

# Leishmaniasis cutánea diseminada, una forma clínica emergente

Disseminated cutaneous Leishmaniasis, a novel clinical type

Graciela Pizzariello,<sup>1</sup> Ana Uranga,<sup>2</sup> Liliana Olivares<sup>3</sup> y Esteban Maronna<sup>4</sup>

## RESUMEN

Las leishmaniasis constituyen un grupo de entidades clínicas causadas por distintas especies de protozoos del género *Leishmania*.

Nos referiremos en particular a la leishmaniasis cutánea diseminada, la cual es una forma reconocida pero rara en la que hay una deficiente inmunidad celular específica contra los antígenos *Leishmania* (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(1): 44-47).

### Palabras clave:

*leishmaniasis cutánea diseminada.*

## ABSTRACT

Leishmaniasis are a group of clinical entities caused by different types of protozoa that belong to the *Leishmania* genus.

Here we particularly refer to Disseminated cutaneous leishmaniasis, an acknowledged but rare form in which there is a specific cellular immunity deficiency against *Leishmania* antigens (*Dermatol. Argent.*, 2013, 19(1): 44-47).

### Keywords:

*disseminated cutaneous leishmaniasis.*

Fecha de recepción: 28/01/2013 | Fecha de aprobación: 14/02/2013

## Introducción

Las leishmaniasis constituyen un grupo de entidades clínicas causadas por distintas especies de protozoos del género *Leishmania*, endémicas en amplias áreas geográficas del planeta, como países mediterráneos de Europa, áreas de Asia, África y Latinoamérica.<sup>1,2</sup>

Desarrollaremos en particular una interesante forma clínica emergente: la leishmaniasis cutánea diseminada, con tres casos clínicos que cursaron internación en nuestro servicio entre 2002 y 2010.

<sup>1</sup> Jefa de la División Medicina

<sup>2</sup> Ex concurrente del Servicio de Dermatología

<sup>3</sup> Jefa de la Unidad de Dermatología

<sup>4</sup> Dermatólogo de planta

Hospital General de Infecciosos F. J. Muñiz, Uspallata 2272, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

## Casos clínicos

### Caso 1

Varón de 21 años. En diciembre de 2009 se trasladó a Bolivia con ingreso a áreas selváticas. A los quince días comenzó con úlceras en miembros inferiores levemente dolorosas por lo que consultó allí, donde realizaron diagnóstico clínico de leishmaniasis e iniciaron tratamiento con antimonio de meglumina dos ampollas al día, pero el paciente suspendió por su cuenta y retornó a Buenos Aires. En nuestro hospital se constataron dos úlceras en cara anterior y lateral de la pierna izquierda, la mayor de 3,5 x 1,5 cm de diámetro, levemente dolorosas, de bordes eritematosos y sobreelevados y fondo en sectores con necrosis (foto 1).

Entre los exámenes complementarios se solicitó una rutina que no arrojó datos positivos, la intradermorreacción de Montenegro fue positiva (+) 13 mm. Se envió material de una de las úlceras para directo y cultivo, donde se observaron amastigotes y fue (+) para *Leishmania*, respectivamente. Histopatología: dermis superficial y profunda con intenso infiltrado constituido por histiocitos epitelioides, células gigantes multinucleadas, linfocitos y células plasmáticas que en sectores forman granulomas.

Se instauró tratamiento con antimonio de meglumina 850 mg/día, equivalente a dos ampollas/día durante 21 días. A las dos semanas de iniciado el mismo desarrolló nuevas úlceras similares a las primeras, pero de menor tamaño en el mentón y la punta de la nariz, y las de la pierna se tornaron más hipertróficas. Ante la falta de respuesta al tratamiento se solicitaron nuevos exámenes complementarios: HIV: (-), CD<sub>4</sub> 700 cel/mm<sup>3</sup>, examen directo de la lesión localizada en polo cefálico negativo (-). Se instauró un segundo ciclo del antimonio de meglumina durante 28 días a una dosis de 850 mg/día, lo que equivale a dos ampollas/día. Las lesiones de miembros inferiores tendieron a la reepitelización, aunque las del polo cefálico presentaron pobre respuesta, por lo que se inició anfotericina B liposomal a una dosis de 3 mg/kg/día durante 10 días y una dosis total acumulada de 2,5 g con resolución completa de las lesiones.

### Caso 2

Varón de 33 años, oriundo de Chaco. Al examen físico presentaba a nivel del polo cefálico, en región malar derecha y párpado superior izquierdo, múltiples lesiones úlcero-costrosas y nódulos. En miembros superiores e inferiores, nódulos cubiertos por piel eritematosa y aisladas úlceras redondeadas de bordes eritematovioláceos y fondo sanioso, así como en pie derecho una úlcera de bordes geográficos, necróticos y fondo eritematoso, que comprometía el dorso de dedos y asentaba sobre una placa con intenso edema de coloración violácea y se extendía a antepié (foto 2).

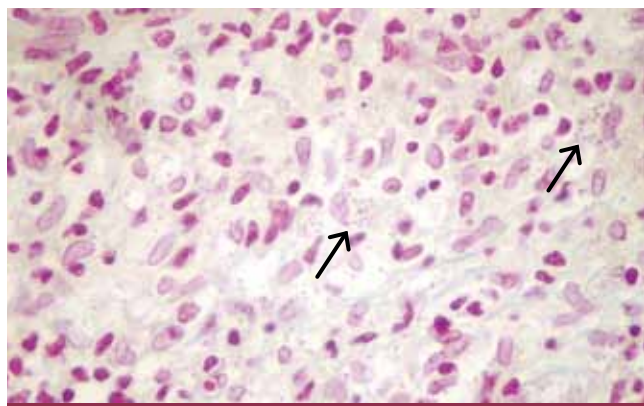


**Foto 1.** Úlcera en cara anterior de pierna de bordes eritematosos y sobreelevados a modo de "marco de cuadro antiguo", en sectores necrosados.



**Foto 2.** Úlcera de bordes geográficos, necróticos y fondo eritematoso, sobre placa edematosa de coloración violácea.

**Foto 3.** Gran úlcera frontoparietal de aspecto geográfico y fondo rojizo cubierto en sectores por costras necróticas.



**Foto 5.** Infiltrado inflamatorio constituido por linfocitos, abundantes histiocitos con grandes citoplasmas claros, donde a nivel intracitoplasmático se observan amastigotes.

Nos planteamos como diagnósticos diferenciales micetoma, dada la anatomía alterada del pie, leishmaniasis o lúes terciaria, entre otros.

Dentro de los exámenes complementarios se solicitó HIV (-), VDRL no reactiva, envío de material de biopsia de úlcera de antepié para cultivo de hongos, gérmenes comunes, BAAR y *Leishmania* (-), intradermorreacción de Montenegro (-), examen directo de lesión de pie (-). Inoculación en hámster (+) para *Leishmania s/p*. Histopatología de la úlcera de antepié: dermis profunda e hipodermis con denso infiltrado inflamatorio con patrón septal y lobulillar, constituido por histiocitos, linfocitos y células plasmáticas que en sectores forman granulomas. Con estos datos interpretamos el cuadro como una leishmaniasis cutánea diseminada en un paciente anérgico contra este parásito, hecho demostrable con la histopatología y la multiplicidad de lesiones.

Se inició tratamiento con anfotericina B a una dosis de 50 mg/día durante 30 días, con una dosis total acumulada de 1,5 g, con muy buena respuesta.

### Caso 3

Mujer de 74 años, oriunda de Salta, que nos consultó por una úlcera en polo cefálico. Al examen físico presentaba en región frontoparietal con extensión a la zona retroauricular derecha una gran úlcera de 15 cm de diámetro aproximadamente, de aspecto geográfico y fondo rojizo cubierto en sectores por costras necróticas (foto 3). En párpado superior derecho se observaba una placa eritematoedematosa, infiltrada, sobre la que asentaba una úlcera de 1 cm de diámetro y múltiples pápulas eritematosas de consistencia duroelástica en región malar, erosionadas. Se plantearon como diagnósticos probables: pioderma gangrenoso, leishmaniasis o proceso linfoproliferativo.

En cuanto a los exámenes complementarios se solicitó una rutina, LDH,  $\beta 2$  microglobulina, ecografía abdominal y TAC de cerebro, cuello, tórax, abdomen y pelvis con y sin contraste, los cuales fueron dentro de parámetros normales. Se envió material de la úlcera de cuero cabelludo para cultivo de hongos, gérmenes comunes, BAAR y *Leishmania*: (-), intradermorreacción de Montenegro y examen directo de lesiones cutáneas (-).

Se interpretó inicialmente como pioderma gangrenoso y se instauró tratamiento con metilprednisona 40 mg/día, con marcado empeoramiento a los diez días de iniciado el mismo. Las lesiones se tornaron necróticas (foto 4), por lo que se repitió la toma de muestra y se envió material para directo y cultivo de *Leishmania s/p*, los cuales resultaron (+). Histopatología de las pápulas de la cara: denso infiltrado inflamatorio, constituido por algunos linfocitos, abundantes histiocitos con grandes citoplasmas claros y amastigotes en su interior. Se instauró tratamiento

con anfotericina B liposomal 3 mg/kg/día por diez días, y se llegó a una dosis total acumulada de 2,5 g con muy buena evolución de su dermatosis.

## Comentarios

La leishmaniasis cutánea diseminada se caracteriza por iniciarse como una úlcera, nódulo, goma o placa<sup>3,4</sup> o bien elementos que evocan pápulas infiltradas eritematosas, que pueden necrosarse. Ocasionalmente existen lesiones acneiformes, a veces hipertróficas o verrugosas, para luego diseminarse y acentuarse el carácter necrotizante.<sup>4,5</sup>

Su curso es crónico y tiene pobre respuesta a la terapéutica.<sup>4</sup> Recordamos nuestro primer caso clínico, que requirió dos drogas hasta alcanzar la remisión. Se ha constatado una deficiente inmunidad celular específica contra los antígenos de *Leishmania*.<sup>5,6</sup> Se diferencia de la forma difusa, anérgica o leproide de Convit y Kerdel Vegas por: 1) no verse esta última en nuestro país, ya que el área endémica es al norte de Sudamérica<sup>2</sup>, y 2) tener notable similitud con la lepra lepromatosa en sus casos más intensos (leishmaniasis lepromatoides).<sup>7</sup> Al igual que la forma diseminada, tiende a invadir piel y persistir a pesar del tratamiento.

En cuanto a la histopatología, en la leishmaniasis cutánea diseminada existe un denso infiltrado inflamatorio constituido por macrófagos vacuolados con múltiples parásitos en su interior que se visualizan con técnica de Gallego, y en ocasiones con HE, hecho comprobado en nuestro tercer caso clínico.<sup>8,9</sup>

El tratamiento de la leishmaniasis cutánea diseminada se realiza con antimonio de meglumina como medicación de primera línea, con 10-20 mg/kg/día por vía endovenosa (EV) o intramuscular (IM) durante 21 o 28 días, y es común que se requiera más de un ciclo de tratamiento, como por ejemplo, en nuestro primer paciente.<sup>2,4,8-10</sup>

Como segunda opción se utiliza el desoxicolato de anfotericina B EV con una dosis total acumulada de 2,5-3 g. También puede usarse la anfotericina B liposomal a razón de 3 mg/kg/día y una dosis total acumulada de 2,5 g, droga que presenta menos efectos adversos y colaterales, aunque de costo muy elevado.<sup>11,12</sup>

Otra droga alternativa es la miltefosina vía oral a una dosis de 2,5 mg/kg/día durante 28 días, un agente antitumoral pero que resultó ser ineficaz como tal.<sup>13</sup>

Como conclusión, la leishmaniasis cutánea diseminada es una forma clínica emergente, en la cual la inmunidad del hospedero frente al protozoo es de fundamental importancia en el desenlace de esta zoonosis. La singularidad de este tipo de leishmaniasis con múltiples formas de presentación y cantidad de lesiones a nivel de piel nos plantea

innumerables diagnósticos diferenciales, como vimos en nuestro segundo y tercer caso clínico, tales como vasculitis, herpes simple diseminado con componente necrótico, herpes zóster diseminado, histoplasmosis diseminada subaguda en inmunocomprometido y pioderma gangrenoso a focos múltiples, entre otros, por lo que se debe tener siempre en cuenta la epidemiología del paciente, así como su perfil inmunológico.

## Bibliografía

1. López-Giménez M.T., Sánchez Salas P., Lahuerta A.A., López-Barrachina R. *et ál.* Leishmaniasis, una enfermedad emergente en España: presentación de 5 casos clínicos, *Med. Cután. Iber. Lat.*, 2011, 39: 13-18.
2. Acosta A.C., Restifo E.J. Apuntes sobre leishmaniasis. Actualización 2008, *Arch. Argent. Dermatol.*, 2008, 58: 47-54.
3. Rodríguez Toro G. *Leishmaniasis biomédica*, 1983, 3: 77-99.
4. Sharma V.K., Kaur S., Mahajan R.C., Joshi K. *et ál.* Disseminated cutaneous leishmaniasis, *Int. J. Dermatol.*, 1989: 28: 261-262.
5. Ogawa M.M., Casseb Ruete L., Michalany N., Tomimori-Yamashita J. Disseminated cutaneous leishmaniasis, an emerging form of cutaneous leishmaniasis: report of two cases, *Int. J. Dermatol.*, 2006, 45: 869-871.
6. Schwartz E., Hatz C., Blum J. New world cutaneous leishmaniasis in travelers, *Lancet Infect. Dis.*, 2006, 6: 342-349.
7. Restifo E.J. Apuntes sobre leishmaniasis, *Semana Med.*, 1990, 174: 35-48.
8. Convit J., Kerdel-Vegas F. Disseminated cutaneous leishmaniasis; inoculation to laboratory animals, electron microscopy and fluorescent antibodies studies, *Arch. Dermatol.*, 1965, 91: 439-447.
9. Castes M., Agnelli A., Verde O., Rondón A. Mechanisms associated with immune regulation in human american cutaneous leishmaniasis, *Clin. Exp. Immunol.*, 1984, 57: 279-286.
10. Gómez M.I., Torrelo A., España A. Leishmaniasis cutánea, *Piel*, 1991, 6: 50-62.
11. Wortmann G., Zapor M., Ressler R., Fraser S. *et ál.* Liposomal amphotericin B for treatment of cutaneous leishmaniasis, *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2010, 83: 1028-1033.
12. Solomon M., Baum S., Barzilai A., Scope A. *et ál.* Liposomal amphotericin B in comparison to sodium stibogluconate for cutaneous infection due to *Leishmania braziliensis*, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2007, 56: 612-616.
13. Schrarner C., Hasse B., Hasse U., Baumann D. *et ál.* Successful treatment with miltefosine of disseminated cutaneous leishmaniasis in a severely immunocompromised patient infected with HIV, *Clin. Infect. Dis.*, 2005, 40: 120-124.