Leishmaniasis mucocutánea en un paciente con infección por VIH

Juan J. Montenegro-Idrogo, Raúl A. Montañez-Valverde, Cesar Chian y Carlos Benites-Villafane

Universidad Nacional Mayor de
San Marcos. Lima, Perú.

Escuela de Medicina, Facultad de
Medicina de San Fernando (JMI,
RMV).

Hospital Nacional Arzobispo
Loayza. Lima, Perú.

Servicio de Infectología (CBV).
Servicio de Patología (CCh).

Conflicto de intereses:

Los autores no presentan algún
conflicto de intereses.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

Recibido: 25 de septiembre de
2013

Aceptado: 28 de julio de 2014

Correspondencia a:

Juan J. Montenegro-Idrogo
montenegroidrogo@gmail.com

Mucocutaneous leishmaniasis in a HIV infected patient. Case report

Introduction: Leishmaniasis is an endemic Andean vector-borne- tropical disease in Peru, whose mucocutaneous clinical presentation is rare. Leishmaniasis can occur in co-infections with HTLV-1 virus and HIV. We describe a case of L. mucocutaneous in a patient infected with HIV, with a history of cutaneous leishmaniasis with inadequate treatment 20 years ago. He was treated with stibogluconate with adequate response to treatment and regression of lesion after 4 weeks. Mucocutaneous leishmaniasis and HIV coinfection is rare and its clinical presentation may be atypically. It is important to consider it in patients coming from endemic areas and with a history of a previous cutaneous clinical presentation.

Key words: Leishmania, leishmaniasis, mucocutaneous leishmaniasis, HIV.

Palabras clave: Leishmania, leishmaniasis, leishmaniasis mucocutánea, VIH.

Introducción

La leishmaniasis es una enfermedad metaxénica andino-tropical. Es considerada endémica en Latinoamérica^{1,2}. La forma mucocutánea, que produce una grave destrucción inflamatoria de la mucosa, es menos frecuente y se concentra principalmente en Perú, Bolivia y Brasil².

En Perú, la incidencia acumulada de leishmaniasis en el año 2003 fue de 23,6 casos por 100.000 habitantes; sin embargo, la forma mucocutánea sólo fue de 1,2 casos por 100.000 habitantes³. El número de casos en Perú, según la OMS, en 2011 y 2012 fue de 11.204 y 7.527, respectivamente⁴. En el año 2009 se confirmaron 6.172 casos, de los cuales sólo 5,4% correspondieron a la forma mucocutánea, siendo Cusco, Loreto y Madre de Dios los lugares de procedencia más frecuentes⁵.

La forma mucocutánea se presenta meses o años después de la presentación y cicatrización de la forma cutánea, dependiendo de la inmunidad del hospedero, el tratamiento recibido y la especie de *Leishmania*^{6,7}. Se describe incluso hasta 30 años posterior a la presentación cutánea.

Afecta preferentemente la mucosa nasal a nivel del *septum* cartilaginoso⁸ y paladar blando^{9,10}. Posteriormente progresa y se profundiza hasta todo el paladar, pilares, úvula y faringe. Esta forma se presenta histológicamente, por lo general, como una reacción granulomatosa por una respuesta mediada por células CD4. En el caso de co-infección por VIH la respuesta inflamatoria suele ser menor, por lo que puede no encontrarse la reacción granulomatosa en las lesiones^{11,12}. La leishmaniasis mu-

cocutánea se ha asociado a una progresión de la infección por VIH y a una disminución de la expectativa de vida⁴. Se menciona además, que esta forma está relacionada a una respuesta inflamatoria mediada por receptores tipo TLR3 (*Toll like receptor* tipo 3) relacionada a un virus ARN, LRV (*Leishmania RNA virus*)^{13,14}.

La leishmaniasis puede presentarse en co-infección con los virus HTLV-1¹⁵ y VIH. En Europa, estados de inmunosupresión se han asociado preferentemente a la forma visceral¹⁶; sin embargo, en pacientes con infección por VIH se han reportado diversas formas de leishmaniasis¹⁷⁻²¹. En Perú, la infección por VIH se encuentra en el nivel de epidemia concentrada, y a pesar de haber disminuido el número de casos reportados, la prevalencia se ha mantenido constante⁷. Asimismo, en Latinoamérica se han comunicado casos de co-infección de leishmaniasis mucocutánea y VIH en Bolivia en 2009²² y en Perú en 1993²³.

Describimos un caso de leishmaniasis mucocutánea en un paciente infectado con VIH.

Caso clínico

Varón de 42 años de edad, con diagnóstico de infección por VIH desde hacía ocho años atrás, con controles inmunológicos periódicos, sin criterios para inicio de tratamiento antirretroviral. Tenía antecedentes de una leishmaniasis cutánea en el antebrazo derecho 20 años atrás, cuando residía en Madre de Dios (Amazonía oriental del Perú). Refirió que había recibido tratamiento incompleto, que no pudo especificar. Además había sido

Figura 1. Lesiones pápulo-ulcerativas de 0,5 cm de diámetro en región vestibular y mucosa de la fosa nasal derecha compatibles con leishmaniasis mucocutánea: inicio (A), a las dos semanas (B) y a las 4 semanas (C) de tratamiento.

operado de un colesteatoma de oído derecho 10 años atrás, con una parálisis facial periférica derecha como secuela. No tenía antecedentes de otras enfermedades.

Tenía controles clínicos anuales de carga viral (CV) y niveles de linfocitos T CD4, manteniéndose en valores estables (CV < 20.000 copias/ml y CD4 > 700 cél/mm³), hasta que en los últimos tres meses se evidenció una leve disminución de CD4 hasta 643 (28%) cél/mm³ y un aumento importante de la CV hasta 47.466 copias/ml. En ese período tuvo episodios intercurrentes de diarrea y coriza autolimitados. Tenía además marcadores para hepatitis B positivos: HBsAg y anticore total, sin alteración de las pruebas de función hepática.

Acudió a control en el Servicio de Infectología refiriendo cefalea parietal y congestión nasal persistente, sin lesiones en el examen de nasofaringe. Un mes después presentó epistaxis, secreción nasal mucopurulenta y se observó una tumoración en la fosa nasal derecha (ala nasal) (Figura 1A).

Al examen se evidenciaron lesiones pápulo-ulcerativas de aproximadamente 0,5 cm de diámetro en la región vestibular y mucosa de la fosa nasal derecha, presencia de secreción mucopurulenta y una masa exofítica. Se realizó una biopsia de la tumoración nasal para estudio (Figura 3A y B).

Al examen físico presentaba además una cicatriz deprimida, delgada, lisa, hipopigmentada, de bordes irregulares de 2 cm de diámetro en el antebrazo derecho, correspondiente a una lesión antigua de leishmaniasis cutánea (Figura 2). Se inició tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) con zidovudina, lamivudina, lopinavir y ritonavir, ante la aparición de síntomas y sospecha de neoplasia relacionada al VIH.

El estudio histológico mostró estructuras ovaladas, de 2 a 4 µm de diámetro, de tamaño uniforme, con un cinetoplasto periférico, localizadas en el citoplasma de los histiocitos, compatible con amastigotes de *Leishmania* spp (Figura 4A y B). La inmunofluorescencia indirecta (IFI) (con antígeno total para *L. boliviensis* y *L. brasiliensis*) detectó anticuerpos anti-*Leishmania* a una dilución de 1/80, confirmándose el diagnóstico de leishmaniasis. Al mes siguiente de iniciado el TARGA inició tratamiento con estibogluconato sódico, 20 mg/kg/día por 30 días.

Figura 2. Cicatriz deprimida, delgada, lisa, hipopigmentada y de bordes irregulares de 2 cm de diámetro en antebrazo derecho, correspondiente a lesión antigua de la forma cutánea.

Figura 3. Biopsia de úlcera de mucosa nasal, tinción hematoxilina-eosina. **A.** Costra superficial y denso infiltrado inflamatorio que compromete la dermis superficial y profunda, hasta la hipodermis (10x). **B.** Ulceración epidérmica e infiltrado inflamatorio compuesto por células de citoplasma amplio, de aspecto histiocítico. No se observan granulomas ni células gigantes multinucleadas (anergia cutánea). (40x).

Figura 4. **A.** Gran cantidad de estructuras ovaladas, de 2 a 4 µm de diámetro, de tamaño uniforme, con un cinetoplasto periférico, localizadas en el citoplasma de los histiocitos. (100x) **B.** Detalle con mayor aumento demostrando las características de los amastigotes de *Leishmania*.

Luego de completar el tratamiento con estibogluconato sódico, la evolución fue favorable y la lesión mejoró entre las dos y cuatro semanas, hasta su cicatrización completa (Figura 1B y 1C). Tres meses después, los valores de CD4 se elevaron hasta 843 células/ml y la carga viral disminuyó a < 40 copias/ml. Actualmente se encuentra asintomático, con TARGA, sin presentar recaída de la lesión ni lesiones similares.

Discusión

Se presenta el caso de un paciente con el antecedente de leishmaniasis cutánea 20 años atrás adquirido en Madre de Dios, Amazonía del Perú. La distribución de leishmaniasis en Perú es más frecuente en regiones de valles interandinos y selva central. Las regiones más frecuentes son Cusco (31,8%), Loreto (19%) y Madre de Dios (14,2%)^{5,24}.

La forma de presentación de leishmaniasis mucocutánea representa sólo 5,4% del total de casos⁵. La forma mucocutánea suele relacionarse con estados de inmunosupresión (neoplasias, enfermedades crónicas) e infecciones virales como el VIH^{6,7,17}. Nuestro paciente presentaba una infección por VIH ocho años antes de la presentación clínica, sin embargo, sus niveles de CD4 se mantuvieron constantes durante todo ese período, sin presentar criterios de síndrome de reconstitución inmune²⁵. Además, el cuadro sintomatológico era leve por lo que en ese momento no ameritó terapia antirretroviral.

Las manifestaciones clínicas de la leishmaniasis y su evolución a diferentes formas están determinadas por el balance entre el parásito y la inmunidad del hospedero^{8,11-14}. Una revisión retrospectiva de 15 pacientes con leishmaniasis tegumentaria y SIDA en Brasil, encontró signos atípicos como pápulas, placas, nódulos y úlceras, algunas ubicadas en genitales²⁶. Nuestro caso presentó signos típicos precoces de leishmaniasis mucocutánea como congestión nasal y secreción acuosa^{8,27}. La aparición de epistaxis, secreción mucopurulenta y la presencia de una tumoración en fosa nasal derecha, se corresponden con la evolución clínica de la enfermedad, con una discreta secreción nasal inicial, similar a una rinitis, e inflamación posterior de la mucosa que se torna eritematosa, edematosa y dolorosa, que puede impresionar como tumefacción local^{4,28}.

Dentro de los diagnósticos diferenciales están la rinitis crónica y la poliposis nasal. Por esto, es importante la búsqueda de antecedentes, ya que suele confundirse este tipo de cuadros con leishmaniasis^{29,30}. Además se describen manifestaciones cutáneas difusas asociadas a VIH^{20,21}.

Cerca de 90% de los cuadros de leishmaniasis mucocutánea tienen una cicatriz cutánea debido a un episodio anterior de leishmaniasis cutánea²⁷. Lesiones desarrolladas en lugares distantes de la lesión primaria curada después

de abandonado el área endémica representan evidencia indiscutible de latencia, diseminación hematogena y reactivación⁶, lo que ocurrió en nuestro paciente. El estadio quiescente o latente puede derivar en una reactivación de la enfermedad incluso luego de 20 ó 30 años después de la presentación inicial⁸. El único caso reportado anteriormente en Perú presentaba un cuadro sintomático similar y con antecedente de transmisión en la selva²³, sin embargo, el tiempo de latencia en nuestro paciente fue de 20 años.

Según un estudio sobre leishmaniasis cutánea americana, la recurrencia está influenciada por la especie de *Leishmania*, el tratamiento recibido previamente y el estado inmunológico del paciente⁶. En los pacientes no tratados, cerca de 15% progresarán a la forma mucocutánea³⁰. Por otro lado, un estudio en Sudamérica concluyó que dosis menores a 20 mg/kg/día de estibogluconato o menos de 28 días de tratamiento es un tratamiento subóptimo de leishmaniasis mucocutánea³¹. El paciente no terminó su primer tratamiento, lo que probablemente elevó el riesgo de reactivación, entendiendo a la leishmaniasis mucocutánea como tal.

Nuestro caso recibió tratamiento con estibogluconato 20 mg/kg/día por 30 días, considerada la terapia de elección como antimonio pentavalente³². En Brasil se utiliza el meglumine, y en Perú y Panamá los estudios existentes se realizaron con estibogluconato³³. Una revisión Cochrane para Latinoamérica evaluó la eficacia según el tipo de agente específico³⁴. Asimismo, un tratamiento completo con 20 mg/kg/día durante 20 días o más con estibogluconato, hacen muy poco probable la posibilidad de reactivación⁶. Actualmente el paciente se encuentra estable, sin regresión de la lesión, con terapia antirretroviral y sin otras molestias asociadas.

Una de las limitaciones de nuestro caso fue la falta de estudio microbiológico de la cepa respectiva, sin embargo, según el área de infección primaria podría sospecharse de los tipos de *Leishmania* (*Vannia*) *brasiliensis*⁵. Si bien la coinfección de leishmaniasis mucocutánea y VIH no es frecuente, es importante considerar este diagnóstico en pacientes con VIH y tumoraciones de la fosa nasal, en especial de aquellos que provengan de zonas endémicas y tengan el antecedente de la forma cutánea. Asimismo, el desarrollo florido de la leishmaniasis mucocutánea no se desarrolla en todos los pacientes con la coinfección. En nuestro paciente probablemente debido a la estabilidad inmunológica en que se encontraba y el TARGA que redujo su carga viral.

Resumen

La leishmaniasis es una enfermedad metaxénica andino-tropical, considerada endémica en Perú. Su forma mucocutánea es poco frecuente. Puede presentarse en

coinfección con los virus HTLV-1 y VIH. Se describe un caso de leishmaniasis mucocutánea en un paciente infectado con VIH, con antecedente de leishmaniasis cutánea con tratamiento incompleto 20 años atrás. Es tratado con estibogluconato sódico por 30 días, con adecuada respuesta y regresión de la lesión a las cuatro semanas. La

coinfección de leishmaniasis mucocutánea y VIH no es frecuente. Las manifestaciones de leishmaniasis pueden no presentarse de forma típica en pacientes con VIH. Se debe considerar la procedencia de la zona endémica y/o el antecedente de haber presentado la forma cutánea previamente.

Referencias bibliográficas

- 1.- Nakkash-Chmaisse H, Makki R, Nahhas G, Knio K, Nuwayri-Salti N. Detection of *Leishmania* parasites in the blood of patients with isolated cutaneous leishmaniasis. *Int J Infect Dis* 2011; 15: e491-4.
- 2.- WHO. Leishmaniasis. WHO Updated January 2014. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>. (Consultado: junio 2014).
- 3.- Sánchez-Saldaña L, Sáenz-Anduaga E, Pancorbo-Mendoza J, Zagarra-Del-Carpio R, Garcés-Velasco N, Regis-Roggero A. Leishmaniasis. *Dermatol Peru* 2004; 14: 82-98.
- 4.- WHO. Leishmaniasis: Number of cases of cutaneous leishmaniasis reported Data by country. 2014 Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.NTDLEISHCNUM?lang=en>. (Consultado: junio 2014).
- 5.- MINSA-DGE. Análisis de la situación de salud en el Perú. Lima: MINSA; 2010. Disponible en: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.NTDLEISHCNUM?lang=en>. (Consultado: junio 2014).
- 6.- Weigle K, Saravia NG. Natural history, clinical evolution and the host-parasite interaction in the New World cutaneous leishmaniasis. *Clin Dermatol* 1996; 14: 433-50.
- 7.- WHO. Leishmaniasis: worldwide epidemiological and drug access update. WHO 2014. Disponible en: http://www.who.int/leishmaniasis/resources/Leishmaniasis_worldwide_epidemiological_and_drug_access_update.pdf (Consultado: junio 2014).
- 8.- Goto H, Lindoso J A. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 419-33.
- 9.- de Paulo L F, Rocha G F, Luisi C M Jr, Rosa R R, Durigetto A F Jr. Mucocutaneous leishmaniasis: mucosal manifestations in an endemic country. *Int J Infect Dis* 2013; 17: e1088-9.
- 10.- McGwire B S, Satoskar A R. Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment. *QJM* 2014; 107: 7-14.
- 11.- Soong L, Chang CH, Sun J, Longley B J Jr, Ruddle N H, Flavell R A, et al. Role of CD4+ T cells in pathogenesis associated with *Leishmania amazonensis* infection. *J Immunol* 1997; 158: 5374-83.
- 12.- 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: 334-59.
- 13.- Ives A, Ronet C, Prevel F, Ruzzante G, Fuertes-Marraco S, Schutz F, et al. *Leishmania* RNA virus controls the severity of mucocutaneous leishmaniasis. *Science* 2011; 331: 775-8.
- 14.- Ronet C, Beverley S M, Fasel N. Mucocutaneous leishmaniasis in the New World: the ultimate subversion. *Virulence* 2011; 2: 547-52.
- 15.- Tarqui K. Infección por virus linfotrópico de células T humanas I/II y su asociación con enfermedades parasitarias (estrangiloidosis, leishmaniosis y tripanosomiosis). *Rev Peru Epidemiol* 2010; 14: 224-8.
- 16.- Wood R. Clinical Features and Management of HIV/AIDS. Farrar J, Hotez P, Junghanss T, editors. *Manson's Tropical Diseases*. 23rd ed. Saunders; 2014. pp: 79-96.
- 17.- Kopterides P, Mourtzoukou E G, Skopelitis E, Tsavaris N, Falagas M E. Aspects of the association between leishmaniasis and malignant disorders. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007; 101: 1181-9.
- 18.- Amato V S, Nicodemo A C, Amato J G, Boulous M, Neto V A. Mucocutaneous leishmaniasis associated with HIV infection treated successfully with liposomal amphotericin B (AmBisome). *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 341-2.
- 19.- Padovese V, Terranova M, Toma L, Barnabas G A, Morrone A. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Tigray, northern Ethiopia: clinical aspects and therapeutic concerns. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009; 103: 707-11.
- 20.- Ronet C, Beverley S M, Fasel N. Un virus, hôte indésirable de *L. guyanensis*, détermine la gravité de la forme mucocutanée de la leishmaniose. *Med Sci (Paris)* 2011; 27: 924-6.
- 21.- Madeddu G, Fiori M L, Ena P, Riu F, Lovigu C, Nunnari G, et al. Mucocutaneous leishmaniasis as presentation of HIV infection in Sardinia, insular Italy. *Parasitol Int* 2014; 63: 35-6.
- 22.- Torrico F, Parrado R, Castro R, Marquez C J, Torrico M C, Solano M, et al. Co-infection of *Leishmania (Viannia) braziliensis* and HIV: report of a case of mucosal leishmaniasis in Cochabamba, Bolivia. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81: 555-8.
- 23.- Echevarría J, Campos P, Chang J, Cuéllar L, Gotuzzo E, Paz L, et al. Mucocutaneous leishmaniasis and AIDS: case report. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 186.
- 24.- Rodríguez-Morales A, Pascual-González Y, Benítez J, López-Zambrano M, Harter-Griep R, Vilca-Yengle L, et al. Asociación entre la incidencia de leishmaniosis cutánea y el índice de desarrollo humano y sus componentes en cuatro estados endémicos de Venezuela. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2010; 27: 22-30.
- 25.- Lawn S D. Immune reconstitution disease associated with parasitic infections following initiation of antiretroviral therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 482-8.
- 26.- Lindoso J A, Barbosa R N, Posada-Vergara M, Duarte M I, Oyafuso L K, Amato V S, et al. Unusual manifestations of tegumentary leishmaniasis in AIDS patients from the New World. *Br J Dermatol* 2009; 160: 311-8.
- 27.- David C V, Craft N. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Dermatol Ther* 2009; 22: 491-502.
- 28.- Pitarch G, Pitarch A. Úlcera nasal. *Piel* 2007; 22: 293-5.
- 29.- Boaventura V S, de Oliveira J G, Costa J M, Novais F O, de Oliveira C I, Barral-Netto M, et al. The value of the otorhinolaryngologic exam in correct mucocutaneous leishmaniasis diagnosis. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81: 384-6.

- 30.- González M, Benito F, García L, Iglesias A. Leishmaniasis mucocutánea: una enfermedad importada con repercusión en ORL. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2009; 60: 298-300.
- 31.- Herwaldt B L, Berman J D. Recommendations for treating leishmaniasis with sodium stibogluconate (Pentostam) and review of pertinent clinical studies. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46: 296-306.
- 32.- Tiuman T S, Santos A O, Ueda-Nakamura T, Dias Filho B P, Nakamura C V. Recent advances in leishmaniasis treatment. *Int J Infect Dis* 2011; 15: e525-32.
- 33.- Di Lella F, Vincenti V, Zennaro D, Afeltra A, Baldi A, Giordano D, et al. Mucocutaneous leishmaniasis: report of a case with massive involvement of nasal, pharyngeal and laryngeal mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35: 870-2.
- 34.- González U, Pinart M, Rengifo-Pardo M, Macaya A, Alvar J, Tweed J A. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD004834.