

Presentación atípica de Leishmaniasis cutánea en paciente con trasplante renal: enfoque y manejo a partir de un reporte de caso

Rodolfo Torres, Carlos Rosselli¹, Reina Maricely, Anderson Vasquez-Londoño*, Mónica Hernández, Edwin Núñez

Departamento de Nefrología y Medicina Interna. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Hospital Universitario San José. Bogotá. Colombia

ABSTRACT

Atypical presentation of cutaneous leishmaniasis in a patient with kidney transplant : approach and management based on a case report

Leishmaniasis is a zoonosis acquired by the bite of a female sandfly, which introduces leishmania promastigotes into the bloodstream. The clinical manifestations are determined by the host's immunity, which ranges from a localized to a disseminated form. To date, several genera of sandflies have been identified, with *Phlebotomus* (Old World) and *Lutzomyia* (New World) being the most important for the transmission of *leishmania* spp. Diagnosis requires demonstration of the parasite in a sample obtained from a suspicious lesion using methods such as PCR, Giemsa stain, culture, among others. The management of leishmaniasis depends on the presentation and underlying cause. A case of cutaneous leishmaniasis associated with kidney transplant is presented, highlighting its clinical aspects, manifestations, histopathological findings, outcome and treatment.

RESUMEN:

La leishmaniasis es una zoonosis adquirida por la picadura de un flebótomo hembra, que introduce los promastigotes de leishmania al torrente sanguíneo. La leishmaniasis, variedad cutánea, es una entidad rara después del trasplante de órgano sólido. Las manifestaciones clínicas están determinadas por la inmunidad del huésped, y van desde una forma localizada a una diseminada. Se han identificado a la fecha, varios géneros de flebotomíneos, siendo, *Phlebotomus* (Viejo Mundo) y *Lutzomyia* (Nuevo Mundo) los más importantes para la transmisión de *Leishmania* spp. El diagnóstico requiere demostración del parásito en una muestra obtenida de una lesión sospechosa utilizando métodos como PCR, tinción de Giemsa, cultivo, entre otros. El manejo de la leishmaniasis depende de la presentación y causa subyacente. Se

Historial del artículo

Recibido: 16 feb 2022
Aceptado: 16 jun 2022
Disponible en línea: 1 ene 2023

Palabras clave

Leishmaniasis cutánea, trasplante renal, promastigotes, flebótomo, *Lutzomyia*.

Keywords

Cutaneous leishmaniasis, kidney transplant, amastigotes, *Phlebotomus*, *Lutzomyia*

Copyright © 2023 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la *Creative Commons* (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*Autor para correspondencia:

Anderson Vasquez-Londoño, Servicio de Medicina Interna, Hospital de San José. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Hospital Universitario San José. Bogotá. Colombia. Cl. 10 #18-75, Bogotá, Colombia
Teléfono: +57323 2055494
<https://orcid.org/0000-0002-4893-8319>
E-mail: avasquez1@fucsalud.edu.co
<https://revistabiomedica.mx>

presenta un caso de leishmaniasis cutánea asociado a trasplante renal, destacando los aspectos de su clínica, manifestaciones, hallazgos histopatológicos, resultado y tratamiento.

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis es una enfermedad parasitaria que abarca manifestaciones *cutáneas*, *mucosas*, *mucocutáneas* y *viscerales*, causada por protozoos intracelulares obligados del género *Leishmania*, endémicas en más de 88 países. La transmisión natural de los parásitos es sustentada por flebótomos del género *Phlebotomus* (en el Viejo Mundo) o *Lutzomyia* (en el Nuevo Mundo). Sin embargo, la transmisión artificial por medio de transfusiones de sangre o compartiendo agujas entre adictos a las drogas por vía intravenosa también se han descrito. Es raramente reportada entre los receptores de trasplantes; sin embargo, el número de casos publicados se ha cuadruplicado desde principios de la década de 1990 (1) y se asocia más comúnmente con el *trasplante de riñón* (77%), hígado, corazón, pulmón, páncreas y médula ósea. La inmunodepresión, principalmente por la infección con el VIH parece predisponer al desarrollo de leishmaniasis mucosa o mucocutánea causada por cepas viscerotrópicas.

En los pacientes trasplantados, la presentación clínica más frecuente es una leishmaniasis visceral (LV) con los signos clásicos de fiebre prolongada, hepatoesplenomegalia y pancitopenia. Los receptores de trasplantes también parecen tener un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad o reinfección, pero la mayoría de las series de casos tienen periodos de seguimiento relativamente cortos y no diferencian la recaída de la enfermedad de la reinfección (2).

El caso clínico presentado a continuación representa un escenario de leishmaniasis cutánea en paciente con trasplante renal que requirió manejo multidisciplinario.

CASO CLÍNICO

Una mujer de 36 años con insuficiencia renal crónica terminal, etiología reflujo vesico-ureteral, se sometió a un trasplante renal en febrero de 2010 de un donante vivo relacionado, su examen físico en el

momento del trasplante fue normal. Los anticuerpos del panel reactivo fue 0%, y no tenía discrepancias de HLA con su donante. El donante relacionado, de 43 años, no presentaba antecedentes de importancia. El trasplante de riñón fue exitoso, con un reporte de creatinina en suero el día 9 postrasplante de 1.19 mg/dL. La paciente estaba bajo tratamiento inmunosupresor con Belatacept y micofenolato.

En noviembre 2020 presentó una pequeña zona de eritema en el 2º, 4º y 5to metacarpiano que evolucionó a una pápula y aumentó de tamaño extendiéndose hasta el antebrazo (Figura 1). Posteriormente, se ulceró en el centro y presenta un borde sobreelevado, bien definido e hiperpigmentado y exudativo (Figura 2), sin clínica sistémica ni dolor local ni presencia de adenopatías regionales.



Figura 1. Lesión eritematosa sobre elevada en el 2º, 4º y 5to metacarpiano asociado a pápula con centro exudativo.



Figura 2. Lesión eritematosa, sobre elevada en el 2do metacarpiano, bien definida e hiperpigmentada y exudativa.

Los diagnósticos considerados fueron atípicos; dermatomicosis, micobacteriosis cutánea, y absceso piógeno. Fue tratada con múltiples esquemas bactericidas y antimicóticos sin lograr respuesta al tratamiento. Días después, la lesión se volvió dolorosa, verrugosa y con costras. Se sospechó leishmaniasis cutánea. La biopsia de piel mostró epidermis acantósica e hiperqueratósica con algunos neutrófilos en la capa córnea. En la dermis se observó infiltrado superficial y profundo linfocitario con plasmocitos y algunos neutrófilos con formación de granulomas epitelioides no necrotizantes, encontrándose algunas formaciones intracelulares con morfología compatible con amastigotes de *Leishmania*.

Un extenso estudio clínico (inmunofluorescencia indirecta, punción- aspirado de médula ósea, cultivo) descartó evidencia de afectación visceral por la enfermedad. La paciente fue tratada con dos cursos de Anfotericina B intravenoso, Miltefosina, Fluconazol y Alopurinol.

El primer ciclo de tratamiento constó de una primera aplicación de Anfotericina B a una dosis de 2.5 mg/kg/día vía intravenosa por 7 días, Miltefosina a una dosis de 2.5 mg/kg/día vía intravenosa por 20 días asociado a Fluconazol (400 mg/día) y Alopurinol (300 mg/día). Lo anterior mostró una leve mejoría clínica, sin embargo, la lesión persistía adquiriendo un aspecto pseudotumoral. Dos meses después, recibió un segundo curso de Anfotericina B; esta vez la droga se administró una vez a la semana durante 2 semanas. A los tres meses de iniciar la última dosis doble de Anfotericina B, la lesión del segundo dedo anular se había resuelto por completo, dejando sólo un recuerdo indeleble de la cicatriz inicial.

El paciente se encuentra en seguimiento regular desde su alta del hospital y no presentó recaída incluso después de 72 meses; su creatinina sérica se encuentra estable a 1.00 mg/dL.

Tabla 1. Paraclínicos. Elaborada por los autores

Variable	Valor inicial	Valor intermedio	Valor final
Creatinina sérica	1.0 mg/dL	0.8 mg/dL	1.0 mg/dL
BUN sérico	16 mg/dL	14 mg/dL	15 mg/dL
Potasio sérico	4.2 mmol/L	4.1 mmol/L	4.0 mmol/L
Cloro sérico	103 mmol/L	99 mmol/L	100 mmol/L
Sodio sérico	135 meq/L	134 meq/L	137 meq/L
Fósforo sérico	3.4 mg dL	3.2 mg dL	3.0 mg dL
Hemoglobina	13 mg/dL	12.8 mg/dL	13.1 mg/dL
Hematocrito	39%	39%	39%
Hormona paratiroidea	56 pg/mL	56 pg/mL	58 pg/mL
TSH	2.25 uUI/mL	2.75 uUI/mL	2.35 uUI/mL
Glicemia	90 mg/dL	82 mg/dL	98 mg/dL

DISCUSIÓN

Aunque sigue siendo rara, la leishmaniasis en pacientes trasplantados ha aumentado en las últimas décadas a la par con un mayor número de pacientes trasplantados y la mayoría de los reportes corresponden a leishmaniasis visceral. No parece haber relación con el origen del órgano trasplantado, aunque se presenta más en paciente en pacientes con trasplante renal dado que es el más comúnmente realizado (3). Todavía más raros son los casos de leishmaniasis cutánea que se reportan como enfermedad latente no identificada y que se manifiesta en el primer año de terapia inmunosupresora a altas dosis (4). Este compromiso además puede no ser aislado sino presentarse en conjunto con leishmaniasis visceral (5). Presentaciones atípicas informadas en estudios publicados incluyen casos con púrpura o pápulas eritematosas y placas violáceas (5). Nuestra paciente presentó una pequeña zona de eritema en el 2º, 4º y 5to metacarpiano que evolucionó a pápula y posteriormente se ulcera con bordes sobreelevados, bien definidos. El diagnóstico se realizó sólo después de un examen histopatológico que reveló amastigotes intracitoplasmáticos de leishmania sin especificarse la variedad.

Los diagnósticos diferenciales de la leishmaniasis cutánea incluyen etiología infecciosa como lepra, piodermis, tuberculosis cutánea; causas neoplásicas como linfomas cutáneos, carcinoma basocelular; y autoinmunes como vasculitis y lupus. En nuestro medio se requiere la demostración de amastigotes de *Leishmania* en la lesión de la piel para el diagnóstico. La PCR en el tejido PCR de tejido requiere disponibilidad de laboratorio de biología molecular y personal entrenado por que su uso no es amplio en Colombia. En nuestro caso no se realizaron técnicas moleculares para la identificación (7). El tratamiento de primera línea de leishmaniasis cutánea en Colombia se apoya en el uso de fármacos antimoniales pentavalentes a dosis de 20 mg / kg / día, vía intramuscular o endovenosa por 20 días (8). Sin embargo, la toxicidad del antimoniato de meglumina en su manejo estándar para órganos de trasplante plantea problemas terapéuticos. De hecho, las drogas antimoniales han establecido efectos tóxicos en el corazón, el hígado, el páncreas y los riñones. Los antimoniales pentavalentes se excretan principalmente por vía renal, y se recomiendan ajustes de dosis cuando la tasa de filtración glomerular es inferior a 15 mL/min (9). Se ha notificado tratamiento de rescate con la forma liposomal de anfotericina B, la cual puede ser útil para el tratamiento de la leishmaniasis visceral. La anfotericina B liposomal se usa como tratamiento de la leishmaniasis cutánea del Nuevo Mundo en la variedad de enfermedad cutánea compleja definiéndose ésta con más de 4 lesiones, una de más de 5 cm, lesión sobre articulaciones, fallo en el tratamiento o linfadenopatía asociada (10). Se debe sopesar su nefrotoxicidad y otros efectos adversos (fiebre, hipopotasemia, anemia, daño tubular renal, hepatitis), aun así, parecer tener menor toxicidad que los antimoniales pentavalentes, aunque no hay estudios que comparen estos dos medicamentos lo que constituye un posible campo de investigación a futuro.

Por otra parte, la inhibición de la xantina oxidasa por alopurinol induce una acumulación de oxipurinas o un déficit de otros metabolitos que eventualmente es letal para el parásito, sin embargo, Vélez *et al.* reportaron un estudio controlado en el que el

alopurinol fue ineficaz como monoterapia contra la leishmaniasis (11). Parece que su combinación con otros fármacos como los imidazoles puede presentar efectos sinérgicos. Los imidazoles son capaces de inhibir la síntesis de esteroides rompiendo las membranas parasitarias en el proceso. En el caso que hemos informado, la combinación de alopurinol y fluconazol fue exitosa en el tratamiento efectivo de la leishmaniasis cutánea o como coadyuvantes al manejo con Anfotericina B y miltefosina. Hoy la miltefosina está aprobada en India para el tratamiento de LV en pacientes inmunocompetentes de dos años de edad en adelante, en Alemania para pacientes inmunocomprometidos afectados por LV y en Colombia para leishmaniasis cutánea y visceral (12). La administración oral de la miltefosina obvia la necesidad de hospitalización en casos de LV, reduce las incomodidades de las inyecciones lo que puede mejorar la adherencia de los pacientes al tratamiento, disminuye costos, así como la demanda de servicios en las instalaciones sanitarias de por sí sobrecargadas de trabajo. El tratamiento debe ser adecuado para evitar recaídas y para preservar la función del órgano.

CONCLUSIONES

En conclusión, la leishmaniasis cutánea tiene una amplia variedad de manifestaciones clínicas, opciones de tratamiento y pronóstico de la enfermedad. Pero como factor más importante se debería considerar la prevención y control de la enfermedad. El diagnóstico de leishmaniasis cutánea debe ser considerado en receptores de trasplantes en áreas endémicas. La LC puede ser causada por transmisión de flebotomos, reactivación de infección latente, transmisión a través de un aloinjerto infectado o transfusión de sangre. El tratamiento debe ser adecuado para evitar recaídas y para preservar la función de los órganos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este manuscrito se enmarca dentro de los principios establecidos en la resolución 8430 de 1993, emitido por el ministerio de salud de Colombia y, de acuerdo a los principios mencionados se considera investigación sin riesgo. Los procedimientos

seguidos se realizaron conforme a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con lo establecido por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki; que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes, y que han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no presentan conflicto de interés respecto a la publicación y divulgación del presente artículo. Todos los autores contribuyeron igualmente para el desarrollo del manuscrito.

FINANCIAMIENTO

La presente investigación tipo caso clínico, no tuvo financiación externa; fue financiada por los autores.

AGRADECIMIENTOS

No manifestado por los autores.

REFERENCIAS

1. Antinori S, Cascio A, Parravicini C, Bianchi R, Corbellino M. Leishmaniasis among organ transplant recipients. *Lancet Infect Dis*. 2008 Mar;8(3):191-9. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70043-4
2. Simon I, Wissing KM, Del Marmol V, Antinori S, Rimmelink M, Nilufer Broeders E, *et al*. Recurrent leishmaniasis in kidney transplant recipients: Report of 2 cases and systematic review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2011 Aug;13(4):397-406. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00598.x
3. Akuffo H, Costa C, van Griensven J, Burza S, Moreno J, Herrero M. New insights into leishmaniasis in the immunosuppressed. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(5):e0006375. Published 2018 May 10. doi:10.1371/journal.pntd.0006375
4. Gontijo CM, Pacheco RS, Orefice F, Lasmar E, Silva ES, Melo MN. Concurrent cutaneous, visceral and ocular leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* in a kidney transplant patient. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2002 Jul;97(5):751-3. doi: 10.1590/s0074-02762002000500029.
5. Zandieh A, Zandieh B, Dastgheib L. Dissemination of localized cutaneous leishmaniasis in an organ transplant recipient: case report and literature review. *Int J*

- Dermatol. 2013 Jan;52(1):59-62. doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05615.x
6. Yaich S, Charfeddine K, Masmoudi A, Masmoudi M, Zaghdhane S, Turki H, *et al.* Atypical presentation of cutaneous leishmaniasis in a renal transplant recipient successfully treated with allopurinol and fluconazole. *Ann Saudi Med.* 2013 Mar-Apr;33(2):187-91. doi: 10.5144/0256-4947.2012.01.7.1510
 7. Azeemi STY, Yaszinai M, Raza SM. A Case History of Treatment of Cutaneous Leishmaniasis by Chromotherapy. *Chin Med.* 2011;02(02):43-6. doi:10.4236/cm.2011.22008
 8. Ministerio de salud y, prevención DDPY. Lineamientos para la atención clínica integral de leishmaniasis en Colombia. 2018;(32).
 9. Hueso M, Bover J, Serón D, Gil-Vernet S, Rufí G, Alsina J, *et al.* The renal transplant patient with visceral leishmaniasis who could not tolerate me-glumine antimoniate - Cure with ketoconazole and allopurinol. *Nephrol Dial Transplant.* 1999 Dec;14(12):2941-3. doi: 10.1093/ndt/14.12.2941
 10. Solomon M, Pavlotzky F, Barzilai A, Schwartz E. Liposomal amphotericin B in comparison to sodium stibogluconate for *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis in travelers. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Feb;68(2):284-9. doi: 10.1016/j.jaad.2012.06.014.
 11. Soto J, Soto P. Oral miltefosine to treat leishmaniasis. *Biomedica.* 2006 Oct;26 Suppl 1:207-17. PMID: 17361856.
 12. González LM, Vélez ID. Tratamiento con miltefosina de la leishmaniosis cutánea diseminada. *Biomédica.* Oct. 2006; 26(1):13-6.