

Leishmaniasis visceral y coinfección con *Mycobacterium tuberculosis* en un paciente con SIDA en México

Manríquez-Reyes Marisol^a, Chable-Montero Freddy^b, Gamboa-Domínguez Armando^b, Estradas-Trujillo José A.^c, Chávez-Mazari Bárbara^d, Becker Ingerborg^e, Pérez-Patrigueon Santiago^a, Ponce De León-Garduño Alfredo^{a,d}

Resumen

Masculino de 21 años de edad con diagnóstico de infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) de 5 años de evolución sin tratamiento antirretroviral, refiere historia de diarrea crónica acompañada de fiebre, posterior al inicio de terapia antirretroviral presentó abdomen agudo por lo que fue sometido a laparotomía, en el examen anatomopatológico del intestino resecado se observaron bacilos ácido alcohol resistentes y estructuras infectantes intracelulares de *Leishmania*, por lo que recibió tratamiento con Anfotericina B desoxicolato y antifímicos.

La Leishmaniasis Visceral (LV) se transmite por la picadura de flebotomos varios de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*. Se caracteriza por fiebre, escalofríos, vómitos, anemia, hepatoesplenomegalia, leucopenia, hipergammaglobulinemia, emaciación y un color de tierra grisácea de la piel. La pandemia del VIH ha modificado la historia natural de la Leishmaniasis, aumentando el riesgo de desarrollar la forma visceral hasta alcanzar una incidencia de 1/100-1000 pacientes en áreas endémicas. En los pacientes con VIH la *Leishmania* acelera la aparición de SIDA, tanto por la inmunosupresión como por la estimulación de la replicación del virus provocada por la activación inmune. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), en México no ha sido reportado algún caso de coinfección de Leishmaniasis Visceral y VIH.

Palabras clave: *Leishmania*, *Leishmaniasis visceral*, *M. tuberculosis*, SIDA, VIH.

Visceral Leishmaniasis and *Mycobacterium tuberculosis* in a patient with AIDS in Mexico.

Abstract

21-years-old man with untreated HIV infection diagnosed 5 years ago and a history of chronic diarrhea and fever. After the initiation of antiretroviral therapy, he presented acute abdomen. Therefore, a laparotomy was performed and in the anapathologic examination of resected bowel was observed acid-fast bacilli and intracellular infectious structures of *Leishmania*. He was treated with Amphotericin B, desoxicolate and anti-tuberculosis treatment.

Visceral Leishmaniasis is transmitted by the bite of several sandflies of the genera *Phlebotomus* and *Lutzomyia*. It is commonly characterized by fever, chills, vomiting, anemia, hepatosplenomegaly, leukopenia, hypergammaglobulinemia, emaciation, and an earth-gray color of the skin. HIV pandemic has changed the natural history of Leishmaniasis, increasing the risk of visceral Leishmaniasis, with an incidence of 1/100-1000 patients in endemic areas. In HIV patients, *Leishmania* accelerates the AIDS onset, because of the immunosuppression and the stimulation for the virus replication. According to the World Health Organization (WHO), not a case of Visceral Leishmaniasis coinfection and HIV has been reported in Mexico.

Key words: AIDS, HIV, *Leishmania*, *M. tuberculosis*, visceral Leishmaniasis.

a. Departamento de Infectología, "Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán"

b. Departamento de Anatomía Patológica, "Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán"

c. Departamento de Medicina Interna, "Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán"

d. Laboratorio de Microbiología, "Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán"

e. Laboratorio de Inmunoparasitología, Depto. de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM, México, D.F.

Contacto: Marisol Manríquez Reyes. Departamento de infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga No. 15 Col. Sección XVI, Delegación Tlalpan, México, D.F. Correo electrónico: marisolmarr@gmail.com. Tel: 52 (55) 54870900 Ext. 2420/2421

Manríquez-Reyes M y cols. Leishmaniasis visceral y coinfección con *Mycobacterium Tuberculosis* en un paciente con SIDA en México. *Rev Med MD* 2011;3(2):104-107.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a la Leishmaniasis como una de las seis enfermedades tropicales de mayor importancia a nivel mundial.¹ El número de casos de esta enfermedad va en aumento debido al incremento gradual en su transmisión, al desplazamiento de la población, al incremento en el número de personas inmunocomprometidas, a condiciones sociales precarias, a malnutrición y a infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Es considerada como una de las enfermedades desestimadas en América Latina, afectando predominantemente a la población pobre y marginada.

La Leishmaniasis es una enfermedad causada por cualquier especie de protozoarios del género *Leishmania*. Existen cuatro grandes tipos clínicos de esta infección: cutánea, cutánea difusa, mucocutánea y visceral. La Leishmaniasis Visceral es una enfermedad crónica que se transmite por la picadura de flebótomos varios de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*. Comúnmente se caracteriza por fiebre, escalofríos, vómitos, anemia, hepatoesplenomegalia, leucopenia, hipergammaglobulinemia, emaciación y un color de tierra grisácea de la piel. En 1952 fue descrito el primer caso de Leishmaniasis Visceral (LV) por Baéz-Villaseñor y cols, en la localidad de Huitzucu Guerrero, México.³

En México la Leishmaniasis es una enfermedad subnotificada que afecta a los sectores vulnerables de la población sobre todo en ciertos estados del país. La aparición de la enfermedad en distintas regiones depende de la presencia y abundancia del vector flebótomos, el cual es fuertemente dependiente de factores ambientales, confiriéndole una distribución geográfica restringida a zonas tropicales y regiones templadas. Las zonas donde se presenta con mayor frecuencia el vector son: áreas agrícolas, sobre todo de siembra y cosecha de cacao, café y árboles chichleros, así como lugares con desechos orgánicos.²

De acuerdo a la OMS, en México no ha sido reportado algún caso de coinfección de LV y Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).¹ Sin embargo, nosotros describimos un caso de Leishmaniasis visceral y coinfección con *Mycobacterium tuberculosis* en un paciente con Síndrome de Inmunodeficiencia Humana (SIDA).

Presentación del caso

Masculino de 21 años de edad, residente de Uruapan Michoacán, con diagnóstico de infección por VIH de 5 años de evolución, sin Terapia Antirretroviral Altamente Activa (TARAA) durante ese periodo. Se presenta con diarrea crónica, cuantificada en más de diez evacuaciones diarias, pérdida de peso, hepatoesplenomegalia y fiebre, así como recuento celular con pancitopenia (Figura 1A). Las cifras de linfocitos T CD4⁺ al momento de su evaluación fueron de 191 cel/mm³ y una carga viral para VIH >250,000 copias/mL, por lo que se le inició terapia antirretroviral. Dos semanas posteriores al inicio del tratamiento antirretroviral presentó náuseas, vómito, distensión y dolor abdominal; se integra diagnóstico de abdomen agudo por perforación intestinal. Fue sometido a laparotomía exploradora, donde se encontró

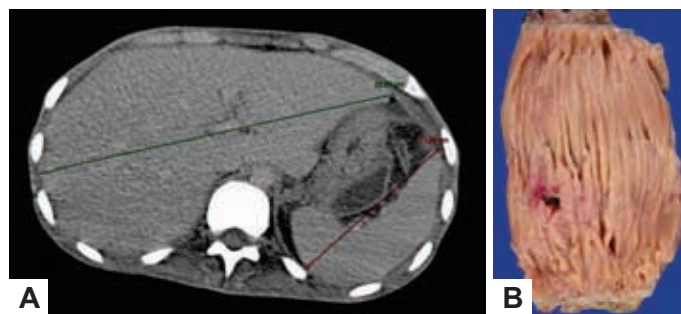


Figura 1. A, tomografía axial computarizada donde se observa hepatomegalia y esplenomegalia leve. B, íleon, pieza quirúrgica resecada donde se muestra la perforación intestinal. Se analizaron segmentos de yeyuno (6.9 cm), íleon terminal (5.5 cm) y epiplón (9.5 cm).

una fístula coloduodenal espontánea, se resecaron segmentos de íleon terminal y colon transversal (Figura 1B). En el examen anatomopatológico del íleon y epiplón se observaron bacilos ácido alcohol resistentes, aislándose posteriormente en cultivo *Mycobacterium tuberculosis* (Figura 2A) y estructuras infectantes intracelulares, sugestivas de *Leishmania* (Figura 2B y C). La muestra fue sometida a pruebas de inmunohistoquímica donde se observaron las células infectadas con *Leishmania* (Figura 3), confirmando el diagnóstico de Leishmaniasis visceral. Se realizaron además detección de anticuerpos con pruebas de ELISA para *L. mexicana* e inmunofluorescencia indirecta, ambas con resultados negativos.

El paciente recibió tratamiento durante 20 días con Anfotericina B desoxicolato, así como tratamiento antifímico, evolucionando en forma favorable y fué egresado a las 8 semanas posteriores a su ingreso.

Discusión

El caso que presentamos muestra que la LV puede presentarse en pacientes con VIH que desarrollaron Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) sumado a factores ambientales predisponentes, a pesar de ser una entidad infrecuente.

En nuestro país, la población en riesgo para la infección por *Leishmania* incluye a más de nueve millones de habitantes distribuidos en 149 municipios de 13 estados de la República,

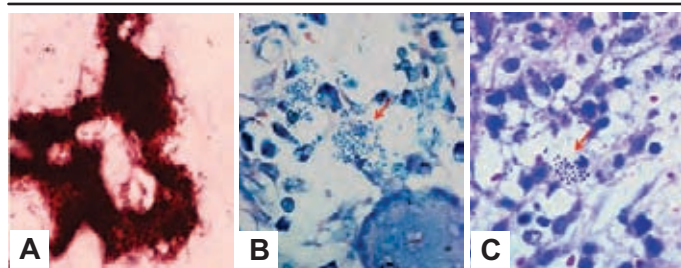


Figura 2. A, *M. tuberculosis*. Cultivo de epiplón (Ziehl-Neelsen, 100x). B y C, Tinción ZN y Giemsa del epiplón, 40x. Se observan los bacilos ácido-alcohol resistentes, y estructuras intracelulares (flecha), las cuales son negativas a la tinción de Grocott y PAS. El diagnóstico histopatológico fue de tuberculosis intestinal y peritoneal, y compatible con Leishmaniasis peritoneal.

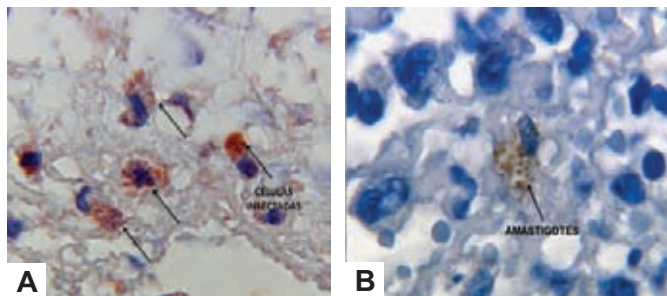


Figura 3. Epiplón, inmunohistoquímica de *Leishmania*, la cual se hizo con anticuerpos policlonales anti-*Leishmania*; realizada en el Laboratorio de Inmunoparasitología, de la Facultad de Medicina, UNAM. A, se observan, con tinción positiva, las células infectadas con *Leishmania*. B, a mayor aumento, se identifican los amastigotes intracelulares.

la mayoría de ellos ubicados en el sur y sureste de México. Esta enfermedad tiene una distribución típica en áreas agrícolas donde se siembra y cosecha cacao, café o árboles chicleteros, cuyos desechos orgánicos favorecen el desarrollo del vector transmisor del parásito. El 90% de los casos se localizan en los estados de Tabasco, Quintana Roo, Campeche, Oaxaca y Yucatán. En México los agentes etiológicos de los casos de LV, son *Leishmania chagasi* y *Leishmania mexicana*, endémicas en Chiapas y Guerrero (*L. chagasi*) y en Tabasco (*L. mexicana*).⁴

La coinfección de LV y VIH se ha reportado en 35 países, representando el 2-12% de todos los casos de LV. En América, la mayor parte de las coinfecciones son reportadas en Brasil.¹

Existe preocupación respecto al aumento de las áreas geográficas consideradas de riesgo para infección por VIH y para *Leishmania*, ya que se ha observado una diseminación de la Leishmaniasis en áreas urbanas y la infección por VIH ha aumentado en áreas rurales, lo cual podría favorecer un aumento en la aparición de casos de coinfección.

La pandemia del VIH ha modificado la historia natural de la Leishmaniasis, aumentando el riesgo de desarrollar la forma visceral hasta alcanzar una incidencia de 1/100-1000 pacientes en áreas endémicas, reduciendo la probabilidad de respuesta terapéutica y ocasionando un mayor incremento en la probabilidad de recaídas. En los pacientes con VIH la *Leishmania* acelera el inicio de SIDA, tanto por la inmunosupresión como por la estimulación de la replicación del virus, provocada por la activación inmune. Por otro lado, el VIH ocasiona alteraciones inmunológicas favorables para la multiplicación descontrolada del parásito, de tal manera que la Leishmaniasis ocasiona una progresión del VIH y viceversa, debido a que ambas enfermedades tienen como blanco células inmunes similares y ambas ejercen un daño sinérgico en la respuesta inmune celular.⁵

La coinfección de *Leishmania* y VIH da lugar a un cuadro patológico con formas clínicas inusuales, donde las especies de *Leishmania* que producen lesiones cutáneas pueden presentar involucro visceral, así como también puede suceder a la inversa.^{6,7}

Los pacientes con esta combinación de padecimientos se presentan con inmunosupresión avanzada, encontrándose hasta un 80% de ellos con cifras de $CD4^+ < 200$ cel/mm³. Los

hallazgos clínicos más relevantes son la presencia de fiebre, esplenomegalia, hepatomegalia, pérdida de peso >10 kg y pancitopenia, además de manifestaciones digestivas como diarrea, disfagia, sangrado de tubo digestivo y dolor abdominal.⁸ La coinfección de *M. tuberculosis* y *Leishmania* en el paciente inmunosuprimido por VIH se ha descrito como una asociación infrecuente que causa síntomas digestivos inespecíficos.⁹

Existe heterogeneidad en los procedimientos y métodos utilizados para realizar el diagnóstico, dificultando la comparación de los resultados.¹⁰ El cultivo en el medio de Nicolle Novy MacNeal (NNN) es el "estándar de oro" como método diagnóstico. La muestra se obtiene mediante aspirado de bazo o de médula ósea, y presenta una sensibilidad diagnóstica del 53-67% y del 50-100%, respectivamente. Resulta útil la detección de anticuerpos por diversos métodos, tales como inmunofluorescencia indirecta, ELISA, Western blot y aglutinación directa. Sin embargo, tan solo el 40-50% de los pacientes con VIH y *Leishmania*, tienen serología positiva y las sensibilidades varían de acuerdo al método utilizado.¹¹ Las dificultades diagnósticas en este grupo de pacientes sugieren que su estudio debe proceder a la toma de improntas o biopsias de tejido, además de realizarse serología con al menos 2 métodos disponibles y posteriormente realizarse reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en las muestras, así como microscopía y cultivo del aspirado de médula ósea y de bazo. El diagnóstico histopatológico de la LV se debe confirmar con otras técnicas, como la inmunohistoquímica, el cultivo, títulos de anticuerpos o técnicas de biología molecular.¹

Para el tratamiento de la LV en los pacientes con SIDA, debemos recordar que los fármacos anti-*Leishmania* son menos efectivos en estos pacientes, con un aumento en las recaídas dentro de los 3 a 6 meses subsecuentes, además los antimoniales tienen mayor riesgo de toxicidad en esta población, llegando a presentar efectos adversos hasta en un 56%, entre los que se enlistan pancreatitis, insuficiencia renal y miocarditis. El tratamiento de primera línea en estos pacientes son las formulaciones de Anfotericina B. Debido a las interacciones farmacológicas y a la toxicidad de los fármacos, las infecciones deben ser tratadas secuencialmente, iniciando primero con la LV, posteriormente tuberculosis y en seguida el tratamiento antirretroviral.

Los factores que confieren un aumento en el riesgo de muerte son: malnutrición, coinfección con otros agentes oportunistas, signos de toxicidad al tratamiento y $CD4^+$ basales <100 cel/mm³. La mortalidad de la LV en pacientes con VIH es del 53%, comparado con 7.5% en los pacientes seronegativos para VIH.¹²

Conclusión

La coinfección de *M. tuberculosis*, *Leishmania* y VIH es una asociación no descrita previamente en nuestro país. Reportamos el primer caso de un paciente mexicano con esta coinfección.

Resulta de gran importancia conocer los métodos para establecer el diagnóstico y manejo adecuado de cada una de estas infecciones y así, conjuntarlas para obtener el mejor

resultado en el tratamiento del paciente. Debido al sinergismo existente entre *Leishmania* y VIH, se hacen evidentes presentaciones clínicas inusuales, tales como Leishmaniasis visceral y lesiones dérmicas. Las limitaciones en las opciones de tratamiento por las interacciones y toxicidad de los fármacos dificultan trazar una línea de manejo adecuada, por lo que se recomienda tratar estas infecciones de manera secuencial.

Referencias Bibliográficas

1. Report of the Fifth Consultative Meeting on Leishmania/HIV Coinfection. Addis Ababa, Ethiopia, 20–22 March 2007. WHO/2007.5.
2. Alvar J, Cañavate C, B Gutiérrez-Solar, M Jiménez, F Laguna, R López Vélez, et al. Leishmania and Human Immunodeficiency Virus Coinfection: the First 10 Years. *Clin Microbiol Rev* 1997;298-319.
3. Jheman Zetina JL. Leishmaniasis cutánea en el estado de Quintana Roo, México. *Dermatología Rev Mex* 2008; 52.
4. Monroy A, Sanchez-Tejeda G. Molecular probes and the polymerase chain reaction for detection and typing of *Leishmania* species in Mexico. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002;96: s101-s104.
5. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Cañavate C, Dedet JP, et al. The relationship between Leishmaniasis and AIDS: the Second 10 Years. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21:2.
6. Pascual I, Monasterio P, et al. Abdomen agudo en paciente VIH por Leishmaniasis visceral. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99:49-60.
7. Pérez C, Solías Y, Rodríguez G. Leishmaniasis cutánea difusa en un paciente con SIDA. *Biomédica* 2006; 26: 485-497.
8. Alexandrino P, Santos J, Dorval ME, Da-Costa FC, Pereira GR, da Cunha RV, et al. HIV/AIDS-associated visceral Leishmaniasis in patients from an endemic area in Central-west Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro* 2010; 105:692-697.
9. Wang J, Vanley C, Miyamoto E, Turner J, Peng S. Coinfection of Visceral Leishmaniasis and Mycobacterium in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123:835-837.
10. Chappuis F, Sundar S, Hailu A, Ghalib H, Rijal S, W. Peeling R, et al. Visceral Leishmaniasis: What are the needs for diagnosis, treatment and control?. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5.
11. Mondal S, Bhattacharya P, Ali N. Current diagnosis and treatment of visceral Leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8:919-944.
12. Ter Horst R, Collin S.M., Ritmijer K, Bogale A, Davidson RN. Concordant HIV infection and visceral leishmaniasis in Ethiopia the influence of antiretroviral treatment and other factors on outcome. *CID* 2008; 46(11): 1702-9.