

Primer caso importado en Chile de leishmaniasis cutánea causada por *Leishmania infantum*

First imported case report in Chile of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania infantum*

Dan Hartmann¹, Viviana García², Ignacia Fuentes³, Fernanda García⁴ y Jaime Pérez-Wilson⁵

¹Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae, Santiago, Chile.

²Departamento de Dermatología, RedSalud Arauco, Santiago, Chile.

³Programa de formación de especialidad de Dermatología, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

⁴Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

⁵Departamento de Dermatología, Clínica Alemana de Santiago – Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Sin conflictos de intereses.

Sin financiamiento.

Recibido: 19 de marzo de 2024 / Aceptado: 13 de junio de 2024

Resumen

La leishmaniasis es una enfermedad causada por un protozoo flagelado del género *Leishmania*. Su presentación clínica y distribución mundial varían dependiendo de las especies de *Leishmania*. Existen tres formas clínicas clásicas: cutánea, mucocutánea y visceral, la forma más grave. En Chile no es una enfermedad endémica, por lo que se debe tener una alta sospecha clínica. El diagnóstico se puede confirmar por la detección de amastigotes en muestras clínicas, cultivo o técnicas moleculares. Existen múltiples opciones terapéuticas, tanto sistémicas como locales. Se presenta el caso de una mujer de 60 años con antecedentes de un viaje a España y que desarrolló una leishmaniasis cutánea por *Leishmania infantum*. Es el primer caso de esta especie reportado en Chile, tratado exitosamente con miltefosina.

Palabras clave: leishmaniasis, leishmaniasis cutánea; *Leishmania infantum*; enfermedades desatendidas; miltefosina.

Abstract

Leishmaniasis is a disease caused by a flagellated protozoan of the genus *Leishmania*. Its clinical presentation and global distribution vary depending on the *Leishmania* species. There are three classic clinical forms: cutaneous, mucocutaneous, and visceral, the most serious form. In Chile, it's not an endemic disease, so a high clinical suspicion must be had. The diagnosis can be confirmed by detection of amastigotes in clinical samples, culture and molecular techniques. There are multiple therapeutic options, both systemic and local. The case of a 60-year-old woman who traveled to Spain and developed cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania infantum*, being the first case reported in Chile, treated successfully with miltefosine.

Keywords: leishmaniasis; cutaneous leishmaniasis; *Leishmania infantum*; neglected diseases; miltefosine.

Introducción

La leishmaniasis corresponde a una de las enfermedades infecciosas desatendidas, como la clasifica la Organización Mundial de la Salud (OMS), y que puede evolucionar hacia la cronicidad, abarcando un espectro diverso de manifestaciones clínicas¹. Es causada por un protozoo flagelado del género *Leishmania*, perteneciente al orden

Kinetoplastide, de los cuales existen más de 20 especies diferentes. Estos protozoos son transmitidos por la picadura de un flebótomos hembra de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia*^{2,3}.

La leishmaniasis se considera endémica en 98 países y se calcula que se producen aproximadamente 700.000 a un millón de casos nuevos cada año, según la OMS². Existen variaciones geográficas en la distribución de las diferentes especies de *Leishmania*, clasificándose en

Correspondencia a:

Dan Hartmann

danhartmannsch@gmail.com

leishmaniasis del Viejo Mundo (distribuidas en Europa, Asia y África) y del Nuevo Mundo (principalmente de Centro y Sudamérica) (Tabla 1). Cabe destacar la especie *Leishmania infantum*, especie endémica en España, cuyo principal reservorio es el perro^{4,5}.

Los protozoos del género *Leishmania* son parásitos intracelulares que se encuentran, según su estadio de desarrollo, como amastigotes o promastigotes. Su patogenia se caracteriza porque el flebótomo hembra pica al mamífero reservorio, correspondiendo principalmente al perro en el caso de *L. infantum*. El vector se infecta con amastigotes que se transforman en el intestino medio en promastigotes, su forma replicativa. Luego de la inoculación de los promastigotes en la piel del ser humano, son internalizados por los fagocitos mononucleares del hospedero, transformándose nuevamente en amastigotes. El periodo de incubación de la leishmaniasis varía entre dos semanas a dos meses⁴.

La presentación clínica de esta parasitosis depende de la interacción entre la especie de *Leishmania* y la respuesta inmunitaria del hospedero, pudiendo manifestarse en: leishmaniasis cutánea (LC), leishmaniasis mucocutánea (LM), o leishmaniasis visceral (LV), esta última la forma más grave^{4,6}. Según la OMS se calcula que cada año se presentan entre 600.000 a un millón de casos de LC, y entre 50.000 a 90.000 casos de LV². Según la fuente, la presentación cutánea sin compromiso visceral de *L. infantum* es baja representando menos de 10% de los casos de LC en las áreas endémicas⁷, siendo más frecuente la afección en niños y pacientes inmunocomprometidos, causando compromiso visceral⁴.

En Chile la leishmaniasis no es endémica, no obstante, es importante considerarla dentro de posibles diagnósticos diferenciales, ya que como consecuencia de la migración y los viajeros que retornan de países endémicos, su incidencia ha aumentado considerablemente desde el año 2017. Previamente, se han reportado casos importados de leishmaniasis por *L. braziliensis*⁸.

Se presenta el primer caso autóctono de leishmaniasis cutánea por la especie *L. infantum* confirmado por el Instituto de Salud Pública (ISP), tratado con miltefosina oral.

Caso clínico

Mujer de 60 años, con antecedentes de hipertensión arterial e hipercolesterolemia, que consultó por un nódulo cutáneo blando, ovalado, no doloroso, pruriginoso, localizado en la región infraorbitaria izquierda, asociado a edema periférico de dos meses de evolución (Figura 1). La paciente relató haber realizado una limpieza de excrementos de palomas en su hogar, en la costa central de Chile, pocos días antes de la aparición de la lesión. Se realizó una biopsia de piel cuyo estudio histopatológico describió una dermatitis granulomatosa no necrosante, e informándose como diagnóstico presuntivo una histoplasmosis o leishmaniasis cutánea (Figuras 2 y 3). Inicialmente, por el contacto con fecas de aves se sospechó una histoplasmosis, por lo que se solicitó un antígeno urinario de histoplasmosis, el que resultó negativo. Reinterrogando a la paciente se consignó que había vivido en Palma de Mallorca, España, en los tres meses previos a la presentación del cuadro. Tomando en cuenta este antecedente, se le realizó una segunda biopsia que fue enviada al ISP para realizar una reacción de polimerasa



Figura 1. Leishmaniasis cutánea, presencia de un nódulo cutáneo blando ovalado no doloroso, eritematoso y con edema blando asociado en la región infraorbitaria izquierda.

Tabla 1. Clasificación de las especies de *Leishmania* spp.

| <i>Leishmania</i> del Viejo Mundo: | <i>Leishmania</i> del Nuevo Mundo: |
|------------------------------------|------------------------------------|
| • <i>L. major</i> | • <i>L. amazonensis</i> |
| • <i>L. infantum</i> | • <i>L. mexicana</i> |
| • <i>L. tropica</i> | • <i>L. braziliensis</i> |
| • <i>L. aethiopica</i> | • <i>L. guyanensis</i> |
| • <i>L. donovani</i> | • <i>L. panamensis</i> |
| | • <i>L. infantum chagasi</i> |

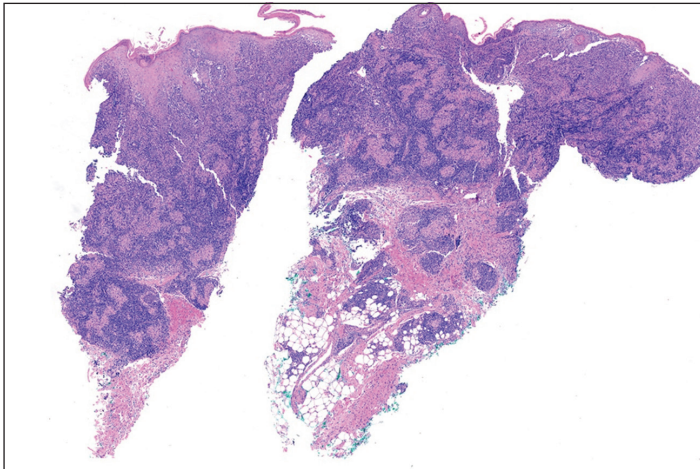


Figura 2. Corte histológico de piel: acantosis irregular e infiltrado granulomatoso dérmico conformado por linfocitos, histiocitos y células plasmáticas con numerosos granulomas epitelioides no necrosados.

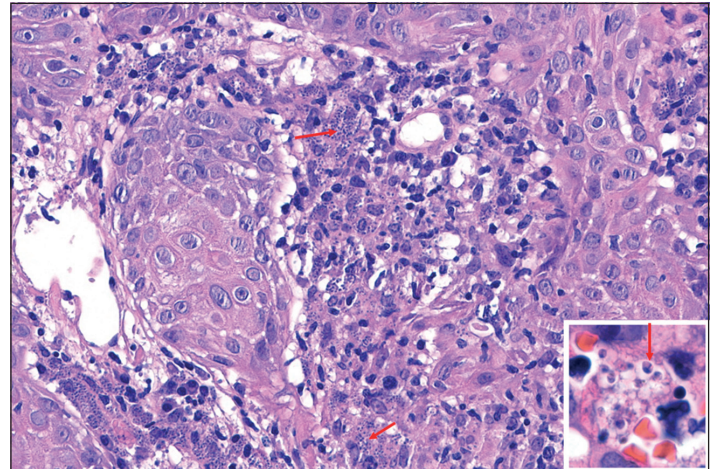


Figura 3. Corte histológico de leishmaniasis cutánea: presencia de numerosas estructuras intracelulares redondeadas u ovaladas delimitadas por membrana que presentan un núcleo pequeño (flechas rojas: microorganismos intracelulares). En algunas de estas se identifica una pequeña barra compatible con quinetooplasto. Las estructuras descritas no se tiñen con la tinción Grocott.

en cadena (PCR) del tejido y que resultó positiva para *Leishmania infantum*. Se realizaron pruebas analíticas de sangre, ecografía abdominal y radiografía de tórax, descartando la presencia de algún compromiso sistémico asociado. Con el diagnóstico confirmado de una LC por *L. infantum* se realizaron dos sesiones de terapia fotodinámica (TFD), sin mejoría clínica. Posteriormente, la paciente evolucionó con una celulitis periorbitaria, que fue manejada con antibacterianos parenterales con remisión completa de la sobreinfección a los cinco días.

Como la leishmaniasis en Chile es una enfermedad de notificación obligatoria y el tratamiento es orientado por el ISP y asesorado a su vez por la OPS, se indicó miltefosina, 50 mg vía oral, tres veces al día, por 28 días. La paciente evolucionó de forma favorable y con resolución completa de la lesión, sin presentar efectos adversos (Figura 4).

Discusión

La leishmaniasis presenta un variado polimorfismo clínico, lo que dificulta su diagnóstico dada la gran cantidad de diagnósticos diferenciales para tener en cuenta, especialmente en países no endémicos, como Chile. Por este motivo, es fundamental tener una alta sospecha clínica, para profundizar el estudio y realizar las pruebas complementarias que permitan la confirmación diagnóstica.

La LC es la forma clínica más prevalente en el mundo⁸. Se caracteriza por la presencia de una o múltiples úlceras indoloras en la piel, las cuales pueden hacerse crónicas o evolucionar a la curación espontánea en los meses posteriores a su aparición⁹. Las lesiones pueden diseminarse a través de los vasos linfáticos, ocasionando adenopatías y lesiones satélites de distribución esporotricóide¹⁰.



Figura 4. Leishmaniasis cutánea, un mes posterior a cumplir tratamiento con miltefosina. Se observa marcada involución del nódulo y edema, con leve presencia de eritema en la región infraorbitaria izquierda.

Existen múltiples métodos diagnósticos, entre ellos destacan: la microscopia convencional de frotis de piel, cultivo y PCR de tejido. La serología (ELISA o Western blot) tienen una sensibilidad limitada en la LC. El test cutáneo intradérmico o de Montenegro tiene una baja especificidad, por lo que está actualmente en desuso y no disponible en Chile. Es de gran importancia confirmar la especie de *Leishmania* que originó la infección, debido a su relevancia en el tratamiento y pronóstico. A la histología se pueden observar características inespecíficas tales como ulceración, hiperplasia pseudoepiteliomatosa e infiltrado inflamatorio mixto, y otras específicas, como la presencia de amastigotes en el interior de macrófagos intradérmicos (50 a 70% de las biopsias)¹¹; en nuestro caso clínico la detección de estos parásitos orientó a realizar una nueva biopsia con PCR, lo que permitió la confirmación diagnóstica.

La PCR es actualmente la técnica con mayor sensibilidad (98-100%) y especificidad (100%)^{4,12} y además, permite identificar la especie de *Leishmania* mediante secuenciación genética¹³. El diagnóstico de este caso fue realizado mediante una PCR de una muestra de tejido vivo, realizada en el ISP, que confirmó la especie *L. infantum*.

Entre los principales diagnósticos diferenciales es fundamental considerar otras dermatosis infecciosas, como histoplasmosis, ectima, esporotricosis, tuberculosis cutánea, miasis foruncular, micosis subcutáneas, sífilis terciaria o lepra lepromatosa, lesiones malignas como (carcinoma espinocelular, carcinoma basocelular o linfoma), y finalmente otras dermatosis como la reacción persistente a picaduras de artrópodos, sarcoidosis, granulomatosis con poliangeitis o pioderma gangrenoso^{6,11}.

El manejo de esta patología corresponde a un reto terapéutico, en el cual se deben evaluar múltiples factores tales como la ubicación geográfica en donde se adquirió la infección, el tipo de manifestación clínica, la especie de *Leishmania*, factores propios del hospedero y la disponibilidad de fármacos.

Las LC deben ser clasificadas en simples o complejas;

las LC simples son aquellas sin compromiso mucoso, presentan lesión única o menos de cinco lesiones, están localizadas en zonas sin riesgo de compromiso estético que pueden evolucionar con una curación espontánea. Las LC complejas son aquellas causadas por especies de alto riesgo de compromiso mucoso (*L. braziliensis*), afección de la mucosa, nódulos subcutáneos, adenopatías regionales, cinco o más lesiones, hospedero con inmunosupresión, localización en zonas especiales (rostro, pabellón auricular, dedos de manos o pies, articulaciones o genitales), y casos de leishmaniasis difusa, diseminada o recidivante⁴.

Dentro de las opciones terapéuticas en base al tipo de LC se pueden dividir en dos grandes grupos (Tabla 2). La terapia localizada o incluso la conducta expectante son alternativas para el manejo de la LC simple debido a su posibilidad de resolución espontánea al cabo de semanas o meses, mientras que la terapia sistémica está indicada en todos los casos de LC compleja.

No obstante, considerando que en Chile hasta el año 2019 solo se habían confirmado 13 casos de *Leishmania*, todas de carácter alóctono¹⁴, no existe la experiencia ni programas necesarios para realizar una vigilancia activa y, por ende, la conducta expectante no es recomendable en nuestro país.

Dentro de las alternativas de manejo local encontramos: antimoniales pentavalentes intralesionales, paromomicina tópica, imiquimod, crioterapia y TFD^{4,9,15}. Las opciones farmacológicas para realizar tratamiento sistémico son: anfotericina B liposomal, antimoniales pentavalentes sistémicos, azoles, pentamidina y miltefosina. La terapia sistémica también está indicada en casos de leishmaniasis recidivante, difusa o diseminada. Anfotericina B liposomal es uno de los tratamientos más utilizados, con altas tasas de respuesta hasta 85%, aunque asociado a una nefrotoxicidad frecuente, potencialmente irreversible⁸.

Miltefosina corresponde a una alquilfosfolina desarrollada originalmente como agente antitumoral y que posteriormente evidenció su actividad contra *Leishmania*, siendo aprobada en el año 2014 por la Food

Tabla 2. Principales opciones terapéuticas para la leishmaniasis cutánea

| Terapias localizadas | Terapias sistémicas |
|---|---|
| • Crioterapia. | • Terapia fotodinámica. |
| • Termoterapia. | • Antimoniales pentavalentes parenterales (estibogluconato de sodio, antimonio de meglumina). |
| • Imiquimod | • Azoles (fluconazol, itraconazol). |
| • Paromomicina tópica. | • Pentamidina. |
| • Antimoniales pentavalentes intralesionales. | • Anfotericina B (desoxicolato, liposomal). |
| • Terapia fotodinámica. | • Miltefosina. |

and Drugs Administration (FDA) para el tratamiento de la LC, LM y LV en pacientes ≥ 12 años (≥ 30 kg)¹⁶. El uso de miltefosina en LV y LC han logrado tasas de curación superiores a 91% con una dosis recomendada de 2,5 mg/kg/día, durante 28 días continuos¹⁷. Los principales efectos adversos corresponden a náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, elevación de transaminasas, elevación de creatinina, teratogenia, degeneración retiniana reversible, leucocitosis y trombocitosis¹⁷. Nuestra paciente no presentó efectos adversos, y tuvo una completa resolución a los 28 días posterior al inicio del tratamiento. Este medicamento no se encuentra disponible en Chile, por lo que, a través de la gestión del ISP y OPS se importó

desde Bolivia, demostrando ser una alternativa eficaz y bien tolerada.

Conclusión

El interés de comunicar este caso radica en que la LC es una enfermedad muy infrecuente en nuestro país, siendo el primero confirmado en Chile por la especie *Leishmania infantum*. El apoyo en el manejo recibido por entidades públicas nacionales e internacionales, como el ISP y la OPS, fue crucial. Miltefosina demostró ser eficaz y segura en el tratamiento de la LC de nuestra paciente.

Referencias bibliográficas

- 1.- Marti-Marti I, Alsina M, Giavedoni P, Fuertes I. Leishmaniasis cutánea facial tratada con imiquimod al 3,75%. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2021; 39: 108-9. doi: 10.1016/j.eimc.2020.04.005
- 2.- Organización Mundial de la Salud (OMS). Leishmaniasis. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/leishmaniasis>. Fecha de acceso: 28 de mayo de 2024.
- 3.- Kaushal R S, Naik N, Prajapati M, Rane S, Raulji H, Afu N F, et al. *Leishmania* species: A narrative review on surface proteins with structural aspects involved in host-pathogen interaction. *Chem Biol Drug Des* 2023; 102: 332-56. doi: 10.1111/cbdd.14227
- 4.- Abadias-Granado I, Diago A, Cerro P A, Palma-Ruiz A M, Gilaberte Y. Leishmaniasis cutánea y mucocutánea. *Actas Dermosifiliogr* 2021; 112: 601-18. doi: 10.1016/j.ad.2021.02.008
- 5.- Mathison B A, Bradley B T. Review of the clinical presentation, pathology, diagnosis, and treatment of leishmaniasis. *Lab Med* 2023; 54: 363-71. doi:10.1093/labmed/lmac134
- 6.- Aryanian Z, Balighi K, Mohaghegh F, Etesami I, Razavi Z, Hatami P. Two cases of neglected leishmaniasis with marked facial disfigurement: A diagnostic conundrum. *Clin Case Rep* 2023; 11: e8268. <https://doi.org/10.1002/ccr3.8268>
- 7.- Antinori, S., Schifanella, L. & Corbellino, M. Leishmaniasis: new insights from an old and neglected disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012; 31: 109-18. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1276-0>
- 8.- Navarrete-Dechent C, Cevallos C, Jercic MI, Saldias-Fuentes C, González S, Labarca J. Leishmaniasis cutánea causada por *Leishmania braziliensis* y uso de anfotericina B liposomal. Comunicación de un caso clínico importado. *Rev Chil Infectol* 2018;35: 612-6. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000500612>.
- 9.- Vital-Fujii D G, Baptista M S. Progress in the photodynamic therapy treatment of Leishmaniasis. *Braz J Med Biol Res* 2021; 54: e11570. doi:10.1590/1414-431X2021e11570
- 10.- Veloso de Carvalho L M, Fernandes-Pimentel M I, Conceição-Silva F, Vasconcellos É C F E, Valete-Rosalino C M, Rosandiski Lyra M, et al. Sporotrichoid leishmaniasis: a cross-sectional clinical, epidemiological and laboratory study in Rio de Janeiro State, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2017; 59: e33. doi:10.1590/S1678-9946201759033
- 11.- Handler M Z, Patel P A, Kapila R, Al-Qubati Y, Schwartz R A. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73: 911-26; 927-8. doi: 10.1016/j.jaad.2014.09.014
- 12.- Chena L, Nara E, Canese A, Oddone R, Russomando G. Aplicación de la PCR para la detección de género y complejos de *Leishmania* en diferentes tipos de muestras biológicas. *Mem Inst Investig Cienc Salud* 2013; 11: 45-51.
- 13.- Reithinger R, Dujardin J-C. Molecular diagnosis of leishmaniasis: current status and future applications. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 21-5. doi:10.1128/JCM.02029-06
- 14.- Instituto de Salud Pública de Chile. Resultados de casos confirmados por laboratorio de leishmaniasis Chile, 2012-2029. *Boletín Vigilancia de Laboratorio* 2020; 10 (6): 1-12.
- 15.- Enk C D, Nasereddin A, Alper R, Dan-Goor M, Jaffe C L, Wulf H C. Cutaneous leishmaniasis responds to daylight-activated photodynamic therapy: proof of concept for a novel self-administered therapeutic modality. *Br J Dermatol* 2015; 172: 1364-70. doi: 10.1111/bjd.13490
- 16.- Barba P J, Morgado-Carrasco D, Quera A. Tratamiento de leishmaniasis cutánea infantil con miltefosina. *Actas Dermosifiliogr* 2022; 113: 827-31. doi: 10.1016/j.ad.2020.11.033
- 17.- Soto J, Soto P. Miltefosina oral para el tratamiento de la leishmaniasis. *Rev Biomed* 2006; 26: 207-17. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v26i1.1514>