

REPORTE DE CASO

Leishmaniasis Cutánea Difusa por *Leishmania (Viannia) brasiliensis*. A propósito de un caso

Diffuse Cutaneous Leishmaniasis by *Leishmania (Viannia) brasiliensis*. About a case

Aldama, Arnaldo^{1,2}; García, Jesús Manuel²; Aldama, Juan Guillermo³; Pereira, José⁴

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Dermatología. San Lorenzo, Paraguay.

²Hospital Nacional, Servicio de Dermatología. Itaugua, Paraguay.

³Hospital Nacional, Departamento de Medicina Interna. Itaugua, Paraguay.

⁴Centro de Especialidades Dermatológicas. San Lorenzo, Paraguay.

RESUMEN

La leishmaniasis cutánea o mucocutánea presenta variedad de formas clínicas, siendo la más frecuente la úlcera moldurada.

Una forma poco frecuente es la llamada leishmaniasis cutánea difusa caracterizada por presentar pápulas, tubérculos, nódulos, placas e infiltración. Inicialmente localizadas, pero con tendencia a la progresión, pudiendo llegar a ser diseminadas. Es una forma aún no comunicada en Paraguay.

Presentamos el caso de una mujer adulta mayor, con placas y nódulos en ambos miembros inferiores, y cuyo frotis y anatomía patológica confirmaron el diagnóstico de leishmaniasis. Clínicamente clasificada como leishmaniasis cutánea difusa, la PCR y HRM demostraron ser producida por *Leishmania (Viannia) brasiliensis*.

Palabras Clave: Leishmaniasis cutánea difusa, leishmaniasis cutánea difusa por *Leishmania (Viannia) brasiliensis*, leishmaniasis cutánea difusa en Paraguay.

Autor correspondiente: Prof. Dr. Arnaldo Aldama Caballero. Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Cátedra de Dermatología. San Lorenzo, Paraguay. E-mail: arnaldo_aldama@hotmail.com

Fecha de recepción el 16 de Abril del 2020; aceptado el 19 de Junio del 2020

ABSTRACT

Cutaneous or mucocutaneous leishmaniasis presents a variety of clinical forms, the most common being a molded ulcer.

A rare form is the so-called diffuse cutaneous leishmaniasis characterized by presenting papules, tubers, nodules, plaques and infiltration; initially located but with a tendency to progression, and may become widespread. It is a form not reported in Paraguay.

We present the case of an older adult woman, with plaques and nodules on both lower limbs, and whose smear and pathological anatomy confirmed the diagnosis of leishmaniasis. Clinically classified as diffuse cutaneous leishmaniasis, PCR and HRM were shown to be produced by *Leishmania (Viannia) brasiliensis*.

Keywords: Diffuse cutaneous leishmaniasis, diffuse cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) brasiliensis*, diffuse cutaneous leishmaniasis in Paraguay.

INTRODUCCION

La leishmaniasis cutánea o mucocutánea puede ser ocasionada por varias especies de leishmania, que en muchos casos presenta distribución geográfica específica; determinando aspectos clínicos, evolución y respuesta al tratamiento variables. Las lesiones van de la clásica úlcera moldurada hasta lesiones atípicas como las lesiones verrucosas, psoriasiformes o queloidianas. El compromiso puede ser solo cutáneo o también de mucosas. Hay formas poco frecuentes, como el recidivante cutis, diseminada y la difusa (LD). Además del agente es fundamental el estado inmunológico del huésped para explicar estas características (1-3).

La LD o anérgica se caracteriza por presentar

pápulas, tubérculos, nódulos, placas e infiltración; inicialmente localizadas, pero con tendencia a la progresión, pudiendo llegar a ser diseminadas. Tiene poca tendencia a la ulceración y el compromiso mucoso es tardío y sin destrucción de estructuras. Se observa en pacientes con profunda alteración de la inmunidad celular, que se demuestra con la intradermoreacción de Montenegro negativa. La histopatología muestra gran cantidad de amastigotes en los macrófagos, generalmente sin constituir granulomas (4-8).

La LD inicialmente fue descrita en el Brasil en el año 1945 (5) y posteriormente en Venezuela (6) y Etiopía (7); y sus características se presenta en la Tabla 1 (6,8).

1. Lesiones nodulares numerosas, usualmente sin ulceración, que pueden afectar cualquier parte del tegumento, con excepción del cuero cabelludo.
2. Discreta infiltración y exulceración de la parte anterior de la mucosa nasal, sin perforación del tabique, pero con compromiso laringo-faríngeo tardío.
3. Enorme número de amastigotes en los macrófagos vacuolados que forman los nódulos.
4. Reacción de Montenegro negativa.
5. Resistencia a todo tratamiento cuando las lesiones son generalizadas.
6. Ausencia de compromiso visceral y buen estado general a pesar de la profusión de lesiones cutáneas.
7. Ser producida por leishmanias del complejo mexicano en América como *L. (L.) mexicana*, *L. (L.) pifanoi* y *L. (L.) amazonensis* y en África por *L. (L.) aethiopica*.
8. Diseminación a partir de la lesión inicial por vía linfática o hematogena, que se presenta de inmediato o luego de períodos variables entre tres meses y once años, con un promedio de tres años

Tabla 1. Principales características de la leishmaniasis difusa (4).

El principal diagnóstico diferencial es la lepra lepromatosa, por lo que algunos lo denominan leishmaniasis leproide o anérgica hansenoide (4,5-7).

En el Paraguay la leishmaniasis cutánea o mucocutánea, llamada también tegumentaria americana, es de importante incidencia. Entre los años 1975 y 1996 se reportan 6.438 casos de leishmaniasis tegumentaria, casi todos con la clásica úlcera moldurada, con un porcentaje importante de afectación mucosa y no se menciona ningún caso de LD (9). Existen publicaciones de la llamada forma diseminada de la leishmaniasis, que presenta características específicas que la diferencian de la LD (10,11). Por consiguiente, la LD es una forma aun no comunicada en el Paraguay.

Presentamos el caso de una mujer con lesiones en ambos miembros inferiores, en cuyo frotis y anatomía patológica se observaban leishmanias, clínicamente clasificada como LV. La PCR-HRM confirmó ser producidas por *L. (V.) brasiliensis*.

CASO CLINICO

Mujer, 70 años, ama de casa, procedente de zona rural del Departamento de Caaguazú.

Consulta en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional en el año 2017 por lesiones en ambos miembros inferiores de 11 meses de evolución. Refiere haberse iniciado como nódulos en la parte inferior de ambas piernas que fueron aumentando en número haciéndose confluentes y llegando a comprometer muslos. Niega sensación febril y afectación del estado general.

Como antecedentes refería hipertensa, y presenta demencia incipiente. Niega diabetes.

Al examen físico: En pierna derecha placa eritematosa, infiltrada, de superficie abollonada ligeramente descamativa, límites netos de aproximadamente 25 por 10 cm. El borde es irregular, sobre-elevado y más eritematoso. Lesiones satélites de 2 cm. aproximadamente en el borde superior y lateral externo (Figura 1). En la placa, ulceración de 2 por 1 cm en región supra-maleolar externa de fondo sucio, bordes costrosos (Figura 2). En pierna izquierda placa de similares características (Figura 3). En muslos lesiones nodulares cubiertas por piel de aspecto normal o eritematoso (Figura 4). El resto del examen cutáneo y mucoso sin particularidades. No presenta adenopatías o visceromegalias.



Figura 1. Placa eritematosa, infiltrada, de superficie abollonada. Lesiones satélites en el borde superior y lateral externo, en pierna derecha.



Figura 2. Ulceración de 2 por 1 cm en región supra-maleolar externa lado derecho, de fondo sucio, bordes costrosos en placa infiltrada lateral externo, en pierna derecha.



Figura 3. En pierna izquierda placa de similares características.



Figura 4. En muslos lesiones nodulares cubiertas por piel de aspecto normal o eritematoso.

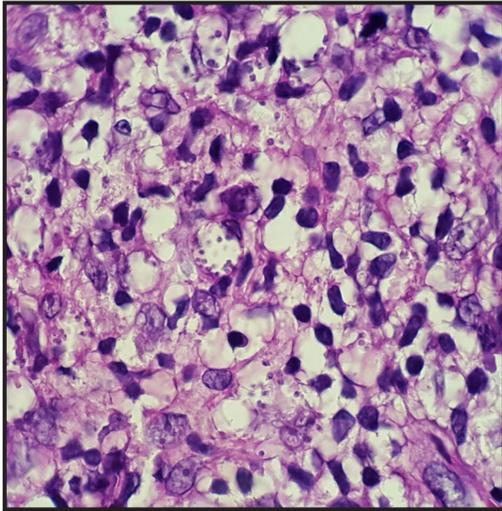


Figura 5. Estudio histopatológico con HE. En dermis reticular y parte de la hipodermis denso infiltrado inflamatorio crónico difuso constituido por linfocitos, plasmocitos y numerosos macrófagos de citoplasma amplio y claro con poca tendencia a constituir granulomas. Dentro y fuera de los macrófagos gran cantidad de amastigotes.

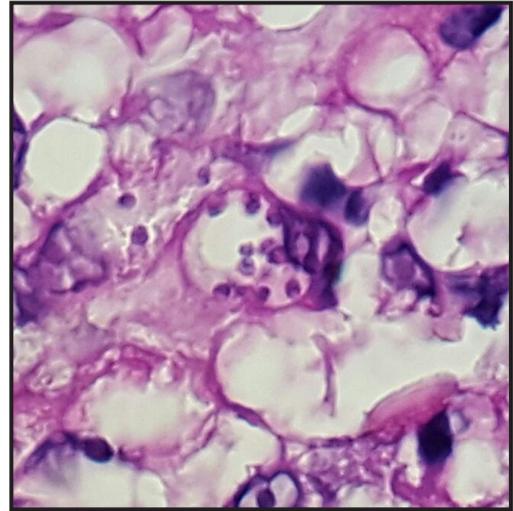


Figura 6. A mayor aumento de la Figura 5.

Con las hipótesis clínicas de lepra dimorfa reaccional, necrobiosis lipoidica, linfoma cutáneo se procede a estudios laboratoriales como hemograma, glicemia, hepatograma, perfil renal VDRL, HIV todos en rangos normales o no reactivas y biopsias múltiples para anatomía patológica, estudios microbiológicos y moleculares. La anatomía patológica informa epidermis con leve acantosis de crestas

interpapilares e hiperqueratosis ortoqueratósica. En dermis papilar y subpapilar escasos capilares sanguíneos dilatados y congestivos rodeados por ocasionales linfocitos. En dermis reticular y parte de la hipodermis denso infiltrado inflamatorio crónico difuso constituido por linfocitos, plasmocitos y numerosos macrófagos de citoplasma amplio y claro con poca tendencia a constituir granulomas. Dentro y fuera de los macrófagos gran cantidad de amastigotes (Figura 5 y 6) En el estudio parasitológico directo del frotis coloreado con Giemsa, amastigotes de *Leishmania* sp (Figura 7).

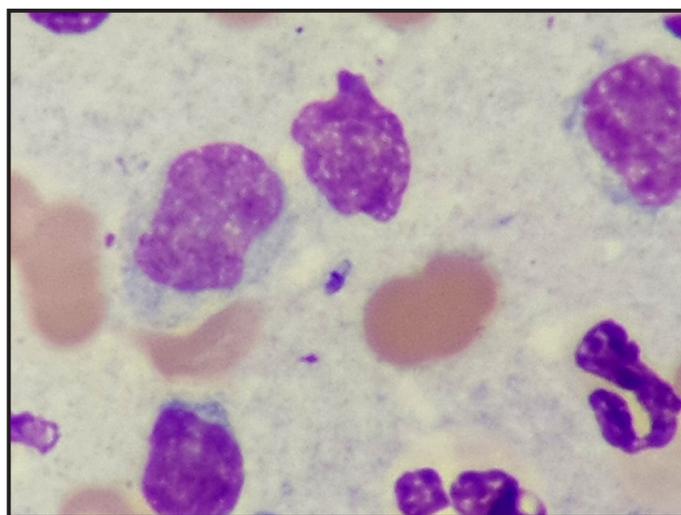


Figura 7. Estudio parasitológico directo del frotis coloreado con Giemsa. Se observa amastigotes de *Leishmania* sp

En la identificación de especie del parásito se empleó la técnica de PCR en tiempo real y High Resolution Melt analysis (HRM), donde se amplificó un fragmento del gen de proteína de choque térmico hsp70 de 144 pb (heat-shock protein70), utilizando los cebadores Fhsp70F2 5'-GGAGAACTACGCGTACTCGATGAAG-3' (12) y Rhsp70C5'-TCCTTCGACGCCTCCTGG-TTG- 3', Times New Roman cebadores Fhsp70F25'GGAGAACTGCGTACTGATGAAG-3' y Rhsp70C 5'-TCCTTCGACGCCTCCTGG-TTG-3' (13). En el análisis de la curva de la temperatura de melt se observó que la muestra estudiada fue compatible con *Leishmania (V.) braziliensis*. Para la confirmación de este hallazgo, se realizó la secuenciación del gen ribosomal ITS1 utilizando los cebadores descritos por El Tai (14), siguiendo las condiciones de ciclado reportados (15). La búsqueda en GenBank reveló que la muestra mostró una elevada concordancia con el gen ITS1 de *Leishmania (V.) braziliensis*.

Es tratada en otro Servicio, por ofrecer mayores facilidades a la paciente, con anfotericina B con mejoría inicial, pero con posterior reactivación del cuadro.

DISCUSION

El caso presentado cumplía con casi todos los criterios para ser clasificado como LD, con algunas observaciones: no pudimos realizar la prueba de Montenegro por carecer actualmente del reactivo en el país y el agente etiológico, no habitual en esta forma clínica.

Aunque inicialmente se atribuyó a cepas de *Leishmania (V.) braziliensis* (16), luego se determinó que la LD era producida por *L. (L.) mexicana*, *L. (L.) pifanoi* y *L. (L.) amazonensis* en América y *L. (L.) aethiopica* en Etiopía (8). Sin embargo, hay comunicaciones de casos de LD producida por otras especies como *L. panamensis* (17) y *L. infantum* (18).

Además de ser una forma clínica rara, el caso llama la atención por el agente etiológico demostrado por PCR: *Leishmania (V.) braziliensis*. Esta especie es responsable de casi todas las otras formas clínicas de leishmaniasis observadas en el Paraguay (1,3,9).

La LD se relaciona a estados de inmunodepresión específica al germen, pero también a los

producidos por drogas (19), cáncer o SIDA (20-22). Ninguna de estas estas concomitancias se demostró en este caso.

La paciente presentaba buen estado general, negaba fiebre, no se palpaban visceromegalias o adenomegalias y sus exámenes sanguíneos y hepáticos eran normales por lo que no había evidencias de compromiso sistémico. De hecho *L.(V.) braziliensis* no es agente viscerotrópico (1). En la revisión bibliográfica se encontró un caso de leishmaniasis cutánea difusa y visceral concomitantemente producido *L. (L.) mexicana* (21).

Un punto importante es diferenciar la LD de la leishmaniasis cutánea diseminada, forma en que aparecen múltiples lesiones en 2 o más áreas no contiguas del cuerpo, de rápida evolución, con lesiones papulosas, acneiformes, nodulares y frecuentemente ulceradas. Más del 25% tienen afección mucosa concomitante. El agente suele ser *L. (V.) braziliensis*. El paciente también suele presentar inmunodepresión, pero responde al tratamiento (10,11,22).

La lesión inicial de la LD producida por cualquiera de los agentes citados, suele ser un nódulo o placa con poca tendencia a la ulceración, luego por vía linfo-hemática en un tiempo variable, a veces de años, tiende a diseminarse, afectando miembros y rostro, determinando en el rostro un aspecto similar a la lepra lepromatosa, su principal diagnóstico diferencial. Otro diagnóstico diferencial son las micosis profundas (2,5).

En el caso presentado la afección, que tenía relativamente poco tiempo de evolución, solo comprometía ambos miembros inferiores, con tendencia a progresar y las lesiones eran similares a las producidas por los otros agentes. El aspecto de facies leonina, característica de la lepra lepromatosa muy frecuente en nuestro medio, también puede ser producido por esta variante de la leishmaniasis. En pacientes procedentes de zonas endémicas de leishmaniasis, ante lesiones poco típicas al momento de plantear las hipótesis diagnósticas pensar en esta posibilidad para solicitar los estudios pertinentes.

El diagnóstico se confirma con el estudio parasitológico directo y el histopatológico, que se facilitan por la riqueza de parásitos de estos casos (2).

La evolución sobre todo en los casos extensos, suele ser tórpida con frecuentes recaídas lo que fue observada en esta paciente. Lesiones iniciales, localizadas pueden responder mejor al tratamiento con glucantime o anfotericina B (5).

La importancia de la comunicación radica en los siguientes aspectos:

1. No existe publicación previa de esta rara forma clínica en el Paraguay.
2. En los países en que se describe esta forma clínica no se relaciona a la *L. (V.) braziliensis* como agente etiológico.

AGRADECIMIENTOS

A los Doctores; Gloria Mendoza, Luis Celias y Camila Montoya por los estudios histopatológicos.

No existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Aldama A. Dermatología Tropical. Asunción: Visualmente, 2010.
2. Cardoso de Brito A. Leishmaniose cutánea difusa. En: Nogueira M, Sá Gonçalves H, Talhari S, Garrido Neves R. Atlas de Dermatopatología Tropical. 2ª ed. Rio de Janeiro: Medsi 2001. p. 58-64.
3. Aldama A, Rivelli V, Gorostiaga G, Domínguez L, Mendoza G. Leishmaniasis cutánea recidivante. Excelente respuesta al estibogluconato. Act Terap Dermatol 2006; 29: 392-394.
4. Rodríguez G, Corredor A, Cáceres E, Cassiano G, Arroyo C, Palau M, Bochell J. Leishmaniasis difusa. Biomédica 1985; 5 (3,4): 1-11.
5. Silva F. Forma rarísima de leishmaniose tegumentar. Leishmaniose dermica nao ulcerada em nodulos o extensas placas infiltradas e hiperpigmentadas. An Bras Soc Derm Sifil 1945; 1: 96-103.
6. Convit J, et al. Leishmaniasis tegumentaria difusa. Nueva entidad clinicopatológica y parasitaria. Arch Venez Med Trop Parsitol Med. 1959; 3(1): 218.
7. Bryceson ADM. Diffuse Cutaneous Leishmaniasis in Ethiopia: 1. The clinical histological features of the disease. Trans. Roy Soc. Trop. Epidemiology and Public Health, Yale Med. Hyg. 1969; 63 (6): 70.
8. Convit J, Kerdel-Vegas F. Inoculación de leishmaniasis cutánea diseminada a animales de laboratorio, microscopía electrónica y estudios de anticuerpos fluorescentes. Arch Dermatol. 1965; 91 (5): 439-447. Doi: 10.1001/archderm.1965.01600110025007.
9. Canese A. Leishmaniasis Tegumentaria en el Paraguay: Evolución de 22 años (1975-1996). Rev

Parag Microb 1998; 18(1): 25-29.

10. Lambaré J, Benítez G, Samaniego S, Taboada A. Leishmaniasis Tegumentaria Americana de presentación inusual 2017. Revista virtual - Medicinauni.py 2017; 2 (2).
11. Rivelli V, Domínguez L, Gorostiaga G, Aldama A. Haga su diagnóstico. Leishmaniasis Cutánea Diseminada. An Bras Dermatol 2008;83(4):379-381.
12. Zampieri RA, Laranjeira-Silva MF, Muxel SM, Stocco de Lima AC, Shaw JJ, Floeter-Winter LM. High Resolution Melting Analysis Targeting hsp70 as a Fast and Efficient Method for the Discrimination of *Leishmania* Species. PLoS Negl Trop Dis. 2016; 10(2): e0004485.
13. Graça GC, Volpini AC, Romero GA, Oliveira Neto MP, Hueb M, Porrozzi R, et al. Development and validation of PCR-based assays for diagnosis of American cutaneous leishmaniasis and identification of the parasite species. Mem Inst Osw Cruz 2002; 107(5):664-74.
14. El Tai N, Osmar OF, El Fari M, Presber WH, Schönián G. Genetic heterogeneity of ribosomal internal transcribed spacer in clinical samples of *Leishmania donovani* spotted on filter paper as revealed by single-strand conformation polymorphisms and sequencing. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000; 94: 575-579.
15. Schönián G, Nascredin A, Dinse N, Shwynoch C, Schallig HDFH, Presber W, Jaffe CL. PCR diagnosis and characterization of *Leishmania* in local and imported clinical samples. Diagn Microbiol Infect Dis 2003; 47: 349-358.
16. Convit J, Kerdel-Vegas F. Inoculación de leishmaniasis cutánea diseminada a animales de laboratorio, microscopía electrónica y estudios de anticuerpos fluorescentes. Arch Dermatol . 1965; 91 (5): 439-447. Doi: 10.1001/archderm.1965.01600110025007.
17. Freitas C, Pascale J, Saldaña A, Diaz-Suarez R, Jimenez G, Sosa N. First Case of Diffuse Leishmaniasis Associated With *Leishmania panamensis*. Open Forum Infect Dis. 2018; 5(11): 281. Published online 2018 Nov 23. doi: 10.1093/ofid/ofy281.
18. Alcover M, Rocamora V, Guillen C, Berenquer D, Cuadrado M, Riera C, et al. Case Report: Diffuse cutaneous Leishmaniasis by *Leishmania infantum* in a Patient Undergoing Immunosuppressive Therapy Risk Status in a Endemic Mediterranean Area. Am J Trop Med Hyg 2018; 98(5):1313-1316.
19. Pérez C, Solías Y, Rodríguez G. Leishmaniasis cutánea difusa en un paciente con sida. Biomédica 2006;26(4) DOI: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v26i4.314>.
20. Khandelwal K, Bumb R, Mehta R, Kaushal H, Lezama C, Sabotra P, et al. Case Report: A Patient Presenting with Diffuse Cutaneous Leishmaniasis (DCL) as First Indicator of HIV Infections in Indian. Am J Trop Med Hyg 2011; 85 (1):64-656.
21. Blum S, Martínez A, Nuñez L, Martínez F, Villalobos

- G, Tomay P. Leishmaniasis cutánea difusa (LCD) y visceral (LV) concurrentes con cáncer. Presentación de un caso. *Gac Med Mex* 2017; 153:121-124.
22. Hashiguchi Y, Gomez E, Kato H, Martini L, Velez L, Uezato H. Diffuse and disseminated cutaneous leishmaniasis: clinical cases experienced in Ecuador and a brief review. *Tropical Medicine and Health* 2016; 44-52.