

Caso clínico: leishmaniasis cutánea diseminada (LCD)

Alexandra Mancheno-Valencia^{1*}, Julia Cabezas-Arteaga², Ketty Sacoto-Aizaga³
y Roberto Arenas-Guzmán⁴

¹Área de Cirugía Dermatológica, Hospital Dermatológico Gonzalo González; ²Centro de la Piel; ³Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Central del Ecuador; ⁴Sección de Micología, Departamento de Dermatología, Hospital General Dr. Manuel Gea González. Quito, Ecuador

Resumen

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica la leishmaniasis como una enfermedad emergente y sin control¹. En Ecuador, los únicos casos de LCD de variedad difusa se registraron de forma anecdotica en 1994². La LCD es diferenciada de la leishmaniasis cutánea localizada (LCL) clásica por el gran número de lesiones y por una respuesta refractaria a los tratamientos clásicos^{3,4}. Se expone el caso de una mujer de 34 años de edad que presenta una dermatosis diseminada caracterizada por nódulos eritematosos, múltiples úlceras de varios tamaños entre 3 y 15 mm con bordes enrollados, eritematosos, y placas de aspecto cicatrizal. Es relevante considerar que se presenta en individuos tanto inmunocompetentes como inmunocomprometidos.

PALABRAS CLAVE: Leishmaniasis cutánea diseminada. Huésped inmunocompetente. Reporte de caso.

Abstract

The World Health Organization (WHO) has classified leishmaniasis as an uncontrolled and emerging disease. In Ecuador, the only anecdotal cases of diffuse cutaneous leishmaniasis were recorded in 1994 and have not been formally published. This form can be differentiated from classical localized cutaneous leishmaniasis by the number of injuries, the clinical type of the main elementary lesions (papular and acneform), and a weak response to standard treatments. The case we report is a 34-year-old woman who presented with disseminated nodular lesions and ulcers of various sizes with erythematous edges and scars. We report the case and review diffuse cutaneous leishmaniasis and the differences that can be found with the other cutaneous variants. The diagnosis requires to be considered by primary care physicians in endemic areas and specialists, taking into account that this presentation can also occur in immunocompetent hosts. (Gac Med Mex. 2017;153:251-4)

Corresponding author: Alexandra Mancheno-Valencia, aleja_mv@yahoo.com

KEY WORDS: Leishmaniasis. Disseminated cutaneous. Immunocompetent host. Case report.

Correspondencia:

*Alexandra Mancheno-Valencia
Pablo Guevara E17-41 y Antonio Sierra
Quito, Ecuador
E-mail: aleja_mv@yahoo.com

Fecha de recepción: 26-11-2015
Fecha de aceptación: 12-01-2016

Introducción

La leishmaniasis constituye un problema de salud pública en el Ecuador, debido a su amplia distribución, principalmente en las zonas rurales⁵. Se transmite por vectores y existen más de 20 especies diferentes que afectan a los seres humanos⁶. Las variantes de la leishmaniasis cutánea americana incluyen la LCL, la mucocutánea (LMC), que puede acompañar a cualquiera de las variantes, y la LCD, que debe diferenciarse de la forma difusa anérgica (LCDA)⁷ y de una nueva categoría intermedia o *borderline* (LCI)^{4,7}. La forma diseminada se caracteriza por la presencia de múltiples lesiones (más de 10) que varían entre pápulas acneiformes, nódulos y úlceras en al menos dos partes diferentes del cuerpo^{7,8}. El número de casos de LCD ha mostrado un aumento significativo en las estadísticas de los últimos 20 años^{2,3}.

Caso clínico

Mujer de 34 años de edad, procedente de Quito, que acudió a un servicio de consulta externa de dermatología por presentar una dermatosis diseminada que afectaba la cabeza, el tronco y las extremidades superiores e inferiores; bilateral, asimétrica, con predominio en la zona malar izquierda y la zona escapular izquierda, los brazos y los muslos; caracterizada por nódulos eritematosos, múltiples úlceras de varios tamaños (0.3-1 cm), con bordes enrollados, eritematosos, y placas de aspecto cicatrizal (Fig. 1).

Refería como antecedente un viaje a una zona de clima cálido al noroeste ecuatoriano. Se realizó el examen microscópico de un extendido de lesiones en el que se comprobó el diagnóstico de leishmaniasis. La paciente refirió haber recibido tratamiento con antimoniato de meglumina (5 ml, vía intramuscular, 25 días). A los 15 días de finalizar el tratamiento presentó nuevamente lesiones con mayor diseminación con respecto al cuadro inicial y acudió al servicio de dermatología del hospital. Previo al inicio del tratamiento se realizaron estudios clínicos basales, cuyos resultados fueron normales; adicionalmente, se descartó el virus de la inmunodeficiencia humana.

Se realizó una biopsia que reveló una úlcera cubierta por material fibrinoide e infiltrado de polimorfonucleares. Se reportó la presencia, en la dermis, de abundantes histiocitos con restos celulares en los que se encontraron organismos sugestivos de amastigotes de *Leishmania*.



Figura 1. LCD que afecta la cabeza, el tronco y las extremidades superiores e inferiores, caracterizada por nódulos eritematosos, múltiples úlceras y placas de aspecto cicatrizal (fuente: Archivo fotográfico, Mancheno A. Hospital Gonzalo González, Quito, Ecuador, 2015).

Se inició el tratamiento con antimoniato de meglumina, 20 mg/kg al día por 21 días, con lo que se obtuvo mejoría clínica y se dio de alta 2 meses después de finalizado el tratamiento (Fig. 2).

Se informa el caso y se realiza una revisión en cuanto a las características principales de la LCD, las diferencias que se pueden encontrar con otras LCA y el tratamiento recomendado.

Discusión

La OMS clasifica la leishmaniasis como una enfermedad emergente y sin control, ya que es endémica en 88 países de cuatro continentes y se notifican alrededor de dos millones de casos nuevos cada año¹. En Ecuador se han registrado casos en 23 de las 24 provincias del país, y según el Ministerio de Salud Pública, durante el periodo 2002-2012, se reportaron 1,537 casos anuales y una tasa de incidencia que osciló en un rango de 6.14 a 19.15 por 100,000 habitantes⁵. En un estudio realizado en Pedro Vicente Maldonado se concluyó que la prevalencia en los últimos 2 años se duplicó⁹.

El número de casos de LCD ha mostrado un aumento significativo en las estadísticas de los últimos 20 años^{2,3,7}. Sin embargo, en Ecuador no existen casos



Figura 2. LCD a los 2 meses postratamiento con antimonio de meglumina, 20 mg/kg al día por 21 días (fuente: Archivo fotográfico, Mancheno A. Hospital Gonzalo González, Quito, Ecuador, 2015).

publicados de esta y los únicos reportes, aunque de leishmaniasis difusa, son de la provincia de Esmeraldas en 1994 y como casos anecdóticos².

Para descifrar los enigmas de las variantes de la leishmaniasis cutánea debemos entender que su diseminación está determinada por la base inmunogenética del paciente y no por la virulencia específica del parásito⁷. Esto se argumenta debido a que existe una ausencia de cohortes de casos de LCD y además hay una variabilidad de las especies causantes en los casos reportados (*L. guyanensis*, *L. braziliensis* y *L. amazonensis*, entre otras)^{3,7,10,11}.

En la LCD aparecen nódulos individuales que luego se desarrollan en múltiples sitios en la piel. Se ha sugerido que la respuesta inmunitaria fallida sería la mediadora de este tipo de presentación. Los clones de células T CD8+ provocan la lisis de las células infectadas por *Leishmania*, pero, producto de su especificidad, no pueden reconocer los antígenos liberados; es decir, la propia respuesta inmunitaria puede contribuir a la propagación de los parásitos por vía hematológica¹².

La LCD se diferencia de la LCL por el gran número de lesiones y el tipo clínico de las principales lesiones elementales (papular y acneiforme)^{3,4}. Puede acompañarse de compromiso de las mucosas en el 38% de los casos¹³, y es diferente, según la literatura, de la LCDA,

porque esta última tiene una respuesta negativa a la prueba cutánea de Montenegro (MST)¹⁴, lo cual se encuentra generalmente en pacientes inmunocomprometidos^{15,16}. Ambas tienen un carácter crónico, progresivo y refractario al tratamiento. En nuestra paciente no se realizó debido a falta de disponibilidad.

En 2,206 pacientes con leishmaniasis cutánea, en el noreste de Brasil, se encontró una prevalencia del 1.9% de LCD, sin que se describan factores de riesgo relevantes en comparación con los pacientes que tenían LCL⁷. Los métodos de diagnóstico parasitológico son específicos, pero poco sensibles (79%); sin embargo, son accesibles y deben aplicarse en todas las formas clínicas de la enfermedad. Estos incluyen el examen microscópico de extendidos, raspados o aspirados, tomados del borde de las lesiones¹⁷. El estudio histopatológico tiene una sensibilidad del 70%¹⁸.

La reacción en cadena de la polimerasa del ADN demostró la más alta sensibilidad en las presentaciones típicas (100%) y atípicas (94%), y una especificidad del 100%, seguida por la inmunohistoquímica con un 97% de sensibilidad y un 100% de especificidad. La MST evalúa la respuesta tardía de hipersensibilidad celular¹⁴; en la LCI es positiva en menos del 50% de los casos, por lo que esta variante está entre la LCD y la LCDA, y es igual de crónica y progresiva en su evolución⁴.

En la actualidad, la primera elección de tratamiento para la leishmaniasis cutánea en nuestra región es el antimonio pentavalente: antimonato de N-metilglucamina o estibogluconato de sodio^{19,20}. Otros medicamentos que se han utilizado son la miltefosina¹³ y la anfotericina B²¹ como fármacos de segunda línea, e incluso el ketoconazol²² como terapia alternativa. En general, la dosis de antimonio pentavalente para todas las formas de leishmaniasis es de 20 mg/kg al día²⁰. Cabe recalcar que el tratamiento de la LCD se asocia con un peor pronóstico debido a la alta probabilidad de recurrencias^{4,23}.

La anfotericina B tiene una efectividad moderada, pero es una buena opción en los casos que también presentan afección en las mucosas, a dosis de 0,5-1 mg/kg al día por vía intravenosa por hasta 8 semanas²¹. La miltefosina, medicamento aceptado por la Food and Drug Administration de los EE.UU. en 2014 para el tratamiento de la LCA por vía oral, a dosis de 2.5 mg/kg al día²⁴, tiene resultados efectivos para la LCD²⁵ a dosis de 100 mg (50 mg, dos veces al día, por vía oral) administrada por 3 meses¹³, o en esquemas combinados con otros tratamientos, como la terapia fotodinámica²⁶. Sin embargo, este es un medicamento costoso y no se descarta la recurrencia de la

enfermedad^{4,27}. Otro esquema útil en casos de mala respuesta a los antimoniales es la pentoxifilina en asociación con N-metilglucamina, que ha demostrado ser un tratamiento efectivo²³. La pentoxifilina inhibe la transcripción de genes del factor de necrosis tumoral alfa y potencia la expresión de la óxido nítrico sintetasa que conduce a la formación de óxido nítrico²³.

Basándose en el conocimiento de la respuesta inmunitaria alterada en la LCD, algunos estudios mencionan la relevancia de la creación de una vacuna²⁸, y por otro lado, realizar investigaciones con inmunoterapia^{4,29}. Es importante el hecho de que instaurar un tratamiento eficaz y temprano hará mucha diferencia en el paciente, puesto que la epitelización y el aplanamiento total de las lesiones de todas formas dejará cicatrices notables.

Conclusión

La LCD, aunque rara, parece presentarse cada vez más debido a que el agente causal y su vector van de la mano con factores sociales y geográficos característicos de nuestro país. Consideramos que la variante diseminada se encuentra subregistrada, y al encontrarnos en una zona endémica debe ser tomada en cuenta tanto por los médicos de primer contacto como por los especialistas, recordando que puede presentarse también en pacientes inmunocompetentes. La rápida evolución de las lesiones compromete el bienestar de los pacientes, y no sabemos si el tratamiento tardío o subdosificado tiene influencia en la LCD además de los factores inmunogenéticos de los pacientes.

Conflictos de interés y contribución

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses. Todos los autores contribuyeron con el diseño y la adquisición de datos, y han dado su aprobación final de la versión publicada.

Bibliografía

- WHO. Magnitude of the problem. World Health Organization. (Consultado el 21/7/2015.) Disponible en: http://www.who.int/leishmaniasis/burden/magnitude/burden_magnitude/en/
- Calvopina M, Armijos RX, Hashiguchi Y. Epidemiology of leishmaniasis in Ecuador: current status of knowledge – a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. Fundação Oswaldo Cruz; 2004;99:663-72.
- Couppie P, Clyti E, Sainte-Marie D, Dedet JP, Carme B, Pradinaud R. Disseminated cutaneous leishmaniasis due to Leishmania Guyanensis: case of a patient with 425 lesions. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;71:558-60.
- Mondolfi AEP, Duffey GB, Horton LE, Tirado M, Jaimes OR, Perez-alvarez A, et al. Tropical medicine rounds intermediate/borderline disseminated cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol*. 2013;52:446-55.
- Proyecto de vigilancia y control de vectores para prevención de la transmisión de enfermedades metaxénicas en el Ecuador. 2013-2017. (Consultado el 20/7/2015.) Disponible en: instituciones.msp.gob.ec/dps/snem/images/proyectocontroldevectoresmetaxenicas.pdf
- Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Advances in leishmaniasis. *Lancet*. 2005;366:1561-77.
- Turetz ML, Machado PR, Ko AI, Alves F, Bittencourt A, Almeida RP, et al. Disseminated leishmaniasis: a new and emerging form of leishmaniasis observed in northeastern Brazil. *J Infect Dis*. 2002;186:1829-34.
- Vieira-Gonçalves R, Pírmex C, Jorge ME, Souza WJS, Oliveira MP, Rutowitsch MS, et al. Clinical features of cutaneous and disseminated cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania (Viannia) brasiliensis in Paraty, Rio de Janeiro. *Int J Dermatol*. 2008;47:926-32.
- Guevara Ampudia MA. Prevalencia de leishmaniasis cutánea en el Cantón de Pedro Vicente Maldonado en el periodo de tiempo 2012 y 2013. Quito, 2013. (Consultado el 21/7/2013.) Disponible en: <http://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/2747>
- Nery-Guimarães FV. Estado atual dos conhecimentos da "forma lepro-matoide" da Leishmaniose tegumentar (LT). *O Hospital*. 1965;67:71-91.
- Rincón MY, Silva SY, Dueñas RE, López-Jaramillo P. Leishmaniasis cutánea diseminada: reporte de dos casos en Santander, Colombia. *Rev Salud Pública*. 2009;11:145-50.
- Novais FO, Carvalho LP, Graff JW, Beiting DP, Ruthel G, Roos DS, et al. Cytotoxic T cells mediate pathology and metastasis in cutaneous leishmaniasis. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003504.
- Ordaz-Farias A, Muñoz-Garza FZ, Sevilla-González FK, Arana-Guajardo A, Ocampo-Candiani J, Treviño-Garza N, et al. Case report: transient success using prolonged treatment with miltefosine for a patient with diffuse cutaneous leishmaniasis infected with Leishmania mexicana mexicana. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;88:153-6.
- Gomes CM, Paula NA de, Moraes OO de, Soares KA, Roselino AM, Sampaio RNR. Complementary exams in the diagnosis of American tegumentary leishmaniasis. *An Bras Dermatol*. 2014;89:701-9.
- Sinha S, Fernández G, Kapila R, Lambert WC, Schwartz RA. Diffuse cutaneous leishmaniasis associated with the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J Dermatol*. 2008;47:1263-70.
- Verma GK, Verma S, Shanker V, Singh G, Tegta GR. A rare case of diffuse cutaneous leishmaniasis in an immunocompetent patient from sub-Himalayan India. *Trop Doct*. 2012;42:237-9.
- Montalvo AM, Fraga J, Monzote L, García M, Fonseca L. Diagnóstico de la leishmaniasis: de la observación microscópica del parásito a la detección del ADN. *Rev Cubana Med Trop*. 1999;64:108-31.
- Shirian S, Oryan A, Hatam G-R, Panahi S, Daneshbod Y. Comparison of conventional, molecular, and immunohistochemical methods in diagnosis of typical and atypical cutaneous leishmaniasis. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138:235-40.
- Ameen M. Cutaneous leishmaniasis: advances in disease pathogenesis, diagnostics and therapeutics. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:699-705.
- Ministerio de Salud, Colombia, 2010. Guía de Atención Clínica Integral del Paciente con Leishmaniasis. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documents/.../Clinica%20Leishmaniasis.pdf>
- Morrison B, Mendoza I, Delgado D, Reyes Jaimes O, Aranzazu N, Paniz Mondolfi AE. Diffuse (anergic) cutaneous leishmaniasis responding to amphotericin B: clinical dermatology concise report. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:116-20.
- Salmanpour R, Handjani F, Nouhpijeh MK. Comparative study of the efficacy of oral ketoconazole with intra-lesional meglumine antimoniate (Glucantime) for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Dermatolog Treat*. 2001;12:159-62.
- Báfrica A, Oliveira F, Freitas L a R, Nascimento EG, Barral A. American cutaneous leishmaniasis unresponsive to antimonial drugs: successful treatment using combination of N-methylglucamine antimoniate plus pentoxifylline. *Int J Dermatol*. 2003;42:203-7.
- Eiras DP, Kirkman LA, Murray HW. Cutaneous leishmaniasis: current treatment practices in the USA for returning travelers. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2015;7:52-62.
- Coelho AC, Trinconi CT, Costa CHN, Uliana SRB. In vitro and in vivo miltefosine susceptibility of a Leishmania amazonensis isolate from a patient with diffuse cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2999.
- Ribeiro JPB, Miranda-Vilela AL, Graziani D, Gomes MR de A, Amorim AAS, Garcia RD, et al. Evaluation of the efficacy of systemic miltefosine associated with photodynamic therapy with liposomal chloroaluminium phthalocyanine in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania (L.) amazonensis in C57BL/6 mice. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2016;13:282-90.
- Turner KG, Vaccina P, Robles-Murguia M, Wadsworth M, McDowell MA, Morales MA. Fitness and phenotypic characterization of miltefosine-resistant Leishmania major. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9:e0003948.
- Reed SG, Coler RN, Campos-Neto A. Development of a leishmaniasis vaccine: the importance of MPL. *Expert Rev Vaccines*. 2003 Apr;2(2):239-52.
- Salaiza-Suazo N, Volkow P, Pérez Tamayo R, Moll H, Gillitzer R, Pérez-Torres A, et al. Treatment of two patients with diffuse cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania mexicana modifies the immunohistological profile but not the disease outcome. *Trop Med Int Heal*. 1999;4:801-11.