

# Leishmaniasis cutánea causada por *Leishmania braziliensis* y uso de anfotericina B liposomal. Comunicación de un caso clínico importado

Cristián Navarrete-Dechent¹, Carolina Cevallos¹, María Isabel Jercic², Cristóbal Saldias-Fuentes¹, Sergio González³ y Jaime Labarca⁴

### Liposomal amphotericin B treatment of cutaneous leishmaniasis caused by L. braziliensis: an imported case report

Leishmaniasis is an infection caused by protozoa of the genus *Leishmania* sp. and transmitted by sandfly vectors. Cutaneous leishmaniasis (CL) is the most frequent form of presentation. Clinically, chronic and painless ulcers are observed, which usually occur at the site of the sandfly bite. The diagnosis and treatment of this disease is specially challenging in non-endemic countries such as Chile, requiring the use of diverse laboratory techniques as well as the support of expert physicians. Herein we report an imported case of a healthy 42-year-old male with CL caused by *L. braziliensis* with successful response to liposomal amphotericin B.

*Keywords:* Leishmaniasis; treatment; amphotericin B; protozoa; Chile. *Palabras clave:* Leishmaniasis; tratamiento; anfotericina B; protozoo; Chile.

Departamento de Dermatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>2</sup>Instituto de Salud Pública de Chile. Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia, Sección de Parasitología, Santiago, Chile. 3Departamento de Anatomía Patológica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>4</sup>Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad

Recibido: 22 de diciembre de 2017 Aceptado: 14 de agosto de 2018

Católica de Chile, Santiago, Chile.

Correspondencia a:
Jaime Labarca
ilabarca@med.puc.cl

612

#### Introducción

a leishmaniasis incluye a un conjunto de enfermedades causadas por protozoos del género *Leishmania*, transmitida por vectores que corresponden a las formas femeninas de la mosca de la arena (*Phlebotomus* y *Lutzomyia*)<sup>1</sup>. Esta enfermedad es endémica en más de 98 países y se estima que 350 millones de personas están en riesgo de contraerla, causando alrededor de 70.000 muertes por año<sup>2</sup>. Existen más de 20 especies patogénicas en seres humanos.

Los parásitos de *Leishmania* son divididos en las especies del Viejo Mundo: *L. major, L. infantum,* y *L.tropica* (prevalentes en el Mediterráneo, Medio Oriente, África e India) y las especies del Nuevo Mundo como *L. amazonensis, L. mexicana, L.(Viannia) braziliensis,* y *L.(Viannia) guyanensis* (endémicas en Centro y Sudamérica)<sup>3</sup>.

Aunque la infección por *Leishmania* spp. puede ser subclínica, los tres síndromes clínicos principales son la leishmaniasis cutánea (LC), leishmaniasis mucosa (LM) y leishmaniasis visceral (LV); ésta última corresponde a una infección diseminada con riesgo vital. La LC es la forma clínica más prevalente en el mundo. Clínicamente, se observan úlceras crónicas e indoloras en el sitio de la picadura del mosquito.

Chile es un país donde la leishmaniasis no es endémica. Sin embargo, cada vez estamos más expuestos a ver pacientes viajeros que retornan, así como migrantes

provenientes de zonas endémicas. Por ello es importante conocer esta entidad y las limitaciones que enfrentamos tanto en su diagnóstico, como en su tratamiento. Presentamos el caso clínico de LC por *L. brazilensis* tratado con anfotericina B liposomal con buena respuesta.

#### Caso clínico

Varón de 42 años, sin antecedentes mórbidos conocidos que consultó al policlínico de Dermatología por lesiones cutáneas en la pierna izquierda de tres meses de evolución. Refirió un viaje a Perú tres meses previos al inicio del cuadro, con estadía en la selva del Cuzco y Parque Nacional de Manú, donde sufrió múltiples picaduras de mosquitos. Una de ellas, dejó una costra con posterior ulceración, de lento crecimiento, con aparición de pequeñas lesiones ulceradas adyacentes a la lesión principal, de similares características; no presentaba dolor ni prurito. El paciente refirió haber recibido tratamiento antibacteriano tópico y sistémico, además de curaciones, sin notar mejoría. Al examen físico, se observó una úlcera de bordes infiltrados y fondo fibrinoso de 6 x 4 cm y otras dos lesiones adyacentes de 1 cm (Figura 1), sin presentar lesiones en el resto del cuerpo. Se realizó una biopsia de piel con diagnóstico presuntivo de una LC o úlcera de Buruli. El análisis histológico mostró una dermatitis granulomatosa plasmocelular. Se realizaron tinciones de Grocott y Giemsa en que no se visualizaron microorga-

www.sochinf.cl Rev Chilena Infectol 2018; 35 (5): 612-616



nismos. Se realizaron cultivos bacterianos, RPC universal, RPC para *Mycobacterium tuberculosis*, baciloscopias , tinción con blanco de calcoflúor, observación con KOH y cultivo de hongos, sin encontrar el agente causal. La serología ELISA IgG para *Leishmania* resultó positiva. Dada la alta sospecha de LC, se repitió la biopsia, procesándose una RPC de tejido que fue positiva para *Leishmania* spp. Por secuenciación se confirmó la especie *L. braziliensis*. El estudio serológico y molecular se realizó en el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP).

Después de cuatro meses posterior al inicio del cuadro (tres meses de evolución sumado a un mes de estudio de confirmación diagnóstica) y siguiendo la recomendación de un equipo experto en leishmaniasis de Perú, el paciente fue internado para el tratamiento con anfotericina B liposomal. Completó una dosis de 30 mg/kg en 10 días (dosis total: 2.500 mg). Durante la terapia cursó con una insuficiencia renal aguda leve, la cual se resolvió espontáneamente. Se complementó estudio con una nasofibroscopía que descartó el compromiso mucoso. El paciente evolucionó favorablemente, con cicatrización progresiva de las lesiones y cuatro meses posterior al tratamiento, se encontraba sin evidencia de lesiones activas (Figura 2). El paciente permanecerá en vigilancia y se realizará otra nasofibroscopía en un año y luego en forma anual por dos a tres años ante posible aparición tardía de compromiso de mucosas.

#### Discusión

En condiciones ideales, es importante confirmar el diagnóstico de la especie de *Leishmania*, debido a su relevancia en el tratamiento y pronóstico. Debido a la gran cantidad de diagnósticos alternativos, en países donde no existen casos endémicos (cómo el caso de Chile) o existe una baja incidencia, es importante tener una alta sospecha clínica y además realizar pruebas complementarias. En nuestro caso hubo dificultad para hacer el diagnóstico clínico y luego para la confirmación diagnóstica. Las técnicas actualmente disponibles en el ISP son altamente específicas y fueron fundamentales en la confirmación etiológica (Tabla 1).

Con respecto al tratamiento, el objetivo es la mejoría clínica y no la cura parasitológica<sup>1,4</sup>. Otras metas de la terapia son minimizar el daño local y las consecuencias funcionales, acelerar la curación, reducir la probabilidad de recurrencia local y disminuir el riesgo de LM, en caso de infección por especies del subgénero *Viannia*<sup>1</sup>. La aproximación al manejo de la LC comienza con establecer la gravedad de la infección. Una de las clasificaciones sugerida por las guías norteamericanas consiste en dividirlas en simples y complicadas (Tabla 2). Muchas LC se resuelven clínicamente sin tratamiento; sin embargo,

dado que todos los casos de leishmaniasis en nuestro país son importados y existe poca experiencia en el manejo de la misma, no recomendamos la observación activa de la LC, pero sí la consulta a grupos extranjeros expertos en el tema<sup>4</sup>. La terapia local es razonable en pacientes con LC



**Figura 1.** Leishmaniasis cutánea. Úlcera de bordes eritematosos infiltrados y fondo fibrinoso de 6  $\times$  4 cm en la pierna izquierda.



**Figura 2.** Leishmaniasis cutánea. Costra con fondo sano en zona de úlcera previa a los dos meses de finalizar el tratamiento con anfotericina B liposomal. En algunas zonas ya se observa cicatriz fisiológica.

Rev Chilena Infectol 2018; 35 (5): 612-616 www.sochinf.cl **613** 



Técnica	Sensibilidad	Especificidad	Disponibilidad en Chile
Microscopía convencional	<ul> <li>Amastigotes: 50-70%<sup>17</sup></li> <li>Reacción granulomatosa: 70-100%<sup>17</sup></li> <li>Inmunohistoquímica: 41,5 a 88,5%<sup>18</sup></li> <li>Inmunofluorescencia: 58,6 a 64,5%<sup>19</sup></li> <li>Según la especie de <i>Leishmania</i>: <ul> <li>Viejo Mundo: 50-70%</li> <li>Nuevo Mundo: 15-30%<sup>18</sup></li> </ul> </li> </ul>	Amastigotes: 100% <sup>19</sup>	Sí
Cultivo	44-58%18	100%18	Sí
RPC de tejido	92 a 98% <sup>17</sup>	100% (en presencia de reacción granulomatosa) <sup>17</sup>	Sí
Serología	ELISA: 95,1% <sup>20</sup> Western blot: 90,5% <sup>21</sup>	ELISA: 85-100% <sup>20</sup> Western blot: 91,8% <sup>21</sup>	Sí (ELISA IgG)
Test cutáneo intradérmico (Montenegro)	< 2 semanas: 78% 4 semanas: 94% 6 semanas: 98% <sup>15</sup>	Baja; 75% de falsos positivos²²	No

Leishmaniasis cutánea simple	Leishmaniasis cutánea complicada
<ul> <li>Infección por especies no asociadas a LM</li> </ul>	• Infección por especie asociada a LM (principalmente subgénero Viannia
Sin compromiso de mucosas	Más de 4 lesiones de gran tamaño (> 1 cm)
Lesión única o pocas lesiones	• Lesiones individuales ≥ 5 cm
• Lesión pequeña (< 1 cm)	Nódulos subcutáneos
Hospedero inmunocompetente	Adenopatías regionales >1 cm
	• Lesiones complejas de tratar por tamaño o ubicación
	Lesiones en rostro, dedos, pies, o genitales
	Hospedero inmunocomprometido
	Falla clínica a la terapia local luego de 4-6 meses post-tratamiento

simple. Dentro de las opciones terapéuticas se incluyen la termoterapia, crioterapia, cremas y ungüentos de paromomicina, antimonios pentavalentes intralesionales y tratamiento fotodinámico o láser. Es importante destacar que la crioterapia tiene una baja efectividad (< 40%) y menor que los antimonios pentavalentes intralesionales en la leishmanisasis del Nuevo Mundo y no debe ser considerada como tratamiento en las Américas<sup>5</sup>. La terapia sistémica está justificada en pacientes con LC complicada y debe utilizarse siempre que la especie tenga riesgo de generar LM (Tabla 2). La terapia sistémica también está justificada en pacientes con leishmaniasis recidivante, difusa y diseminada¹.

Los agentes orales incluyen los azoles y la miltefosina.

Los azoles, como ketoconazol y fluconazol, presentan eficacia limitada y es común la falla del tratamiento. Un meta-análisis demostró una eficacia de 60% para los azoles. La eficacia se redujo a 49% para *L. brazilensis*<sup>6</sup>. Por estas razones, los azoles no deben ser usados como terapia inicial en leishmaniasis del Nuevo Mundo<sup>1</sup>. La miltefosina oral tiene eficacia razonable contra algunas especies del Nuevo Mundo (comparada con antimonios pentavalentes), lo que podría convertirla en el tratamiento de elección para las LC del Nuevo Mundo producidas por la especie *Viannia*<sup>1</sup>.

Entre los agentes parenterales para el tratamiento de la LC se incluyen los antimonios pentavalentes (estibogluconato de sodio y antimonio de meglunina), anfotericina

**614** www.sochinf.cl Rev Chilena Infectol 2018; 35 (5): 612-616



615

y pentamidina. Los antimonios y la pentamidina no se encuentran disponibles en Chile.

Los antimonios son generalmente el pilar de tratamiento sistémico para LC; sin embargo, existen problemas asociados a su toxicidad y su disponibilidad, lo que ha motivado la búsqueda de métodos adicionales. El estibogluconato de sodio parenteral es el estándar de tratamiento para la infección por el subgénero Viannia adquirido en Sudamérica, especialmente en la región más asociada a riesgo de LM. Pese a que la evidencia no es clara, algunos autores refieren focos de resistencia a los antimonios como es el caso del Parque Nacional del Manú y Puerto Maldonado en Perú<sup>7</sup>; y el Parque Nacional Madidi en Bolivia8. Un estudio de casos y controles identificó a la infección por L. brazilensis como factor asociado a la falla de respuesta al tratamiento de LC en Perú (OR 22,3)9. Aún se desconocen los mecanismos por los cuales existiría una mayor resistencia en esta especie. Dentro de los últimos estudios realizados en Perú se postula el rol de la presencia del virus endosimbionte de ARN, leishmaniavirus 1 (LRV1), el cual le conferiría una ventaja de supervivencia a su hospedero *Leishmania*<sup>10</sup>. A pesar de los avances realizados en la búsqueda de asociaciones causales, aún se requieren mayores estudios que confirmen estas observaciones y sirvan de guía para establecer terapias de mayor efectividad.

La anfotericina B liposomal deoxicolato es un tratamiento efectivo, pero su uso está limitado principalmente por su toxicidad renal, potencialmente irreversible, entre otros efectos adversos. Anfotericina liposomal tiene menor toxicidad y podría permitir una menor duración del tratamiento. En distintos estudios, anfotericina liposomal ha presentado tasas de respuesta aceptables, entre 83-85%, en el tratamiento de LC de especies del Viejo y Nuevo mundo, incluyendo L. braziliensis<sup>8,11,12</sup>. Existe limitada información respecto a la eficacia del tratamiento con anfotericina liposomal en comparación con antimonios<sup>4</sup>. En un estudio controlado con bajas dosis de anfotericina liposomal (1,5 mg/kg/día por cinco dosis) vs. antimonio de meglunina (20 mg/kg/día por 20 dosis) en 35 pacientes con LC causada por distintas especies, las tasas de curación fueron de 50 y 100%, respectivamente<sup>13</sup>. En una serie de casos incluyendo pacientes con LC por L. braziliensis, 34 pacientes fueron tratados con anfotericina liposomal (3 mg/kg/día por seis dosis) y 34 pacientes fueron tratados con estibogluconato de sodio (20 mg/kg/día por tres semanas). Las tasas de curación fueron 97 y 71%, respectivamente y además, el tratamiento con anfotericina liposomal fue mejor tolerado<sup>8</sup>. Respecto a la evidencia del uso de anfotericina liposomal en LC causada por L. brazi-

liensis sólo existen reportes de casos esporádicos con un total de cuatro pacientes, todos ellos importados, con una edad promedio de 32 años (rango entre 9 y 55 años)<sup>14-16</sup>. En todos los casos se logró completar el esquema de tratamiento, en los cuales las dosis utilizadas van desde 3 mg/kg por siete días hasta 5 mg/kg, por 10 días. Uno de los casos presentó nefrotoxicidad, desconociéndose la gravedad de la afectación renal, sin embargo, completó el esquema de tratamiento. En todos los casos descritos se obtuvo respuesta completa con resultados visibles desde el primer mes posterior al tratamiento y sin recidiva durante un seguimiento promedio de 24 meses (rango entre 12-36 meses). Anfotericina B liposomal fue el tratamiento utilizado en nuestro paciente, completando una dosis de 30 mg/kg basada en recomendaciones generales<sup>1</sup> y dosis ajustada según opinión de expertos en leishmaniasis de Perú.

En regiones donde este tipo de infecciones son infrecuentes, como en Chile, es recomendable el apoyo por parte de las entidades nacionales pertinentes durante el proceso diagnóstico (en este caso el Instituto de Salud Pública). También es recomendable la asesoría por expertos locales, para realizar un adecuado manejo del paciente. El tratamiento de la LC con anfotericina B liposomal es una opción efectiva y bien tolerada, especialmente relevante en países donde el tratamiento con antimonios pentavalentes no se encuentra disponible y en infecciones causadas por especies con menor respuesta a este tratamiento. Sin embargo, se debe tener en consideración el elevado costo de este tratamiento y la necesidad de hospitalización. Debido a la disponibilidad del medicamento, adecuadas tasas de curación y a lo poco frecuente de la leishmaniasis en Chile, creemos que el uso estaría justificado en nuestro país y debe ser considerado en estos casos.

#### Resumen

La leishmaniasis es una infección producida por protozoos del género *Leishmania*, transmitida por insectos hematófagos. La forma de presentación más frecuente es la leishmaniasis cutánea (LC), en la cual se observan úlceras crónicas e indoloras, usualmente localizadas en el sitio de la picadura del insecto. El diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad son especialmente desafiantes en zonas no endémicas como nuestro país, requiriendo el uso de diversas técnicas de laboratorio y el apoyo de expertos. Se reporta el caso clínico importado de un varón de 42 años con LC causada por *L. braziliensis* con respuesta exitosa al tratamiento con anfotericina B liposomal.

Rev Chilena Infectol 2018; 35 (5): 612-616 www.sochinf.cl

## \_\_\_ Caso Clínico

#### Referencias bibliográficas

- Aronson N, Herwaldt B L, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Clin Infect Dis 2016: 63: e202-64.
- McGwire B S, Satoskar A R. Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment. QJM 2014; 107: 7-14. doi: 10.1093/qjmed/hct116.
- de Vries H J, Reedijk S H, Schallig H D. Cutaneous leishmaniasis: recent developments in diagnosis and management. Am J Clin Dermatol 2015; 16: 99-109. doi: 10.1007/ s40257-015-0114-z.
- 4.- Copeland N K, Aronson N E. Leishmaniasis: treatment updates and clinical practice guidelines review. Curr Opin Infect Dis 2015; 28: 426-37. doi: 10.1097/ OCO.00000000000000194.
- 5.- López-Carvajal L, Cardona-Arias J A, Zapata-Cardona M I, Sánchez-Giraldo V, Velez I D. Efficacy of cryotherapy for the treatment of cutaneous leishmaniasis: meta-analyses of clinical trials. BMC Infect Dis 2016; 16: 360. doi: 10.1186/s12879-016-1663-3.
- 6.- Galvao E L, Rabello A, Cota G F. Efficacy of azole therapy for tegumentary leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2017; 12: e0186117. doi: 10.1371/journal. pone.0186117.
- Soto J, Arana B A, Toledo J, Rizzo N, Vega J C, Díaz A, et al. Miltefosine for new world cutaneous leishmaniasis. Clin Infect Dis 2004; 38: 1266-72.
- 8.- Solomon M, Baum S, Barzilai A, Scope A, Trau H, Schwartz E. Liposomal amphotericin

616

- B in comparison to sodium stibogluconate for cutaneous infection due to *Leishmania braziliensis*. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 612-6.
- Llanos-Cuentas A, Tulliano G, Araujo-Castillo R, Miranda-Verastegui C, Santamaria-Castrellon G, Ramírez L, et al. Clinical and parasite species risk factors for pentavalent antimonial treatment failure in cutaneous leishmaniasis in Peru. Clin Infect Dis 2008; 46: 223-31. doi: 10.1086/524042.
- 10.- Adaui V, Lye L F, Akopyants N S, Zimic M, Llanos-Cuentas A, García L, et al. Association of the endobiont doublestranded RNA virus LRV1 with treatment failure for human leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis* in Peru and Bolivia. J Infect Dis 2016; 213: 112-21. doi: 10.1093/ infdis/jiv354.
- 11.- Solomon M, Pavlotsky F, Leshem E, Ephros M, Trau H, Schwartz E. Liposomal amphotericin B treatment of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania tropica*. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25: 973-7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03908.x.
- Wortmann G, Zapor M, Ressner R, Fraser S, Hartzell J, Pierson J, et al. Lipsosomal amphotericin B for treatment of cutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg 2010; 83: 1028-33. doi: 10.4269/ajtmh.2010.10-0171.
- 13.- Motta J O , Sampaio R N. A pilot study comparing low-dose liposomal amphotericin B with N-methyl glucamine for the treatment of American cutaneous leishmaniasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012; 26: 331-5. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04070.x.
- 14.- del Rosal T, Artigao F B, Miguel M J, de Lucas R, del Castillo F. Successful treatment of childhood cutaneous leishmaniasis with

- liposomal amphotericin B: report of two cases. J Trop Pediatr 2010; 56: 122-4. doi: 10.1093/tropej/fmp073.
- Ramanathan R, Talaat K R, Fedorko D P, Mahanty S, Nash T E. A species-specific approach to the use of non-antimony treatments for cutaneous leishmaniasis. Am J Trop Med Hyg 2011; 84: 109-17. doi: 10.4269/ ajtmh.2011.10-0437.
- 16.- Brown M, Noursadeghi M, Boyle J, Davidson R N. Successful liposomal amphotericin B treatment of *Leishmania braziliensis* cutaneous leishmaniasis. Br J Dermatol 2005; 153: 203-5.
- Reithinger R , Dujardin J C. Molecular diagnosis of leishmaniasis: current status and future applications. J Clin Microbiol 2007; 45: 21-5.
- Vega-López F. Diagnosis of cutaneous leishmaniasis. Curr Opin Infect Dis 2003; 16: 97-101.
- Goto H, Lindoso J A. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. Expert Rev Anti Infect Ther 2010; 8: 419-33. doi: 10.1586/eri.10.19.
- 20.- Ryan J R, Smithyman A M, Rajasekariah G H, Hochberg L, Stiteler J M, Martin S K. Enzyme-linked immunosorbent assay based on soluble promastigote antigen detects immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies in sera from cases of visceral and cutaneous leishmaniasis. J Clin Microbiol 2002; 40: 1037-43
- Hailu A. The use of direct agglutination test (DAT) in serological diagnosis of Ethiopian cutaneous leishmaniasis. Diagn Microbiol Infect Dis 2002; 42: 251-6.
- Manzur A, Bari A. Sensitivity of leishmanin skin test in patients of acute cutaneous leishmaniasis. Dermatol Online J 2006; 12: 2.

www.sochinf.cl Rev Chilena Infectol 2018; 35 (5): 612-616