



RESEARCH ARTICLE

La leishmaniose viscérale au cours du lupus érythémateux systémique, une nouvelle observation avec revue de la littérature.

Zohour Kasmy¹, Youssef Akhouad¹, Ahmed Reggad¹, Adil Rkiouak², Ali Zinebi² and Khalid Ennabi¹.

1. Centre de virologie, maladies infectieuses et tropicales. Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V. Rabat, Maroc.
2. Service de médecine interne A. Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V. Rabat, Maroc.

Manuscript Info

Manuscript History

Received: 05 February 2018
Final Accepted: 07 March 2018
Published: April 2018

Keywords:-

Lupus
Immunodépression
Leishmaniose viscérale

Abstract

La leishmaniose viscérale est une forme particulièrement grave de l'infection par les parasites intracellulaires du genre *Leishmania*. Bien que c'est une affection immunodéprimante, la survenue de la leishmaniose au cours du lupus érythémateux systémique est rarement décrite. Nous rapportons le cas d'une patiente suivie pour lupus érythémateux systémique, qui présente un tableau de fièvre prolongée nue avec discrète splénomégalie. Le bilan biologique confirme la poussée de la maladie lupique avec un syndrome inflammatoire sans sérite. Malgré un traitement corticoïde et immunosuppresseurs, l'évolution est marquée par l'aggravation de l'état général, la persistance du syndrome fébrile et l'apparition d'un syndrome d'activation macrophagique. Le médullogramme montre des formes amastigotes de *leishmania* sp. La patiente est traitée par antimoniate de méglumine avec bonne évolution clinique et biologique. Cette observation pose le problème du diagnostic de la leishmaniose viscérale au cours du lupus érythémateux systémique du fait de sa présentation clinique souvent atypique. Le diagnostic doit être évoqué devant tout tableau infectieux prolongé inexpliqué chez un patient atteint de lupus érythémateux systémique même en absence de séjour en zone d'endémie.

Copy Right, IJAR, 2018,. All rights reserved.

Introduction:-

La leishmaniose viscérale est une parasitose du système des phagocytes mononuclées, secondaire à l'infection par un protozoaire flagellé du genre *Leishmania* [1]. Dans le bassin méditerranéen, elle est due à *Leishmania Infantum*. Deux tableaux cliniques sont rencontrés: la leishmaniose viscérale infantile, et la leishmaniose viscérale de l'adulte immunodéprimé en plus de d'autres formes plus atypiques [2]. Elle est rarement décrite au cours du lupus érythémateux systémique, même si ce terrain immunodéprimé fait le lit à de nombreuses complications infectieuses.

Observation:-

Madame N. R âgée de 43 ans, était hospitalisée en Janvier 2013 pour prise en charge d'une fièvre prolongée et une

altération de l'état général. La patiente était suivie depuis 3 ans pour un lupus érythémateux systémique. Le diagnostic était retenu devant un érythème malaire en aile de papillon, des arthralgies, une pleurésie, des anomalies du sédiment urinaire à type d'hématurie et de leucocyturie, et des anomalies immunologiques avec des anticorps anti-ADN natif et anti Sm positifs. Elle était sous corticothérapie et antipallidien de synthèse.

L'histoire clinique remontait à un mois avant son hospitalisation par l'installation d'un syndrome fébrile accompagné d'arthralgies des grosses jointures et d'hématurie. Le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général. L'examen clinique à l'admission a montré une fièvre à 39-40°C avec une pâleur cutanéomuqueuse, un érythème en aile de papillon et des ulcérations nasopharyngées. L'examen abdominal a retrouvé une discrète hépatosplénomégalie avec une sensibilité abdominale diffuse. L'examen ostéo-arto-musculaire a montré une douleur à la mobilisation des articulations sans limitation des mouvements. Le reste de l'examen somatique notamment ganglionnaire, cardiovasculaire, pleuropulmonaire, ORL ou gynécologique était sans particularités. Le bilan biologique a montré une anémie à 6,6 g/dl, une microcytose à 75,3 fl, une thrombopénie à 117000/mm³ et une leucopénie à 3400/mm³ avec une lymphopénie à 714/mm³. Il existait un syndrome inflammatoire avec une CRP à 269 mg/l, un fibrinogène à 5,90g/l et une hypergammaglobulinémie polyclonale. La procalcitonine était discrètement augmentée à 0.5ng/ml. Le bilan d'évolutivité de la maladie lupique a montré une atteinte rénale avec un sédiment urinaire actif, et une protéinurie de 24 heures à 11.40 g/24h. La fraction C3 du complément était diminuée à 0.593 g/l. L'hémoculture était positive à bacille gram négatif dont l'identification a objectivé un *E. coli*. L'échographie abdominale a retrouvé une discrète hépatosplénomégalie avec une vésicule multilithiasique. Le reste du bilan infectieux ne montrait pas de foyer infectieux notamment l'ECBU, la recherche de BK dans les crachats, la radiographie pulmonaire, la radiographie des sinus et l'échocardiographie. Le diagnostic retenu est celui d'une bactériémie à bacille gram négatif d'origine vésiculaire compliquée d'une poussée de la maladie lupique. La patiente était mise sous céftriaxone sans amélioration. Elle avait bénéficié alors d'un bolus de solumédrol, d'une antibiothérapie à large spectre associant la tazocilline et l'amikacine puis un antifongique et un antiviral. Devant l'aggravation de la pancytopenie l'apparition d'une hypertriglycémie à 8.85 g/l, l'augmentation des LDH à 259 UI/l et une hyperferritinémie à 2262 ng/ml, le myélogramme était réalisé objectivant de nombreux macrophages avec présence de formes amastigotes de *Leishmania* SP en intracytoplasmiques (figure 1). La patiente était mise sous antimoniate de méglumine pendant 28 jours avec une bonne évolution clinique et biologique. Elle était apyrétique à J5 du traitement et La CRP était négative à J17.

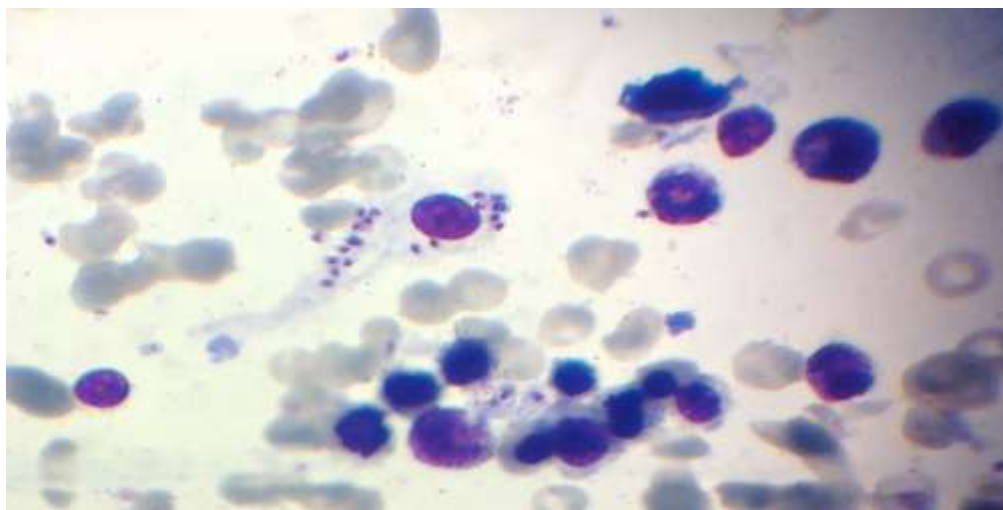


Figure 1:- Frottis médullaire: formes amastigotes de leishmania sp.

Discussion:-

La leishmaniose viscérale est une maladie principalement infantile. Chez l'adulte, elle se voit sur un terrain immunodéprimé, soit co-infecté par le VIH [3], soit greffé d'organe [4], et depuis quelques années les thérapies immunosuppressives constituent un véritable facteur de risque de la maladie [5]. En effet, il s'agit d'une infection opportuniste favorisée par les déficits de l'immunité cellulaire [6].

Le lupus érythémateux systémique est un terrain immunodéprimé. Cette immunodépression est la conséquence,

d'une part de la maladie lupique elle-même et d'autre part des traitements immunosuppresseurs utilisés [7]. Cependant, La leishmaniose viscérale est rarement décrite au cours du lupus érythémateux systémique. En effet une trentaine d'observations sont rapportées dans la littérature.

La prévalence de cette association est difficile à préciser puisque la majorité des publications porte sur des cas sporadiques. Selon Santana et al [9], l'atteinte féminine est prédominante (7 femmes/3 hommes), l'âge moyen est de 36.5 ans pour les hommes et 32.5 ans pour les femmes.

Le diagnostic de leishmaniose viscérale au cours du lupus érythémateux systémique reste difficile d'où un retard diagnostique soulevé dans la plupart des observations. Pour le cas publié par Santos Silva et al, le diagnostic est posé après plus d'un an du début de la symptomatologie initiale [9]. En effet, la fièvre peut traduire d'autres complications infectieuses fréquentes au cours du lupus érythémateux systémique. Ces complications sont dominées par les bactéries communes qui sont responsables de plus de 80 % des infections au cours du lupus [7]. De plus, Les signes cardinaux de la leishmaniose sont documentés dans le lupus érythémateux systémique [10], la présentation est souvent atypique: l'hépatosplénomégalie peut être absente de même que l'hypergammaglobulinémie [11] et la sérologie est souvent négative [12]. La leishmaniose peut aussi mimer ou accompagner une poussée de la maladie [13].

Chez notre patiente, les signes pathognomoniques de la leishmaniose viscérale étaient présents de même que les signes d'activités de la maladie ce qui est rarement rapporté dans la littérature (tableau 1).

Tableau 1:- Signes pathognomoniques de la leishmaniose viscérale chez les patients lupiques.

		Fièvre	Hépatomégalie/splénomégalie	Pancytopenie	Hypergammaglobulinémie (g/l)
Walis et Clark [12]		40°	+	+	27
Fernandez-Guerrero et al [14]		+	+	+	6.46
Fernandez-Guerrero et al [14]		NR	NR	NR	NR
Altozano et al [15]		+	+	+	74
Braun et al [16]		+	-	+	NR
Capell et al [17]		40°	splénomégalie	+	40
López-Soto et López [18]		+	splénomégalie	+	40
Granel et al [19]		40°	Splénomégalie	+	24
Ravelli et al [11]		+	-	+	0.8
Castellino et al [20]		39°	slénomégalie	+	NR
Ossandon et al [13]		+	+	+	31
Perez Silvestre et al [21]		40°	+	+	44.2
Garg et al [22]		+	+	+	Inversion du rapport albumine/globuline: 2.0/5.6
Celant et al [23]		38°-40°	splénomégalie	+	30.4
Moore et Brown [24]		+	-	-	NR
Ben Brahim et al [25]		40°	-	+	42.9
Sultan et Ifran [26]		+	+	+	NR
Malezieux-Picard et al [27]		38	+	+	17
Santos Silva et al [9]		37.5	+	+	+
Notre observation		39°-	+	+	17.23

		40°			
--	--	-----	--	--	--

(+) : signe présent ; (-) : signe absent ; NR: non rapporté

Le diagnostic de la leishmaniose viscérale au cours du lupus systémique repose sur l'isolement du germe. La PCR semble être très utile dans ce contexte d'immunodépression [28]. En effet, dans certaines observations, le diagnostic est posé grâce à la positivité de la PCR [9,25]. Pour le cas rapporté par benbrahim et al [25], la sérologie de la leishmaniose en ELISA et Western blot était négative, la ponction sternale n'a pas permis l'identification du parasite, alors que la PCR de la leishmaniose sur sang médullaire était positive. Cette dernière peut être réalisée sur le sang périphérique et médullaire et offre une grande sensibilité et permet également un diagnostic rapide [9,29].

Le traitement de référence de la leishmaniose viscérale reste l'amphotéricine B liposomale même si l'antimoniote de méglumine continue à être le traitement de première ligne dans certains pays [30]. La mortalité de la leishmaniose viscérale au cours du lupus est de l'ordre de 23% ce qui rejoint les données de la littérature dans les autres situations d'immunodépression [8]. Chez notre patiente, la ponction sternale a permis la mise en évidence du parasite au niveau médullaire et elle a été traitée par antimoniate de méglumine avec une bonne évolution.

Conclusion:-

La leishmaniose viscérale doit être fortement évoquée chez les patients suivis pour un lupus érythémateux systémique devant tout tableau de fièvre prolongée inexpliquée, d'hépatosplénomégalie, de pancytopenie et d'hypergammaglobulinémie, même en l'absence de séjour en zone d'endémie afin d'éviter tout retard diagnostique et thérapeutique et donc l'évolution fatale de la maladie.

References:-

1. Chappuis F, Sundar S, Hailu A, Ghalib H, Rijal S, Peeling RW, et al. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat Rev Microbiol* 2007;5:873-82.
2. Gangneux J.-P, Belaz S, Robert-Gangneux F. Mise au point et actualités sur la leishmaniose viscérale méditerranéenne. *Journal des Anti-infectieux* 2015;17:25-28.
3. Rosenthal E, Marty P, Del Giudice P, Pradier C, Ceppi C, Gastaut JA, et al. HIV and Leishmania coinfection: a review of 91 cases with focus on atypical locations of Leishmania. *Clin Infect Dis* 2000;31:1093-5.
4. Basset D, Faraut F, Marty P, Dereure J, Rosenthal E, Mary C, et al. visceral leishmaniasis in organ transplant recipients: 11 new cases and a review of the literature. *Microbes Infect* 2005;7:1370-5.
5. Van Griensven J, Carrillo E, López-Vélez R, Lynen L, Moreno J. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:286-99.
6. Louzir H, Dellagi K. Les leishmanioses, un modèle d'étude des interactions hôte parasite; implications pour la maladie humaine. *Ann Inst pasteur* 1999;10:67-80.
7. Jallouli M, Frigui M, Marzouk S, Maaloul I, Kaddour N, Bahloul Z. Complications infectieuses au cours du lupus érythémateux systémique: étude de 146 patients. *Rev Med interne* 2008;29:626-31.
8. Santana IU, Dias B, Nunes EA, Rocha FA, Silva Jr FS, Santiago MB. Visceral leishmaniasis mimicking systemic lupus erythematosus: case series and a systematic literature review. *Semin Arthrit Rheum* 2015;44:658-65.
9. Santos Silva AF, Figueiredo Dias JP, Nuak JM, Rocha Aguiar F, Araújo Pinto JA, Sarmento AC. Visceral leishmaniasis in a patient with systemic lupus erythematosus. *ID Cases* 2015;2:102-5.
10. Wallis PJ, Clarc CJ. visceral leishmaniasis complicating systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1983;42:201-2.
11. Ravelli A, Viola S, De Bendetti F, Magni Manzoni S, Martini A. visceral leishmaniasis as a cause of unexplained fever and cytopenia in systemic lupus erythematosus. *Acta Paediatr* 2002;91:246-7.
12. Marty P, Lelièvre A, Quaranta JF, Suffia I. Detection by western blot of four antigens characterizing acute visceral leishmaniasis due to Leishmania Infantum. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995;89:690-1.
13. Ossandon A, Bompane D, Alessandri C, Marocchi E, Conti F, Valesini G. Leishmania in systemic lupus erythematosus mimicking an exacerbation. *Clin Exp rheumatol* 2006;24:186-90.
14. Fernández-Guerrero ML, Aguado JM, Buzón L, Barros C, Montalbán C, Martín T, et al. Visceral leishmaniasis in immunocompromised hosts. *Am J Med* 1987;83:1098-102.
15. Altozano JG, López-Gómez JM, Robles R, Muiño A, Romero J, Valderrábano F. Visceral leishmaniasis in systemic lupus erythematosus. *Med Clin (Barc)* 1987;88(10):417-8.
16. Braun J, Sieper J, Schulte KL, Thiel E, Janitschke K. Visceral leishmaniasis mimicking a flare of systemic

- lupus erythematosus. Clin Rheumatol 1991;10:445-8.
17. Capell S, Aranda M, Colomé A, López R, Pujol R. Visceral leishmaniasis. Ann Rheum Dis 1993;52(7):551.
 18. López-Soto A, López R. Febrile syndrome, splenomegaly and pancytopenia in a 23-year-old male with systemic lupus erythematosus. Med Clin (Barc) 1992;98:510-5.
 19. Granel B, Serratrice J, Swiader L, Gambarelli F, Daniel L, Fossat C, Hesse-Bonérandi S, et al. Crossing of antinuclear antibodies and anti-leishmania antibodies. Lupus 2000;9:548-50.
 20. Castellino G1, Govoni M, Lo Monaco A, Montecucco C, Colombo F, Trotta F. Visceral leishmaniasis complicating a connective tissue disease: three case reports from Italy. Lupus 2004;13(3):201-3.
 21. Pérez Silvestre J, Campos Fernández C, Calvo Catalá J, González Cruz MI, Baixauli Rubio A, Pastor Cubillo D. Unfrequently opportunistic infection in lupus erythematosus with immunosuppressive treatment. An Med Interna 2007;24:177-8.
 22. Garg S, Kundu M, Dwivedi AN, Meena LP, Varyani N, Iqbal A, et al. Visceral leishmaniasis or systemic lupus erythematosus flare? Case Reports. Immunol 2012;2012:523589.
 23. Celant A, Chichino G, Dal Bello B, Massarotti M, Minoli L, Marasini B. Visceral leishmaniasis, systemic lupus erythematosus and acute hepatitis. Rheumatol Int 2008;29:111-2.
 24. Moore J, Brown K. Sun, sangria and sandflies: Leishmaniasis in an immunosuppressed patient returning from Spain. Travel Med Infect Dis 2013;11:119-22.
 25. Ben Brahim H, Ben Nasr M, Boussaid H, Kooli I, Aouam A, Toumi A, Loussaief C, Chakroun M. Pericardial tamponade revealing systemic lupus erythematosus during the course of atypical visceral leishmaniasis. Pan Afr Med J 2014;18:323.
 26. Sultan S, Irfan SM. Visceral leishmaniasis in an Afghan woman with systemic lupus erythematosus. Blood Res 2014;49:215.
 27. Malezieux-Picard A, Garzaro-Regard M, Pierre M, Fuzibet J.G, Queyrel-Moranne V, Tieulie N. Hémophagocytose: poussée lupique ou leishmaniose viscérale ? Hemophagocytosis : lupus flare or visceral leishmaniosis ? Rev Med Interne 2014;35(2):A102.
 28. Lachaud L, Dereure J, Chabbert E. Optimized PCR using patient blood samples for diagnosis and follow-up of visceral leishmaniasis, with special reference to AIDS patients. J Clin Microbiol 2000;38:236-40.
 29. Antinori S, Calattini S, Longhi E, Bestetti G, Piolini R, Magni C, et al. Clinical use of polymerase chain reaction performed on peripheral blood and bone marrow samples for the diagnosis and monitoring of visceral leishmaniasis in HIV-infected and HIV-uninfected patients: a single-center, 8-year experience in Italy and review of the literature. Clin Infect Dis 2007;44(12):1602-10.
 30. Rosenthal E, Delaunay P, Jeandel P.-Y, Haas H, Pomares-Estran C, Marty P. Le traitement de la leishmaniose viscérale en europe en 2009. Place de l'amphotéricine B liposomale. Med Mal Infect 2009;39:741-744.