

## LEISHMANIASIS CUTÁNEA DIFUSA EN VENEZUELA

### DIFFUSE CUTANEOUS LEISHMANIASIS IN VENEZUELA

Olga Zerpa & Jacinto Convit

Instituto de Biomedicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela

La leishmaniasis cutánea difusa (LCD) es una forma rara de esta enfermedad que representa el 0.06% de todos los casos de leishmaniasis en Venezuela. En la mayoría de los pacientes la enfermedad se inicia en la infancia con lesiones localizadas en un área de la superficie corporal que luego se generalizan, presentando pápulas, placas o nódulos, además se presentan recaídas muy frecuentes después de tratamiento con medicamentos anti-*Leishmania*, esta forma de enfermedad presenta una ausencia de respuesta inmune celular específica frente al parásito *Leishmania*. Desde 1946 hasta el 2008 se han registrado 44 casos de LCD en Venezuela. Se ha identificado a la *Leishmania amazonensis* y la *Leishmania mexicana* como agentes etiológicos responsables. Desde el punto de vista inmunológico, todos los pacientes presentan leishmanina negativa, una respuesta inmune celular tipo Th2 con predominio de IL-4 e IL-10 sobre INF- $\gamma$  e IL-12, escasa producción de óxido nítrico sintetasa y una elevada producción de TGF- $\beta$ . La respuesta al tratamiento es muy pobre y la mayoría de los pacientes presenta recaídas posteriores a mejoría clínica luego del uso de antimoniales pentavalentes, amfotericina B, inmunoterapia o miltefosina.

**Palabras-clave:** leishmaniasis cutánea difusa, *Leishmania mexicana*, *Leishmania amazonensis*, Venezuela.

La leishmaniasis cutánea difusa (LCD) es una forma rara de leishmaniasis caracterizada por falta de respuesta inmune mediada por células frente al parásito *Leishmania* lo que lleva a una reproducción incontrolada de los mismos, originando una gran cantidad de lesiones diseminadas en la piel de los pacientes susceptibles. Esta presentación clínica de leishmaniasis ha sido descrita de manera aislada en Venezuela, República Dominicana, Brasil, México, Colombia, Bolivia, Perú y África<sup>(1)</sup>.

En América, la LCD es producida por *Leishmania amazonensis* y *Leishmania mexicana* y también hay reportes de LCD causada por *L. braziliensis* en coinfectados con Virus de Inmunodeficiencia Humana. En el viejo mundo el agente causal es *L. aethiops*<sup>(2, 3)</sup>.

Inmunológicamente, la leishmanina es negativa y presentan una respuesta predominantemente Th2.

El primer caso registrado en Venezuela fue el 10 de Agosto de 1946 y reportado más tarde por Convit y Lapenta en 1948 en un paciente referido como lepra lepromatosa quien había iniciado la enfermedad 9 años antes con lesiones en piel que fueron aumentando en número y tamaño. Para el momento del ingreso presentaba placas infiltradas en mejilla derecha y nódulos verrugosos en pabellones auriculares, codos, rodillas y antebrazos sin síntomas generales de importancia<sup>(4)</sup>.

Posteriormente dos casos más fueron presentados en VI congreso Venezolano de Ciencias Médicas por Jacinto Convit y Francisco Kerdel Vegas: una paciente del sexo femenino de 33 años con una enfermedad de 21 años de evolución y un

paciente del sexo masculino de 52 años de edad con lesiones desde los primeros años de vida (5), desde entonces hasta el año 2008 se han registrado 44 casos que cumplen los criterios establecidos para el diagnóstico de leishmaniasis cutánea difusa.

#### Criterios para el diagnóstico de LCD

1. Pápulas, placas o nódulos diseminados en dos o más áreas de la superficie corporal;
2. Leishmanina persistentemente negativa en el transcurso de la evolución de la enfermedad;
3. Histopatológicamente: granuloma macrofágico con escaso número de linfocitos y abundantes parásitos;
4. Recaídas después de tratamiento con diferentes drogas antileishmaniasis.

#### Epidemiología

La LCD representa 10,06% de todos los casos de leishmaniasis registrados en el programa oficial de leishmaniasis del Ministerio de Salud de Venezuela. Sólo 44 pacientes cumplieron los requisitos anteriormente mencionados para confirmar el diagnóstico de leishmaniasis cutánea difusa: 33 del sexo masculino y 11 del sexo femenino. La edad de inicio de la enfermedad fue antes de los 15 años en el 72%, (14 casos en el grupo de 0-5 años y 18 casos de 6 a 15), solo 4 casos se presentaron en mayores de 36 años y el paciente con mayor edad para el inicio de la enfermedad fue a los 71 años.

A pesar que la leishmaniasis es endémica en todo el país, esta forma sólo ha sido observada en 9 estados; el que presenta el mayor número de casos es el Estado Apure con 14 casos, seguido del Estado Lara; llama la atención que estados con altas tasas de incidencia de LCL no reporten casos de LCD tal es el caso de los estados andinos.

Hasta los momentos no se ha podido comprobar si estos

Recebido em 16/05/2009

Aceito em 08/06/2009

Endereço para correspondência: Dra. Olga Zerpa. Instituto de Biomedicina, Universidad Central de Venezuela, Apartado 4043, Caracas 1010, Venezuela.

pacientes se comportan como reservorio de la enfermedad y son importantes para la transmisión de la misma. En contra de esta hipótesis está el hecho de que los pacientes viven en áreas endémicas donde el vector esta presente y en muy pocos casos se han registrado otras formas de Leishmaniasis en el grupo familiar.

### Parasito

Respecto al parasito responsable de producir esta enfermedad en Venezuela, 16 muestras de cultivo provenientes de pacientes con LCD fueron enviadas al Centro Nacional de Referencia para identificación de *Leishmania* dirigido por el Dr. J.P. Dedet, Laboratorio de Parasitología CHU de Montpellier, Francia. Los análisis de identificación fueron realizados por F. Pratlong y C. Ravel utilizando técnicas de isoenzimas y pruebas moleculares. En 13 (81%) pacientes se demostró la presencia de *Leishmania amazonensis* y en 3 (19%) de *Leishmania mexicana* <sup>(7)</sup>

### Clínica

En etapas tempranas, la enfermedad se caracteriza clínicamente por la aparición de pápulas, placas o nódulos eritematosos o color de la piel, que generalmente están en áreas localizadas, estas lesiones pueden ser asimétricas, afectando un solo miembro o pueden ser simétricas pero limitadas a miembros superiores o inferiores<sup>(5,8)</sup>. Las lesiones no tienden a ulcerarse a menos que sufran traumatismos. También se han observado casos de LCD que se inician como úlceras que cicatrizan y posteriormente presentan recaída con formación de nódulos en el borde de la cicatriz y a distancia de la misma<sup>(8)</sup>.

Las lesiones aparentemente localizadas pueden permanecer así con escasas modificaciones durante meses o años y luego diseminarse por la superficie corporal.

En nuestra casuística, 11 pacientes presentaron lesiones generalizadas para el momento de diagnóstico, 12 pacientes presentaban lesiones sólo en 3 áreas del cuerpo y 21 pacientes en 4 y 5 áreas de la superficie corporal, las áreas más comúnmente afectadas fueron los pabellones auriculares y la cara<sup>(6)</sup>.

En etapas tardías las lesiones son pápulas placas y nódulos que se extienden por gran parte de la superficie cutánea, son eritematosas o eritematopigmentadas y en algunos pacientes se observan del color de la piel. En miembros inferiores las lesiones se tornan hiperqueratósicas llegando a ser verrugosas en tercios distales posteriores de piernas, donde con frecuencia aparecen ulceraciones traumáticas. En ninguno de los pacientes se ha encontrado afectación del cuero cabelludo (Figuras 1-4).

Cuando el cuadro clínico ha avanzado es frecuente la invasión de mucosas nasales; no hemos observado perforación del tabique nasal pero si inflamación de mucosa con presencia de escoriaciones discretas y costras serohemáticas sin alteración de orofaringe; en estas lesiones se pueden encontrar parásitos<sup>(8)</sup>.

Convit<sup>(8)</sup> reportó la presencia de parásitos *Leishmania* en sangre periférica en dos pacientes; sin embargo, este hallazgo no fue demostrado en órganos como medula ósea.

### Histopatología

Se observa la epidermis habitualmente atrófica, con rectificación del límite dermo-epidérmico, salvo en lesiones hiperqueratósicas o verrugosas donde la epidermis se aprecia acantótica con hiperqueratosis y acumulo de polimorfonucleares, relacionados con infección secundaria. La dermis está ocupada por un denso infiltrado macrófago vacuolado, con escasa o moderada cantidad de células linfoides y células plasmáticas. La infiltración puede llegar hasta el tejido subcutáneo. Los macrófagos vacuolados contienen en su interior gran cantidad de parásitos<sup>(6, 8, 9,10)</sup>.

### Inmunología

En Venezuela se han realizado varios estudios para intentar comprender la respuesta inmunitaria de los pacientes con leishmaniasis cutánea. El granuloma de LCD se caracteriza por escasa presencia de linfocitos CD4+ y CD8+ con una alta proporción de linfocitos T vírgenes. También existe un defecto en la expresión de la molécula LFA-1, ya que el CD18 (LFA-1b) está subregulado y se observa un número mayor de linfocitos infiltrantes CD11a+ (LFA-1b) que en los pacientes con Leishmaniasis Cutánea Localizada<sup>(11)</sup>.

Las células dendríticas epidérmicas CD1a y CD83+ también se encuentran disminuidas en las lesiones de LCD con respecto a LCL. La disparidad en los niveles de células dendríticas epidérmicas entre pacientes con LCL y LCD pudiera estar relacionada con el ocurrencia de la actividad celular, ya que la expresión de CD83 esta asociada con la presentación antigénica y las interacciones celulares que ocurren después de la activación linfocitaria. Se podría sugerir que el CD83 podría estar identificando un subgrupo de células de Langerhans CD1a+ sensibilizadas, responsables de presentar antígenos a linfocitos T memoria<sup>(12)</sup>.

Castés y colaboradores demostraron que pacientes con LCD carecen de una respuesta de inmunidad celular tanto *in vivo* como *in vitro* frente a antígenos de *Leishmania*, igualmente reportaron que linfocitos de sangre periférica de pacientes con LCD no fueron capaces de expresar el receptor para la IL-12 ni de producir INF- $\gamma$ , ambos marcadores de activación y proliferación celular, en respuesta al antígeno leishmanico. Pacientes con LCD no producen ni INF- $\gamma$  ni IL-12 específicamente frente a antígenos de leishmania pero si como respuesta a PPD y PHA. También describieron que estos pacientes mostraron altos niveles IL-5, pero ninguno fue capaz de producir simultáneamente IL-5 e INF- $\gamma$ . Una alta proporción de pacientes con LCD (52%) mostraron niveles moderados de TNF- $\alpha$  que no contribuyen con la curación de las lesiones<sup>(13)</sup>.

A nivel cutáneo, Caceres-Dittmar y colaboradores<sup>(12)</sup> publicaron resultados de deficiencias epidérmicas de citocinas y señales accesorias mediadas por citocinas en pacientes con LCD, lo que llevaría a un defecto en la presentación de

**Figuras 1 y 2.** Lesiones iniciales de leishmaniasis cutánea difusa.**Figuras 3 y 4.** Lesiones tardías de leishmaniasis cutánea difusa.

antígenos e inducir una anergia parasito-específica. Demostraron que pacientes con LCD poseen pocas células de Langerhans CD1a+ y CD83+ y los queratinocitos fallan en expresar HLA-DR o ICAM-1. En la epidermis de estos pacientes no se observó IL-6 y muy pocos pacientes expresan mRNA para IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ , lo que indicaría un posible defecto en la producción de monocinas por las células presentadoras de antígenos.

En el granuloma de los pacientes con LCD hay muy baja densidad de células que producen IFN- $\gamma$  e IL-12 en comparación con la LCL, observándose un predominio de células productoras de IL-4 e IL-10. Esto lleva a concluir que la respuesta frente al parásito en las lesiones de estos pacientes es predominante tipo Th2. También se observaron altos niveles de la citocina reguladora TGF- $\beta$  en estos pacientes, la cual puede estar inactivando a los macrófagos

que deben eliminar al parásito<sup>(14)</sup>. Un mecanismo importante para la eliminación de parásitos en el interior de macrófagos es el Oxido Nítrico (ON), el cual es producido en grandes cantidades mediante la enzima oxido nítrico sintetasa inducible (iNOS). En las lesiones de pacientes con LCD esta enzima está presente en muy pocas células en comparación con LCL, lo cual se asocia con una respuesta Th2, que junto a la presencia de TGF- $\beta$ , mantienen un estado tolerogénico incapaz de controlar la infección, conduciendo a la diseminación del parásito en la piel<sup>(15)</sup>.

Con respecto a la inmunidad humoral, los pacientes con Leishmaniasis Cutánea Difusa desarrollan respuestas de anticuerpos desde etapas tempranas, que se mantienen durante el curso de la enfermedad y solo disminuyen y desaparecen luego de la curación de la misma. En LCD se observan títulos elevados de anticuerpos en comparación

con las otras formas de leishmaniasis cutánea<sup>(16)</sup>; Ulrich y col<sup>(17)</sup> demostraron predominio de IgG4 específicas para *Leishmania* en un alto porcentaje de pacientes con LCD.

Se especula que algunos factores como el componente genético del huésped y la especie del parásito pudieran estar involucrados en la susceptibilidad para desarrollar LCD. En estas condiciones el huésped no responde frente al parásito ya que las citocinas producidas no pueden activar a los queratinocitos para expresar ICAM-1 y HLA-DR. De la misma manera hay disminución de células de Langerhans, bien sea por la acción del parásito o por la falta de sensibilización de la epidermis, todo esto lleva a la generación de una respuesta Th2 que lleva a una tolerancia progresiva del hospedero frente al parásito y a la perpetuación de la enfermedad<sup>(11)</sup>.

### Diagnostico

El diagnóstico de leishmaniasis cutánea difusa se establece por las manifestaciones clínicas, la demostración del parásito *Leishmania* en frotis o biopsias de piel y por una respuesta negativa a la prueba intradérmica de leishmanina.

### Tratamiento

No existe tratamiento totalmente efectivo contra esta forma de leishmaniasis ya que las drogas antileishmanicas utilizadas mejoran temporalmente las manifestaciones clínicas, presentando posteriores recurrencias en la gran mayoría de los pacientes.

Entre las drogas utilizadas se encuentran antimoniales pentavalentes, anfotericina B, miltefosina, y en Venezuela se ha usado inmunoterapia con BCG mas promastigotes de *Leishmania* muertos por calor. Se necesitan varios ciclos de tratamiento para mantener los pacientes libres de lesiones cutáneas.

En la Tabla 1 se muestran las diferentes combinaciones de medicamentos que fueron utilizados, consiguiéndose curación en tan solo 3 casos que recibieron diferentes esquemas, un paciente recibió inmunoterapia (BCG más promastigotes de *Leishmania*) mas antimoniales pentavalentes; otro paciente que se mantenido clínica y parasitológicamente negativo, recibió inmunoterapia más miltefosina, y otro paciente fue tratado con antimoniales pentavalentes, inmunoterapia y miltefosina y anfotericina

B<sup>(7,18)</sup>. Ninguno de los pacientes se convirtió a Leishmanina positiva, pero se han mantenido libres de lesiones y parasitológicamente negativos. Es importante mencionar que otros pacientes recibieron similares esquemas de tratamiento y presentaron recaídas un tiempo después de suspender la medicación.

### Conclusiones

La leishmaniasis cutánea difusa continúa siendo una forma rara de esta entidad, con características clínicas, histopatológicas e inmunológicas bien determinadas, cuya pobre respuesta al tratamiento continúa siendo un reto para el clínico y un grave problema para el paciente, ya que esta enfermedad lo incapacita socialmente.

Su etiopatogenia continúa siendo un enigma y se han planteado posibles factores genéticos y metabólicos que pudieran determinar una anergia específica del hospedador frente al parásito *Leishmania*. Hasta el momento no se cuenta con un esquema terapéutico ideal que elimine los parásitos y pueda hacer que el paciente desarrolle inmunidad contra los mismos.

### Referencia

1. Bittencourt AL, Barral-Netto M, Carvalho EM. Polar and Subpolar Diffuse Cutaneous Leishmaniasis in Brasil. *Int J Dermatol* 34:474-479, 1995
2. Franke ED, Lucas CM, Tovar AA, Hever Kruger J, Seminario de Rivera MV, Wignall FS. Diffuse Cutaneous Leishmaniasis Acquired in Perú. *Am J Trop Med Hyg* 43:260-262, 1990.
3. Bryceson ADM. Diffuse Cutaneous Leishmaniasis in Ethiopia 1. The Clinical and Histological Features of the Disease. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 63:708-737, 1968.
4. Convit J, Lapenta P. Sobre un caso de leishmaniasis tegumentaria de forma diseminada. *Rev. Policlínica Caracas XVII* 100:153-158, 1948.
5. Convit J, Reyes O, Kerdel-Vegas F. Leishmaniasis Tegumentaria Difusa. *Prensa Médica Venezolana; Volumen IV del VI Congreso Venezolano de Ciencias Médicas*, 1956.
6. Zerpa O, Diaz NL, Tapia FJ, Belisario D, Ortega ME, Hernández N. Convit J. Actualización del Estado de Leishmaniasis Difusa en Venezuela. *Reuniao Anual de Dermatologistas Latino-americanos, Curitiba Brasil*, 2008.
7. Zerpa O, Ulrich M, Blanco B, Polegre M, Ávila A, Matos N, Mendoza I, Pralong F, Ravel C, Convit J. Diffuse cutaneous leishmaniasis responds to miltefosine but relaps. *Br J Derm* 23:1-7, 2007.
8. Convit J. Leishmaniasis Tegumentaria Difusa. *Nueva Entidad Clínico Patológica y Parasitaria. Rev San Asistencia Soc XXIII* 1,2:1-23, 1958.

**Tabla 1.** Esquemas de tratamiento utilizados en Pacientes con LCD (Venezuela, 1948-2008)

Tratamiento	Número = 44	Curados	Recaídas
Antimoniales	3	0	3
AnfoB*+antimoniales+ miltefosina	3	1	2
Antimoniales + Inmunoterapia	5	1	4
Miltefosina + Inmunoterapia	5	1	4
Antimoniales +Inmunoterapia +Miltefosina	28	0	28

\* = Anfoterican B.

9. Convit J, Pinardi ME. Cutaneous Leishmaniasis. The Clinical and Immunopathological Spectrum in South America. ASP Elsevier-Excerpta Medica-North Holland, Amsterdam 160-166, 1974.
10. Convit J, Ulrich M, Fernandez CT, Tapia FJ; Cáceres-Dittmar G, Castés M, Rondón AJ. The Clinical and Immunological Spectrum of American Cutaneous Leishmaniasis. *Tran Roy Soc Trop Med Hyg* 87:444-448, 1993.
11. Castés M, Tapia FJ. Immunología de la Leishmaniasis Tegumentaria Americana. *Acta Científica Venezolana* 49:42-56, 1998.
12. Cáceres-Dittmar G, Sanchez MA, Oriol O, Krall G, Tapia FJ. Epidermal compromise in American cutaneous leishmaniasis. *J Invest Derm* 99: 95S-98S, 1992.
13. Castés M, Cabrera M, Trujillo D, Convit J. T-Cell Subpopulations, Expression of Interleukin-2 Receptor, and Production of Interleukin-2 and Gamma Interferon in Human American Cutaneous Leishmaniasis. *J Clin Microbiol* 1207-1233, 1988.
14. Diaz NL, Zerpa O, Ponce LV, Convit J, Rondón AJ, Tapia FJ. Intermediate or chronic cutaneous leishmaniasis: leukocyte immunophenotypes and cytokine characterization of the lesion. *Exper Dermatol* 11:34-41, 2002.
15. Diaz NL, Arvelaez FA, Zerpa O, Tapia FJ. Inducible nitric oxide synthase and cytokine pattern in lesions of patients with American cutaneous leishmaniasis. *Clin Exer Dermatol* 31:114-117, 2005.
16. Ulrich M, Centeno M, Mattout A, Convit J. Serological patterns and specificity in American cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 38:179-184, 1988.
17. Ulrich M, Rodríguez V, Centeno M, Convit J. Differing antibody IgG isotypes in the polar forms of leprosy and cutaneous leishmaniasis characterize by antigen-specific T cell anergy. *Clin Exp Immunol* 100:54-58, 1995.
18. Zerpa O, Blanco B, Kannee C, Ulrich M, Sindermann H, Engel J, Convit J. Treatment of diffuse cutaneous leishmaniasis with miltefosine: a case report. *Int J. Derm* 45:751-753, 2006.