró quistes de *Giardia lamblia* y *Blastocystis hominis*. El análisis de los marcadores de los linfocitos en sangre periférica demostró que eran predominantemente de tipo B con una proporción disminuida de linfocitos T, sobre todo T CD4+ (tabla 1). El tratamiento con metronidazol (20 mg/kg/día) en dos ciclos de 10 días separados por 10 días<sup>13</sup> erradicó los parásitos de las heces e hizo desaparecer el cuadro clínico. Los valores hematológicos se normalizaron a las 4 semanas (tabla 2).

## DISCUSIÓN

La linfocitosis aguda infecciosa se asocia clásicamente a infecciones víricas<sup>1,5-9</sup>. La infección por *G. lamblia* se ha asociado también a esta enfermedad<sup>7,12</sup>. La infección por *G. lamblia* produce ocasionalmente modificaciones significativas en la composición de las subpoblaciones linfocitarias<sup>14</sup>. En este estudio, la proporción de linfocitos T CD8+ fue significativamente mayor en niños con diarrea no asociada a infección por *G. lamblia* que entre niños con diarrea asociada a este protozoo. No obstante, no se detectaron cambios significativos en el recuento de linfocitos T CD4+ entre ambos grupos<sup>14</sup>. Otros estudios no han detectado diferencias significativas en la proporción de linfocitos B y T en pacientes con giardiasis aguda, persistente, portadores asintomáticos de *G. lamblia* o con-

TABLA 1. Poblaciones linfocitarias en sangre periférica

Día de evolución del cuadro	Linfocitos totales que reaccionan con varios anticuerpos monoclonales (%)					
	CD2/CD3*	CD8	CD4**	TCR $\alpha\beta$	TCR $\gamma\delta$	CD19***
Día + 6	59	22	36,6	50,6	1,9	19,2
Día + 14	51,6	14,6	31,8	30	1,7	45
Valores normales	60-78	10-35	47-53			11-28

\*Los linfocitos T fueron negativos para los anticuerpos monoclonales CD1a, HLA-DR, CD16 y CD56.

\*\*Los linfocitos T CD4+ fueron negativos para el anticuerpo monoclonal CD1 y positivos para CD3, CD5 y CD7.

\*\*\*Los linfocitos B fueron negativos para los anticuerpos monoclonales CD5, CD10 y CD34.

troles<sup>15</sup>. En pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana no se observó correlación entre la presencia de parásitos entéricos, síntomas gastrointestinales y recuento de linfocitos CD4+. *B. hominis* es un enteropatógeno reconocido cada vez con más frecuencia como causante de enfermedad entérica en humanos con síntomas similares a los de la giardiasis. Ambos enteropatógenos se asocian con frecuencia. No se han descrito alteraciones hematimétricas en la infección por *B. hominis*.

En nuestra paciente los marcadores de los linfocitos en sangre periférica mostraron un aumento absoluto de linfocitos T y B con una proporción ligeramente disminuida de linfocitos T que afectaba los linfocitos T helper (CD4+). La mayoría de las células T expresaban el receptor  $\alpha\beta$  de linfocitos T pero no se detectó expresión de marcadores de activación (HLA-DR o Ia), antígenos *natural killer* (CD16 y CD56) o coexpresión CD4/CD8. Por el contrario, los linfocitos B estaban proporcionalmente elevados y su porcentaje se incrementó del 19 al 45% cuando los leucocitos totales estaban disminuyendo. La mayoría de linfocitos B eran células B2 (CD5-) que predominan en la vida extrauterina y son responsables de la respuesta inmunitaria humoral convencional. A menudo se observa una eosinofilia en el curso de la linfocitosis aguda infecciosa<sup>4</sup>. No obstante, nuestro paciente mostró recuentos de eosinófilos normales durante el curso de la enfermedad. Los recuentos de hematíes y plaquetas son por lo general normales<sup>3</sup>, si bien la paciente mostró una trombocitosis moderada persistente.

La respuesta inmunitaria frente a *G. lamblia* ha sido más estudiada en modelos murinos que en humanos. En

TABLA 2. Evolución del hemograma

Día de evolución del cuadro	Hemoglobina (g/l)	Hematócrito (%)	Leucocitos (cél./ $\mu$ l)	Neutrófilos (%)	Linfocitos (%)	Eosinófilos (%)	Monocitos (%)	Plaquetas (cél./ $\mu$ l)
Día + 6	13,4	42	78.500	17	75	1	4	564.000
Día + 14	13	40	40.500	33	57,3	2	2	554.000
Día + 33	12,9	36,9	7.580	53,6	34,7	1,7	6,2	607.000

ratores se ha demostrado que la respuesta T-dependiente es esencial para controlar la infección por *G. lamblia* (células T con TRC $\alpha\beta$  y no  $\gamma\delta$ )<sup>16</sup>. Asimismo, el estudio de citocinas secretadas por linfocitos de bazo y placas de Peyer en ratones infectados con *G. muris* muestra tanto estimulación de linfocitos CD4 Th2 productores de interleucinas IL-4 e IL-5 (factores fundamentales en la linfopoyesis B: inicio de la activación con entrada en ciclo celular la primera y diferenciación y proliferación en la segunda)<sup>17</sup>. En humanos los linfocitos intestinales Th1 producen interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) que estimula los macrófagos y la diferenciación de células B a células secretoras de inmunoglobulinas<sup>18</sup>. Es importante destacar que el estímulo sobre la proliferación de los linfocitos CD4 (+) de sangre periférica como intestinales es más mitogénico (“inespecífico”) que antigénico (“específico”)<sup>18</sup>.

Todos estos datos indican el papel de la *G. lamblia* en el desencadenamiento de la proliferación mitogénica de linfocitos CD4 y de forma secundaria una cascada de citocinas que estimularía la proliferación de linfocitos T y B. Una respuesta exagerada produce un cuadro de linfocitosis aguda infecciosa que se resuelve al eliminar el estímulo inicial.

## BIBLIOGRAFÍA

- Arnez M, Cizman M, Jazbec J, Kotnik A. Acute infectious lymphocytosis caused by coxsackievirus infection. *Pediatr Inf Dis J* 1996; 15(12): 1127-1128.
- Bertotto A, De Felicis Arcangeli C, Spinozzi F, Gerli R, Fabietti G, Germini G et al. Acute infectious lymphocytosis: phenotype of the proliferating cell. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 633-635.
- Saulsbury FT. B cell proliferation in acute infectious lymphocytosis. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 1127-1129.
- Smith CH. Infectious lymphocytosis. *Am J Dis Child* 1941; 62: 231-261.
- Beloff JS, Gang KM. Acute poliomyelitis and acute infectious lymphocytosis. *J Pediatr* 1945; 26: 586-592.
- Olson LC, Miller G, Hanshaw JB. Acute infectious lymphocytosis presenting as a pertussis-like illness; its association with adenovirus type 12. *Lancet* 1964; 1: 200.
- Horwitz MS, Moore GT. Acute infectious lymphocytosis: an etiologic and epidemiologic study of an outbreak. *N Engl J Med* 1968; 279: 399.
- Nkrumah FK, Addy PA. Acute infectious lymphocytosis. *Lancet* 1973; 1: 1257-1258.
- Mandal BK, Stokes KJ. Acute infectious lymphocytosis and enterovirus. *Lancet* 1973; 2: 1392-1393.
- Dadash-Zajed M, Sackett SH, Schwartz AD. T- and null cell proliferation in a patient with acute infectious lymphocytosis. *J Pediatr* 1976; 88: 520-521.
- Cassuto JP, Schneider M, Bourg M, Bertrand A, Mariani R. Acute infectious lymphocytosis as a T-cell lymphoproliferative syndrome. *Br Med J* 1977; 2: 1331-1332.
- Olson LC. Linfocitosis aguda infecciosa. En: Wedgwood RJ, Davis SD, Ray CG, Kelley VC, eds. *Patología infecciosa pediátrica* (ed. esp.). Barcelona: Doyma, 1984; 995-997.
- Carrera M, Scharer JI. Parasitosis intestinales. En: Zafra MA, Calvo C, García ML, Baquero F, Arribas N, Jimenez J et al, eds. *Manual de diagnóstico y terapéutica en Pediatría*, 3.<sup>a</sup> ed. Madrid: Ediciones Publire, 1996; 444-446.
- Schlesinger M, Granot E, Rabinowitz R, Deckelbaum RJ. Peripheral blood lymphocyte subsets in infants with diarrhea with and without *Giardia Lamblia* infection. *Pediatr Res* 1993; 33: 15-18.
- Kumkum Khanna R, Nain CK, Mehta S, Vinayak VK. Depressed humoral immune responses to surface antigens of *Giardia lamblia* in persistent giardiasis. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 492-498.
- Singer SM, Nash TE. T-cell dependent control of acute *Giardia lamblia* infections in mice. *Infect Immun* 2000; 68: 170-175.
- Djamiatun K, Faubert GM. Exogenous cytokines released by spleen and Peyer patch cells removed from mice infected with *Giardia muris*. *Parasite Immunol* 1998; 20: 27-36.
- Ebert EC. *Giardia* induces proliferation and interferon gamma production by intestinal lymphocytes. *Gut* 1999; 44: 342-346.