

PRESENTACIÓN DE CASOS

Tratamiento con miltefosina de la leishmaniosis cutánea diseminada

Lina María González, Iván Darío Vélez

Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales (PECET), Universidad de Antioquia,
Medellín, Colombia.

La leishmaniosis cutánea diseminada es una forma escasa de leishmaniosis, que se caracteriza por la diseminación sanguínea del parásito que lleva a la aparición de múltiples nódulos y placas en la piel de todo el cuerpo y aun de la mucosa nasal. Se diferencia de la leishmaniosis cutánea difusa en que la alteración de la inmunidad celular es menor y las lesiones pueden tener una descamación epidérmica, en cambio en la leishmaniosis difusa las lesiones son nodulares y hay una anergia celular específica contra el parásito. En este artículo se describe el caso de un paciente colombiano con Leishmaniosis cutánea diseminada causada por *L(V) panamensis* que inicialmente tuvo falla terapéutica al ser tratado con Glucantime y Anfotericina B y quien curó de sus lesiones al recibir tratamiento con Miltefosine.

Palabras claves: Leishmaniosis cutánea diseminada, tratamiento, miltefosine

Miltefosine for disseminated cutaneous leishmaniasis

Disseminated cutaneous leishmaniasis is a rare presentation characterized by hematogenous dissemination of the parasite that causes the appearance of multiple nodules and plaques in the skin of the whole body and even including the nasal mucous membrane. It differs from diffuse cutaneous leishmaniasis because the alteration in cellular immunity is lower and the lesions may have epidermal desquamation. On the other hand, diffuse cutaneous leishmaniasis presents nodular lesions and a specific anergy in the immune response directed against the parasite. This article describes the case of a Colombian patient with disseminated cutaneous leishmaniasis caused by *L. (V) panamensis*. The initial treatments with Glucantime® and Amphotericin B failed, but his lesions healed after treatment with miltefosine.

Key words: Disseminated Cutaneous Leishmaniasis, treatment, Miltefosine

La leishmaniosis cutánea diseminada es una forma poco frecuente de leishmaniosis que puede ser causada por *Leishmania amazonensis* (1), *L. panamensis* (2) y *L. guyanensis* (3). La enfermedad empieza con una lesión primaria tipo nódulo o placa con descamación epidérmica en el sitio de picadura del vector flebotómico y, semanas o meses después, por la diseminación hematológica

de los parásitos, aparecen múltiples lesiones tipo nódulo o placas redondeadas, indoloras, sin ulceración, de diferente tamaño y velocidad de crecimiento, distribuidas por todo el cuerpo, incluidas la mucosa nasal. En Colombia se han informado varios casos, con compromiso mucoso, producidos por *L. (V) panamensis* (2).

Para algunos autores, la leishmaniosis cutánea diseminada es sinónimo de leishmaniosis cutánea difusa pero otros autores diferencian ambas entidades y reservan esta última denominación a la presentación clínica caracterizada por la aparición de múltiples lesiones nodulares que, al confluir en la cara, pueden dar el aspecto de facies leonina semejante al de la lepra lepromatosa, acompañadas de anergia específica contra el

Correspondencia:

Iván Darío Vélez, Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales, PECET, Universidad de Antioquia, Sede de Investigaciones Universitaria, SIU, Lab. 632, Calle 62 No. 52-59. Medellín, Colombia.
Teléfono: (574) 210 6501, fax: (574) 210 6511
idvelez@udea.edu.co

Recibido: 29/08/05; aceptado: 27/06/06

parásito, una pobre respuesta al tratamiento con antimoniales, frecuentes recaídas y la ausencia de infiltrado inflamatorio en la piel, a pesar de la gran cantidad de parásitos, como consecuencia de la falta de respuesta celular inmune, específica contra la *Leishmania* (4). *L. amazonensis* es la especie más frecuentemente implicada y se acepta que depende no sólo de la especie del parásito sino, también, de factores propios del hospedero que lo hacen susceptible a que se inhiba la inmunidad celular cuando está en contacto con el parásito (5).

En los últimos años se ha informado un incremento en el número de casos y para algunos investigadores brasileiros la leishmaniosis cutánea diseminada es una nueva forma emergente de la leishmaniosis cutánea (6). La respuesta terapéutica con antimoniales pentavalentes (Sb^5) es variable. Algunos responden bien a la dosis corriente de 20 mg de Sb^5/kg IM por día por 20 días (2) pero en otros, como el que se presenta en esta comunicación, la respuesta terapéutica a los antimoniales pentavalentes es mala. Para alcanzar una mejor respuesta terapéutica se ha sugerido la utilización de antimoniales pentavalentes por periodos más prolongados (30 días) y con seguimiento estricto (6).

El disponer de alternativas terapéuticas para todas las formas de leishmaniosis es una necesidad sentida de los médicos, los investigadores y las autoridades de salud de todos los países en donde se presentan casos de esta enfermedad.

Una alternativa terapéutica debe tener entre sus características una alta eficacia -aun para las cepas resistentes a los antimoniales-, baja toxicidad, bajo costo, disponibilidad en las regiones apartadas en donde se presentan los casos clínicos y vía de administración oral o tópica.

Desde hace varios años se ha investigado un tratamiento oral efectivo para la leishmaniosis cutánea y la visceral. Luego de múltiples ensayos clínicos fallidos con mefloquina (7), alopurinol (8) y ketoconazol (9), la miltefosina (1 hexa-decilfosfolina), un fosfolípido alcalino desarrollado inicialmente como agente antineoplásico, demostró buena actividad anti-*Leishmania* y fue avalado por la Organización Mundial de la Salud

como tratamiento de primera elección para la leishmaniosis visceral producida por *L. (L) donovani* en India y Sudán, donde la resistencia a los antimoniales pentavalentes es del orden del 60% (10,11).

Este mismo tratamiento fue evaluado en Colombia para el establecimiento de una dosis óptima para el tratamiento de la leishmaniosis cutánea (12) y, posteriormente, en estudio multicéntrico realizado en Colombia y Guatemala, se encontraron eficacias de 91% y 53%, respectivamente, diferencia terapéutica causada al parecer por la diferencia en las especies de *Leishmania* prevalentes en ambos países, siendo tan sólo del 33% para *L. (V) braziliensis* (13).

No conocemos ningún informe del uso de miltefosina para el tratamiento de la leishmaniosis cutánea diseminada, la cual se empleó en el paciente que se presenta en este informe, ante la falla terapéutica previa a dos ciclos de Glucantime® y uno de anfotericina B y, luego de haber aceptado, mediante consentimiento informado, recibir este tratamiento.

Presentación del caso

Se trata de un hombre de 26 años, proveniente del área rural del municipio de Urrao (Antioquia, Colombia). Consultó al hospital local por primera vez en noviembre de 2002, con manifestaciones clínicas de una lesión de un mes de evolución tipo placa, localizada en el cuello. Se diagnosticó leishmaniosis cutánea y se inició tratamiento con Glucantime®, 20 mg Sb^5/kg por día por un período de 20 días. Al final del tratamiento el paciente no sólo no presentó mejoría de la lesión sino que, por el contrario, aparecieron múltiples lesiones por todo el cuerpo. Se consideró falla terapéutica y en enero de 2003 se le inició un segundo ciclo de Glucantime® a la misma dosis, sin lograrse ninguna mejoría.

En marzo de 2003 el paciente fue remitido al Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales (PECET) de Medellín. Al ingreso el paciente presentaba aproximadamente 300 lesiones en piel, tipo nódulo y placa con costras epidérmicas, sin compromiso mucoso y sin síntomas constitucionales. No presentaba

antecedentes personales de importancia. Se realizaron de nuevo exámenes diagnósticos y se encontró un examen directo positivo, la prueba intradérmica de Montenegro de 10 mm a las 48 horas y cultivo positivo. La identificación de la cepa por la técnica de anticuerpos monoclonales mostró que se trataba de *L. (V) panamensis*.

Al paciente se le inició tratamiento hospitalario con anfotericina B, 1 mg/kg IM por día por nueve días, con respuesta parcial, pero el tratamiento debió suspenderse por toxicidad renal con un incremento de la concentración de creatinina sérica de 2,4 mg/dl y disminución significativa de la función renal.

En julio de 2003 se inició la administración de Miltefosine®, gentilmente suministrado por H. Sindermann de Zentaris, a la dosis de 150 mg/día por 28 días. Antes de iniciar el tratamiento, el paciente ya presentaba normalidad de su función renal y hepática y las cifras del hemograma estaban en los valores normales.

Se siguieron las instrucciones del fabricante del fármaco y se hizo seguimiento clínico y de laboratorio (hematológico, renal y hepático) semanalmente durante el tratamiento. Todos los exámenes resultaron normales; sólo presentó un incremento leve del valor de la creatinina sérica en la tercera semana (1,68 mg/dl), que se normalizó en la cuarta semana. El paciente no presentó ninguna reacción adversa seria ni complicaciones durante el tratamiento. Al final de los 28 días del tratamiento las lesiones eran más pequeñas o habían desaparecido y no se presentaron nuevas lesiones.

Se realizó seguimiento clínico a los 45 días, cuatro meses y dos años luego de finalizado el tratamiento. El paciente no presentó recaídas y las lesiones se encontraban completamente curadas.

Discusión

Se trata de un paciente con leishmaniosis cutánea diseminada, toda vez que tenía una diseminación de una lesión inicial, con la aparición de cerca de 300 lesiones cutáneas tipo nódulo y placa en todo el cuerpo, con respuesta positiva a la prueba intradérmica de Montenegro de 10 mm, que no presentó respuesta terapéutica a los antimoniales

pentavalentes y no toleró la administración de anfotericina B.

Es un nuevo caso de diseminación de la enfermedad a partir de una lesión inicial, causada por *L. (V) panamensis*, especie que predomina en la región norte y occidental de Colombia y que produce un gran polimorfismo clínico con compromisos cutáneos, mucosos y diseminados (2,14).

La dosis seleccionada para el tratamiento con Miltefosina® fue de 150 mg por día por 4 semanas, equivalente a 2 mg/kg por día por 28 días, que fue la mejor respuesta terapéutica obtenida por Soto *et al.* para el tratamiento de leishmaniosis cutánea en Colombia (12).

A pesar que se trata de un solo caso clínico, esta buena respuesta terapéutica en un paciente que no respondió al tratamiento con antimoniales pentavalentes señala la posibilidad de emplear la Miltefosina® para el tratamiento de la leishmaniosis cutánea que no respondan a los antimoniales; también, presenta una buena alternativa terapéutica para la leishmaniosis cutánea diseminada que debería evaluarse, igualmente, para el tratamiento de la leishmaniosis cutánea difusa.

Diferentes estudios han reportado algunas reacciones adversas como cefalea, mareos, dolor abdominal, náuseas, vómito y diarrea y aumento de la creatinina y de las transaminasas hepáticas. La Miltefosina® está contraindicada en el embarazo. En este reporte el paciente no presentó ningún efecto secundario, excepto un aumento transitorio de la creatinina. Los estudios con mayores series de casos permitirán concluir sobre la eficacia de la Miltefosina® en el tratamiento de la leishmaniosis cutánea resistente a los antimoniales y su utilidad en el tratamiento de la leishmaniosis cutánea diseminada y de la leishmaniosis cutánea difusa.

Conflicto de intereses

Los autores manifestamos que no existe conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. J. Soto por su gestión para la consecución de la Miltefosine.

Financiación

Este estudio fue financiado por el Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales PECET, Universidad de Antioquia.

Referencias

1. **Silveira FT, Lainson R, Corbett CE.** Further observations on clinical, histopathological, and immunological features of borderline disseminated cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. Mem Inst Oswaldo Cruz 2005;100:525-34.
2. **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;88:199.
3. **Couppie P, Clyti E, Sainte-Marie D, Dedet JP, Carme B, Pradinaud R.** Disseminated cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania guyanensis*: case of a patient with 425 lesions. Am J Trop Med Hyg 2004;71:558-60.
4. **Salman SM, Rubeiz NG, Kibbi AG.** Cutaneous leishmaniasis: clinical features and diagnosis. Clin Dermatol 1999;17:291-6.
5. **World Health Organization.** Control of the leishmaniasis. Report of WHO Expert Committee. Technical Report Series. Geneva: WHO; 1990.
6. **Salaiza-Suazo N, Volkow P, Tamayo R, Moll H, Gillitzer R et al.** Treatment of two patients with diffuse cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania mexicana* modifies the immunohistological profile but not the disease outcome. Trop Med Int Health 1999;4:801-11.
7. **Hendrickx EP, Agudelo SP, Muñoz DL, Puerta JA, Vélez ID.** Lack of efficacy of mefloquine in the treatment of New World cutaneous leishmaniasis in Colombia. Am J Trop Med Hyg 1998;59:889-92.
8. **Vélez I, Agudelo S, Hendrickx E, Puerta J, Grogl M, Modabber F et al.** Inefficacy of allopurinol as monotherapy for Colombian cutaneous leishmaniasis. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1997;126:232-6.
9. **Arana B, Rizzo N, Díaz A.** Chemotherapy of cutaneous leishmaniasis: a review. Med Microbiol Immunol (Berl) 2001;190:93-5.
10. **Sundar S, Gupta LB, Makharia MK, Singh MK, Voss A, Rosenkaimer F et al.** Oral treatment of visceral leishmaniasis with miltefosine. Ann Trop Med Parasitol 1999;93:589-97.
11. **Sundar S, Rosenkaimer F, Makharia Mk, Goyal AK, Mandal AK, Voss A et al.** Trial of oral miltefosine for visceral leishmaniasis. Lancet 1998;352:1821-3.
12. **Soto J, Toledo J, Gutiérrez P, Nicholls RS, Padilla J, Engel J et al.** Treatment of American cutaneous leishmaniasis with miltefosine, an oral agent. Clin Infect Dis 2001;33:E57-61.
13. **Soto J, Arana BA, Toledo J, Rizzo N, Vega JC, Díaz A et al.** Miltefosine for New World Cutaneous leishmaniasis. Clin Infect Dis 2004;38:1266-72.
14. **Saravia NG, Segura I, Holguín AF, Santrich C, Valderrama L, Ocampo C.** Epidemiologic, genetic, and clinical associations among phenotypically distinct populations of *Leishmania (Viannia)* in Colombia. Am J Trop Med Hyg 1998;59:86-94.