

REPORTE DE CASO

USO DE ANFOTERICINA B LIPOSOMAL EN LEISHMANIASIS CUTÁNEA DISEMINADA CAUSADA POR *Leishmania braziliensis* EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO CON SÍNDROME DE DOWN

Aidé Sandoval-Juárez^{1,a,b}, Nyshon Rojas-Palomino^{1,a,c}, Lenka Kolevic Roca^{2,d}, Graciela Pilares-Barco^{1b,2,e}, Jorge Cuadros-Castro^{1b,2,d}, Roger Araujo-Castillo^{1b,3,d}

¹Laboratorio de Referencia Nacional de Leishmaniasis, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

²Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima, Perú.

³Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

^a Biólogo; ^b magíster en Salud Pública; ^c magíster en Genética; ^d médico infectólogo; ^e médico pediatra, magíster en Infectología Pediátrica.

RESUMEN

Se presenta un caso de leishmaniasis selvática cutánea diseminada con manifestación extensa en una paciente pediátrica con síndrome de Down. El caso se confirmó a través de estudios parasitológicos e inmunológicos, mientras que la identificación se realizó mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP, por sus siglas en inglés), determinándose la especie como *Leishmania (Viannia) braziliensis*. La manifestación clínica agresiva y prolongada con poca respuesta a estibogluconato y anfotericina desoxicolato pueden deberse al déficit inmunológico que se presenta como parte del síndrome de Down. La paciente eventualmente recibió tratamiento con anfotericina B liposomal y al término de la terapia, mostró mejoría clínica de las lesiones. El presente reporte ilustra los desafíos tanto de diagnóstico como tratamiento de leishmaniasis cutánea en pacientes pediátricos inmunosuprimidos, especialmente en un entorno de difícil acceso social, económico y geográfico, a los servicios de salud. Se recomienda considerar a la leishmaniasis en el diagnóstico diferencial cuando se atiendan úlceras crónicas dermatológicas atípicas; así como tener en cuenta el uso de anfotericina liposomal en pacientes inmunocomprometidos.

Palabras clave: Síndrome de Down; Leishmaniasis; Anfotericina B; *Leishmania braziliensis* (fuente: DeCS BIREME).

USE OF LIPOSOMAL ANFOTERICIN B IN DISEMINATED CUTANEOUS LEISHMANIASIS CAUSED BY *Leishmania braziliensis* IN A PEDIATRIC PATIENT WITH DOWN SYNDROME

ABSTRACT

We present a case of disseminated cutaneous leishmaniasis with extensive manifestation in a pediatric patient with Down syndrome. The case was confirmed by parasitological and immunological tests. The species was identified as *Leishmania (Viannia) braziliensis* by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphisms (PCR-RFLP). The immune deficit that occurs as part of Down syndrome may have been the reason for the aggressive and prolonged clinical manifestations as well as the poor response to stibogluconate and deoxycholate amphotericin. The patient was treated with liposomal amphotericin B and at the end of therapy, showed clinical improvement of the lesions. This report highlights the challenges of the diagnosis and treatment of cutaneous leishmaniasis in immunosuppressed pediatric patients, especially under difficult social, economic and geographic conditions. Leishmaniasis should be considered as a differential diagnosis when treating atypical chronic dermatologic ulcers; the use of liposomal amphotericin in immunocompromised patients should also be considered in these cases.

Keywords: Down Syndrome; Cutaneous Leishmaniasis; Amphotericin B; *Leishmania braziliensis* (source: MeSH NLM).

Citar como: Sandoval-Juárez A, Rojas-Palomino N, Roca LK, Pilares-Barco G, Cuadros-Castro J, Araujo-Castillo R. Uso de anfotericina B liposomal en un caso de leishmaniasis cutánea diseminada causada por *Leishmania braziliensis* en un paciente pediátrico con síndrome de Down. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2023;40(1):94-8. doi: 10.17843/rpmesp.2023.401.11481.

Correspondencia:

Aidé Sandoval-Juárez;
Aidesandoval5@gmail.com

Recibido: 10/06/2022

Aprobado: 11/01/2023

En Línea: 22/03/2023



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis es una enfermedad ampliamente distribuida en el mundo ⁽¹⁾, causada por más de 20 especies de *Leishmania* ⁽²⁾. Según la Organización Mundial de la Salud, esta enfermedad puede clasificarse según la presentación clínica como leishmaniasis cutánea, a su vez subclasificada como cutánea localizada, cutánea difusa (LCD) y diseminada (LD); la leishmaniasis mucosa y la forma visceral son letales, si no son diagnosticadas y tratadas oportunamente ⁽³⁾. La forma cutánea se presenta como lesiones ulcerativas, nodulares o infiltrativas y dependiendo de su localización puede generar repercusiones a nivel psicológico, afectando su autoestima y desenvolvimiento social ⁽⁴⁾.

Las diferentes variedades cutáneas ocurren debido a la interacción de múltiples factores, principalmente entre la especie de *Leishmania* involucrada y la respuesta inmune del paciente ⁽¹⁾. En este contexto, existe la posibilidad de agravarse, presentar formas atípicas e inclusive tener una inadecuada respuesta al tratamiento, especialmente en aquellos pacientes que presenten alteraciones del sistema inmune, como son las personas viviendo con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ^(5,6), bajo la administración de ciertos fármacos como corticoides ⁽⁷⁾ o por condiciones genéticas como el síndrome de Down ⁽⁸⁾. En el presente reporte, se describe el caso de una paciente de cinco años con síndrome de Down que presentó la forma cutánea diseminada causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis*.

REPORTE DE CASO

Paciente mujer de cinco años, natural y procedente de la provincia de Quillabamba, departamento del Cusco, una zona de selva amazónica endémica para leishmaniasis, con antecedente de síndrome de Down. El padre refiere que, a la edad de un año, la menor inicia con la aparición de lesiones papulares en rostro, los cuales presentaron un incremen-

to lento en sus dimensiones. Un año después de su aparición, las lesiones se ulceraron a la altura de la región malar y mandibular en hemicara derecha. La menor fue trasladada y diagnosticada como leishmaniasis cutánea en el Hospital Regional del Cusco en junio de 2016, donde recibió como tratamiento anfotericina B desoxicolato a la dosificación de 7 mg cada 24 h por 37 días (dosis acumulada de 259 mg), al término del cual, se evidenció poca respuesta.

En 2017, es ingresada a otro hospital nivel III de Cusco por presentar múltiples lesiones en cara, glúteo, miembros inferiores, codo, mano derecha, dificultad respiratoria y estridor laríngeo. Se administró anfotericina B desoxicolato a una dosis de 9 mg cada 24 hrs por cinco meses (dosis acumulada de 952,4 mg), estibogluconato de sodio por 25 días, imiquimod interdiario y miltefosina a 30 mg/día por dos meses (peso: 12 kg). La respuesta clínica fue pobre, persistiendo las úlceras de codo derecho y rostro, estridor laríngeo y disfonía; a pesar del tratamiento, aparecieron nuevas lesiones en muslo izquierdo. Posteriormente, se perdió el seguimiento del paciente, aunque en 2018, recibió prednisona a la dosis de 10 mg/día durante tres meses en un establecimiento de salud.

En enero del 2019, la paciente es ingresada nuevamente al Hospital Regional de Cusco y luego referida al Instituto Nacional de Salud del Niño en Lima, la capital del país por aumento del tamaño de las lesiones (Figuras 1A y 2A). Al examen físico, se encuentran múltiples úlceras con bordes elevados infiltrados, distribuidas en glúteos, codos, brazos, piernas, mentón, con diámetros de 1 cm en extremidades a 8 cm en glúteos; erosiones en la mucosa oral de 0,5 cm; tiraje subcostal y roncales difusos en ambos pulmones. El resto del examen no fue contributivo.

Se realizó una biopsia de piel para el estudio anatómico-patológico encontrando hiperqueratosis, hiperplasia epidérmica irregular, dermis de aspecto fibrosado con denso infiltrado inflamatorio a predominio linfocitario con algunas células plasmáticas, e histiocitos con abundantes estructuras sugerentes de amastigotes de *Leishmania* spp. Al

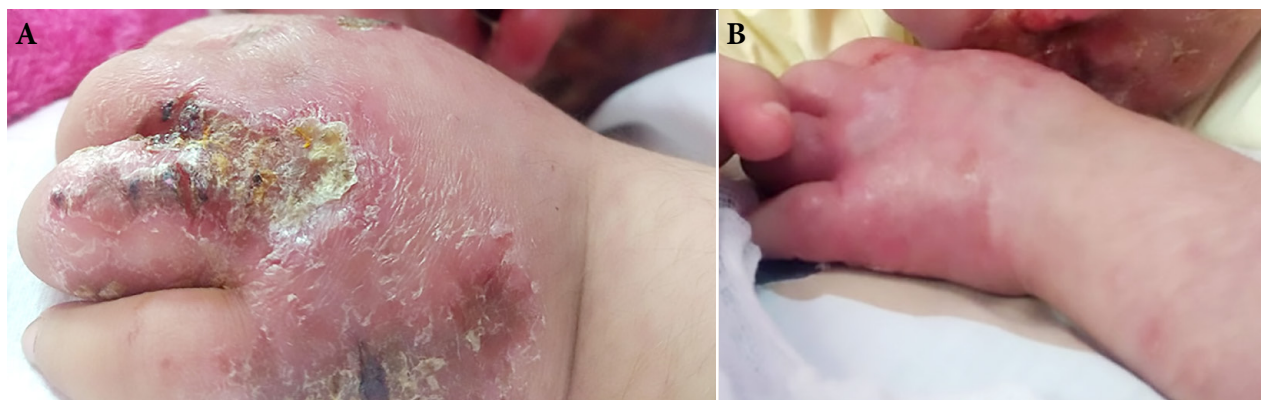


Figura 1. Miembro superior izquierdo de paciente de cinco años con síndrome de Down y leishmaniasis cutánea diseminada. (A) Previo al tratamiento con anfotericina B liposomal. (B) Luego de recibir 11 dosis de anfotericina B liposomal (3 mg/kg/dosis).



Figura 2. Miembros inferiores y zona glútea de paciente de cinco años con síndrome de Down y leishmaniasis cutánea diseminada. (A) Previo al tratamiento con anfotericina B liposomal. (B) Luego de recibir 11 dosis de anfotericina B liposomal (3 mg/kg/dosis). (C) Luego de recibir 15 dosis de anfotericina B liposomal (3 mg/kg/dosis).

ser la coloración de ácido periódico de Schiff (PAS) negativa y el grupo de diferenciación 1A (CD1A) negativo, se realizó el examen microscópico directo o frotis a cargo del Laboratorio de Referencia Nacional de Leishmaniasis del Instituto Nacional de Salud, resultando positivo por visualización de formas amastigotes. Asimismo, presentó un resultado positivo con un diámetro de 7×8 mm en la prueba de intradermoreacción de Montenegro (IDRM) a las 48 h, y detección de anticuerpos IgG anti-*Leishmania* circulantes en suero mediante la inmunofluorescencia indirecta con un título positivo de 1/160. Por el contrario, no se logró el aislamiento del parásito debido a la infección sobreagregada de las lesiones.

Se identificó como causante de la enfermedad a *Leishmania (Viannia) braziliensis*, a partir de las muestras de ADN genómico extraído del tejido de lesión. Usando una técnica de reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP, por sus siglas en inglés), se amplificó la región del gen que codifica la proteína de choque térmico (*Hsp70*) luego sometido a un proceso de digestión enzimática con HaeIII y RsaI, según la metodología descrita por Montalvo *et al.* en 2012⁽⁹⁾ (Figuras

3 y 4). También se realizó un análisis mediante citometría de flujo en el Centro de Referencia Nacional de Alergia, Asma e Inmunología (CERNAAI) y en el Laboratorio de Inmunología del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Se reportó leucocitos totales de 4600 células/ μ L, linfocitos CD3/CD4 de 258 células/ μ L (valor normal: 500–2700), linfocitos T reguladores en cantidad de 14 células/ μ L (valor normal: 35–140), linfocitos T Helper CD4 con 251 células/ μ L (valor normal: 1500–5000 células/ μ L), T Citotóxicos CD8 con 627 células/ μ L (valor normal: 500–1600 células/ μ L), linfocitos B a 50 células/ μ L (valor normal: 600–3000 células/ μ L), y linfocitos Natural Killer (NK) con una población de 195 células/ μ L (valor normal: 100–1300 células/ μ L).

La paciente fue catalogada como un caso de LD e inicio tratamiento con anfotericina B liposomal, 3 mg/kg/día vía endovenosa cada 5 a 6 días, por un total de 15 dosis, además de manejar las infecciones dérmicas sobreagregadas. Luego de la dosis número 11, ya se observaba una mejoría clínica (Figuras 1B y 2B); que fue notable al término de las 15 dosis recibidas (Figura 2C).

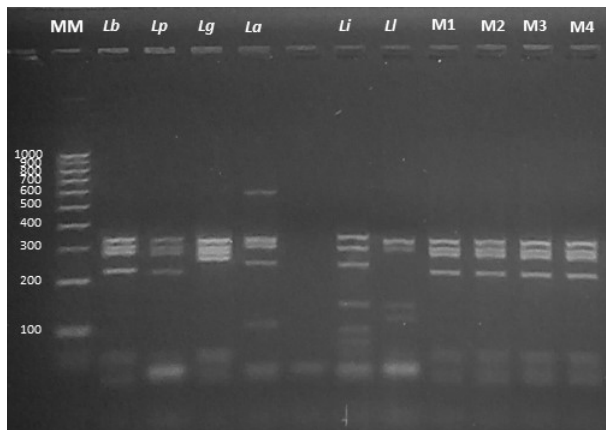


Figura 3. Perfil de electroforesis de la PCR-RFLP *Hsp70* empleando la enzima HaeIII. MM: Marcador molecular. Cepas de referencia: *Lb*: *Leishmania (V.) braziliensis*, *Lp*: *Leishmania (V.) peruviana*, *Lg*: *Leishmania (V.) guyanensis*, *La*: *Leishmania (L.) amazonensis*, *Li*: *Leishmania (L.) infantum*, *Ll*: *Leishmania (V.) lainsoni*. M1 y M2: Muestras de ADN procedentes de láminas con extendido de tejido. M3 y M4: Muestras de ADN procedentes de lanceta.

DISCUSIÓN

El reporte corresponde a una paciente pediátrica con síndrome de Down que presentó una forma clínica agresiva, concordante con una LD, el cual inició en el primer año de la menor, siguiendo un curso crónico y persistente sin mejoría durante cuatro años, a pesar de haber recibido múltiples tratamientos anti-*leishmania* con anfotericina B desoxicolato, imiquimod y miltefosina. Además de la enfermedad de base y la evolución crónica de la LD, el tratamiento se vio afectado debido a que el paciente residía en una zona rural con limitados recursos de salud.

En Perú, se desconoce la incidencia de la LD, sin embargo, se estima que en el mundo afecta a menos del 2% de total de casos de leishmaniasis cutánea^(10,11). A pesar de presentar ca-

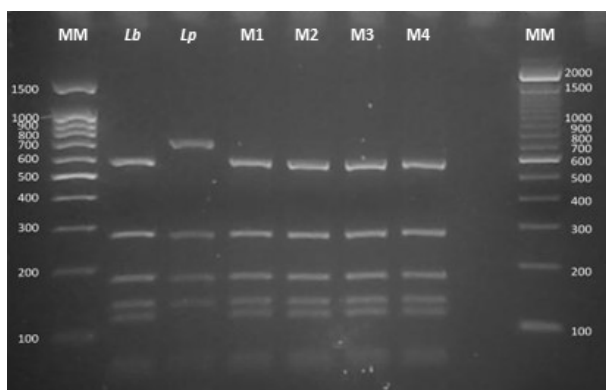


Figura 4. Perfil de electroforesis de PCR-RFLP *Hsp70* empleando la enzima RsaI. MM: Marcador molecular. Cepas de referencia: *Lb*: *Leishmania (V.) braziliensis*, *Lp*: *Leishmania (V.) peruviana*. M1 y M2: Muestras de ADN procedentes de láminas. M3 y M4: Muestras de ADN procedentes de lanceta.

acterísticas similares a la LCD, la presentación clínica de LD permite la diferenciación entre ambas formas. En el caso de la LD, es causada principalmente por *Leishmania (Viannia) braziliensis*, sin embargo, también existen reportes de otras especies del subgénero *Viannia*. Por el contrario, la LCD es causada principalmente por el subgénero *Leishmania*^(12,13), aunque hay registros inusuales causados por otras especies⁽¹⁴⁾.

La progresión de la LD suele ser rápida, y hasta el 25% de los casos ocurren postratamiento, las lesiones son pleomórficas, de tipo acneiformes, nodulares, papulares o ulcerativas, que se diseminan a lo largo del cuerpo afectando incluso a las mucosas⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. En cambio, la LCD es crónica, no hay presencia de úlceras, apareciendo nódulos y pápulas que se infiltran en las zonas dérmicas del cuerpo, sin afectar las mucosas^(15,17,18). Así mismo, la respuesta a la prueba de la IDR, en la LD es positiva entre el 67 y 83% de los casos^(12,15,16,18), mientras que para la LCD es siempre negativa^(12,16,19).

En ambas formas clínicas, el tratamiento suele ser más prolongado de lo usual, con tasas de respuesta más bajas, requiriendo a veces varios cursos completos de tratamiento debido a la ocurrencia de recidivas^(12,16,18,20), especialmente en personas que cuentan con condiciones inmunológicas particulares como en el presente caso. La paciente no solo tiene síndrome de Down, el cual disminuye la capacidad de respuesta celular del sistema inmune, sino que además recibió corticoides en forma prolongada antes de su última hospitalización. Es notable que, esta paciente haya tenido lesiones activas durante cuatro años sin resolución de síntomas a pesar de haber recibido cursos completos de tratamiento anti-*leishmania* incluyendo antimoniales pentavalentes, miltefosina oral y anfotericina B desoxicolato. Por otro lado, el uso de anfotericina B liposomal permitió administrar una mayor dosis de este medicamento a la paciente por un tiempo prolongado, logrando alcanzar una mejoría marcada de las lesiones.

La anfotericina B liposomal es una alternativa para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea, que ha probado ser tan efectiva como la anfotericina desoxicolato en múltiples estudios, pero presentando menos eventos adversos y mejor perfil de seguridad. De esta manera, la guía norteamericana de manejo de la leishmaniasis menciona que es mejor tolerada que el desoxicolato, y menos nefrotóxica. Mas aún, hay reportes exitosos de su uso en formas complejas de leishmaniasis cutánea e incluso está descrito su uso para el manejo de la LD en pacientes pediátricos, similar al caso presentado en este reporte.

El presente reporte ilustra los desafíos tanto de diagnóstico como de tratamiento de la leishmaniasis cutánea en pacientes pediátricos inmunosuprimidos, especialmente en un entorno con barreras sociales, económicas, y geográficas para el acceso a los servicios de salud. Dichas barreras pueden haber contribuido a la demora en el diagnóstico, así como a las interrupciones del tratamiento, y falta de seguimiento adecuado.

En conclusión, se debe considerar a la leishmaniasis en el diagnóstico diferencial cuando se atiendan úlceras crónicas dermatológicas atípicas; incluso en aquellas que presentan un patrón diseminado en diferentes áreas anatómicas, especialmente en sujetos inmunosuprimidos que presenten sospecha epidemiológica. Asimismo, cabe resaltar la importancia de la identificación de la especie de *Leishmania* involucrada especialmente en aquellas formas agresivas o atípicas de la enfermedad, información que puede permitir el pronóstico de la evolución de la enfermedad, así como, un manejo clínico personalizado. Finalmente, es importante resaltar la efectividad terapéutica de la anfotericina B liposo-

mal en pacientes inmunocomprometidos que requieren un tratamiento más agresivo y prolongado que el usual.

Aspectos éticos. Los padres de la paciente dieron su consentimiento informado para el uso de la información e imágenes obtenidas durante el tratamiento para fines de publicaciones científicas.

Contribuciones de los autores. Todos los autores participaron en la concepción y diseño del estudio, redacción y revisión crítica del artículo, y aprobación de la versión final.

Agradecimientos. Al Dr. Alejandro Llanos Cuentas, por la asesoría para el tratamiento del paciente.

Financiamiento. Autofinanciado.

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cunha J, Carrillo E, Moreno J, Cordeiro-da-Silva A. Can Attenuated *Leishmania* Induce Equally Effective Protection as Virulent Strains in Visceral Leishmaniasis? En: *Leishmaniasis - Trends in Epidemiology, Diagnosis and Treatment* [Internet]. 2014 [citado el 4 de julio de 2022] Disponible en: <http://www.intechopen.com/books/leishmaniasis-trends-in-epidemiology-diagnosis-and-treatment>.
- Centers for Disease Control and Prevention. CDC - Leishmaniasis [Internet]. 2021 [citado el 4 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/>.
- Organización Panamericana de Salud. Leishmaniasis [Internet]. 2020 [citado el 6 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/leishmaniasis>.
- Bailey F, Mondragon-Shem K, Haines LR, Olabi A, Alorfi A, Ruiz-Postigo JA, et al. Cutaneous leishmaniasis and co-morbid major depressive disorder: A systematic review with burden estimates. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(2):e0007092. doi: 10.1371/journal.pntd.0007092.
- Bains A, Vedant D, Gupta P, Tegta GR. Unusual presentation of mucocutaneous leishmaniasis in HIV-infected patient. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2016;37(2):193-196. doi: 10.4103/0253-7184.192118.
- Van der Auwera G, Dujardin JC. Species typing in dermal leishmaniasis. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(2):265-94. doi: 10.1128/CMR.00104-14.
- Melgarejo C, Bravo F, Salomón M, Puell L, Feria K, Ramos C, et al. Leishmaniasis cutánea difusa transformada por corticoides. *Folia dermatol Peru*. 2011;22(1):35-9.
- Fresneda Villibor E, Marchesini G, Roselino Ribeiro AL, Oliveira Guaré R. Cutaneous leishmaniasis in an indigenous infant with Down's syndrome: A case report. *Asian Pac J Trop Med*. 2019;12(12):574-6. doi: 10.4103/1995-7645.272488.
- Fraga J, Veland N, Montalvo Alvarez AM, Praet N, Boggild AK, Valencia BM, et al. Accurate and rapid species typing from cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis lesions of the New World. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;74(2):142-50. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.06.010.
- Arteaga-Livias K, Santos-Huerta M, Dámaso-Mata B, Panduro-Correa V, Gonzales-Zamora JA, Rodriguez-Morales AJ. Disseminated Cutaneous Leishmaniasis in a Pediatric Patient from Peru. *J Trop Pediatr*. 2021;67(3):fmaa051. doi: 10.1093/tropej/fmaa051.
- Rincón MY, Silva SY, Dueñas RE, López-Jaramillo P. Leishmaniasis cutánea diseminada: Reporte de dos casos en Santander, Colombia. *Rev Salud Publica*. 2009;11(1):145-50.
- Vélez ID, Jiménez A, Vásquez D, Robledo SM. Disseminated Cutaneous Leishmaniasis in Colombia: Report of 27 Cases. *Case Rep Dermatol*. 2015;7(3):275-86. doi: 10.1159/000441120.
- Bittencourt A, Barral A, Costa JML, Saldanha AC, Badaro F, Barral-netto M, et al. Diffuse Cutaneous Leishmaniasis. *Int J Dermatol*. 1992;31(8):568-70.
- Vélez I, Agudelo S, Robledo S, Jaramillo L, Segura I, Soccol V, et al. Diffuse cutaneous leishmaniasis with mucosal involvement in Colombia, caused by an enzymatic variant of *Leishmania panamensis*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1994;88(2):199. doi: 10.1016/0035-9203(94)90294-1.
- Rosa MEA, Machado PRL. Disseminated Leishmaniasis: Clinical, immunological, and therapeutic aspects. *Drug Dev Res*. 2011;72(6):437-441. doi: 10.1002/ddr.20450.
- Scorza BM, Carvalho EM, Wilson ME. Cutaneous manifestations of human and murine leishmaniasis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6). doi: 10.3390/ijms18061296.
- Hashiguchi Y, Gomez EL, Kato H, Martini LR, Velez LN, Uezato H. Diffuse and disseminated cutaneous leishmaniasis: clinical cases experienced in Ecuador and a brief review. *Trop Med Health*. 2016;44:2. doi: 10.1186/s41182-016-0002-0.
- Machado GU, Prates FV, Machado PRL. Disseminated leishmaniasis: clinical, pathogenic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol*. 2019;94(1):9-16. doi: 10.1590/abd1806-4841.20198775.
- Lindoso JA, Cunha MA, Queiroz IT, Moreira CH. Leishmaniasis-HIV coinfection: current challenges. *HIV AIDS (Auckl)*. 2016;8:147-156. doi: 10.2147/HIV.S93789.
- Calvopina M, Gomez EA, Sindermann H, Cooper PJ, Hashiguchi Y. Relapse of new world diffuse cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Leishmania) mexicana* after miltefosine treatment. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;75(6):1074-7.