

## Leishmaniasis con fenómeno de eliminación transepidermica. Descripción de dos casos en pacientes con sida

M.<sup>a</sup> Luisa Espinel<sup>a</sup>, Juan A. Martín-Jaramillo<sup>a</sup>, Blas Meléndez-Guerrero<sup>b</sup> y Sofía Vázquez-Navarrete<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Dermatología. Hospital Comarcal del Servicio Andaluz de Salud. La Línea de la Concepción. Cádiz. España.

<sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Comarcal del Servicio Andaluz de Salud. La Línea de la Concepción. Cádiz. España.

**Resumen.**—A continuación se describen 2 casos de leishmaniasis visceral en pacientes con sida que mostraron «eliminación transepidermica». En uno de ellos se observó el parásito en los queratinocitos a lo largo de toda la epidermis y a todos los niveles de ésta, con independencia de las glándulas sudoríparas ecrinas y también en el interior de los queratinocitos alrededor de los acrosiringios, en el interior de las células de los ductos ecrinos y de las glándulas ecrinas, lo cual sugiere eliminación de leishmanias a través de los queratinocitos epidérmicos y de las glándulas ecrinas. En el otro caso, el parásito se encontró en las glándulas, ductos ecrinos y en los queratinocitos alrededor de los acrosiringios, sugiriendo la eliminación a través de las glándulas sudoríparas ecrinas. Se revisa este fenómeno en el conjunto de enfermedades infecciosas y más concretamente en los casos de leishmaniasis descritos.

**Palabras clave:** leishmaniasis visceral, fenómeno de eliminación transepidermica, sida.

### LEISHMANIASIS WITH TRANSEPIDERMAL ELIMINATION PHENOMENON. DESCRIPTION OF TWO CASES IN PATIENTS WITH AIDS

**Abstract.**—Two cases of visceral leishmaniasis in patients with AIDS who showed «transepidermal elimination» are described below. In one of them, the parasite was observed in the keratinocytes along the entire epidermis and at all of its levels, independently from the eccrine sweat glands, and also inside the keratinocytes around the acrosyringia, inside the eccrine duct and eccrine gland cells, suggesting elimination of leishmania through the epidermal keratinocytes and the eccrine glands. In the other case, the parasite was found in the eccrine glands and ducts and in the keratinocytes around the acrosyringia, suggesting elimination through the eccrine sweat glands. This phenomenon is reviewed in infectious diseases as a whole and more specifically in the cases of leishmaniasis described.

**Key words:** visceral leishmaniasis, transepidermal elimination phenomenon, AIDS.

## INTRODUCCIÓN

De los tipos de respuesta descritos por Mehregan<sup>1</sup> frente a la presencia de sustancias anormales en la dermis, las partículas más pequeñas serían eliminadas a través de canales epidérmicos angostos, con poco daño de estructuras adyacentes. Mehregan denominó a este fenómeno como eliminación transepidermica y definió a su vez tres tipos de trans migración, de acuerdo con el tamaño de la sustancia eliminada y al grado de reacción de la epidermis<sup>1,2</sup>.

Se ha descrito la eliminación transepidermica de organismos en la lepra, tuberculosis, cromoblastomycosis, blastomycosis, criptococosis, botriomicosis, histoplasmosis, aspergilosis y esquistosomiasis<sup>3-10</sup>.

La mayoría de estos organismos serían eliminados según los tipos II y III de trans migración de Mehregan<sup>1,2</sup>, es decir, a través de microabscesos o bien vía histiocitaria, en el interior de una epidermis acantósica,

con formación de pequeños canales y denso infiltrado inflamatorio de la dermis. En los casos de leishmaniasis, la trans migración se produciría según el tipo I descrito por Mehregan<sup>1,2</sup> en una epidermis sin mayor disrupción anatómica y con mínimo infiltrado inflamatorio. Se ha descrito eliminación de los cuerpos de leishmanias a través de los queratinocitos<sup>10-13</sup>, los folículos pilosos<sup>12</sup> y las glándulas sudoríparas ecrinas<sup>2</sup>.

A continuación se describen 2 nuevos casos de eliminación transepidermica en 2 pacientes con leishmaniasis visceral y sida.

## DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS

### Caso 1

Un varón de 36 años de edad, ex adicto a drogas por vía parenteral, con antecedentes de infección por VIH en estadio C3, tuberculosis pulmonar, retinitis por citomegalovirus y hepatopatía crónica por virus C con descompensación ascítica previa, aquejaba desde hacía aproximadamente 2 años una anemia muy grave y presentaba una erupción cutánea intensamente pruriginosa, negándose en repetidas ocasiones a la realización de las pruebas diagnósticas.

*Correspondencia:*

M.<sup>a</sup> Luisa Espinel.

Padre Pandelo, 6. La Línea de la Concepción. 11300 Cádiz. España.  
fgato@vorldian.com

Recibido el 30 de diciembre de 2003.

Aceptado el 28 de abril de 2004.

El paciente es traído en la actualidad por un cuadro febril de 2 semanas de evolución con deterioro importante del estado general. A la exploración destacó una marcada hepatoesplenomegalia y una erupción cutánea generalizada, constituida por múltiples pápulas hiperpigmentadas, con importante afectación de manos y pies (fig. 1).

La ecografía abdominal mostró hepatomegalia homogénea y bazo marcadamente aumentado de tamaño y la biopsia de médula ósea reveló una importante parasitación por leishmanias. En la analítica destacaba una cifra de 1.100 leucocitos/ $\mu$ l, con 530 linfocitos totales; CD4, 15; hemoglobina, 5,8 g/dl; hematocrito, 18 %; volumen corpuscular medio (VCM), 87; plaquetas, 50.000/ $\mu$ l; actividad de protrombina, 39 %; urea, 54; creatinina, 1,2 mg/dl; GOT, 65 U/l; LDH, 295 U/l. La serología para leishmania (IFI) resultó positiva a título 1/1.280.

La biopsia cutánea mostró una epidermis con hiperqueratosis homogénea sin paraqueratosis y mínimo infiltrado inflamatorio. Se observaban múltiples amastigotes en el interior de los queratinocitos, con degeneración vacuolar y libres a todos los niveles de la epidermis, incluyendo la capa granulosa y entre la queratina de la capa córnea. También se observaron en menor proporción en el conducto excretor ecrico y en el acrosiringio. En la dermis y la hipodermis se apreciaban múltiples organismos intra y extracelulares, entre los haces de colágena, alrededor de las glándulas ecricas, entre los adipocitos y alrededor de los vasos sanguíneos (figs. 2 y 3).

Se inició tratamiento con glucantime intramuscular a dosis de 850 mg/día durante 3 semanas con bastante mejoría de las lesiones cutáneas, precisándose varios ciclos con antimoniales hasta la actualidad, por posteriores recidivas.

## Caso 2

Un varón de 35 años de edad, ex ADVP, con antecedentes de VIH en estadio B3, tuberculosis pulmonar e infección por el VHC, ingresó para estudio de pancitopenia, fiebre y dolores articulares. En la exploración se apreciaron múltiples lesiones cutáneas papulonodulares en el tronco y extremidades, adenopatías inguinales y en la cara anterior del muslo derecho. En la analítica destacaba una cifra de leucocitos de 1.700/ $\mu$ l, con 390 linfocitos totales y CD4, 32; hemoglobina, 9 g/dl; hematocrito, 27 %; VCM, 84; plaquetas, 80.000/ $\mu$ l; velocidad de sedimentación globular, 73; LDH, 223 U/l. Resto de parámetros normales. La serología (IFI) para leishmanias resultó negativa.

La ecografía abdominal reveló hepatoesplenomegalia homogénea y adenopatías mesentéricas y retroperitoneales. La ecografía de partes blandas reveló adenopatías en el muslo derecho. Las biopsias del ganglio inguinal derecho y de la médula ósea mostraron abundantes parásitos del género leishmania.



Fig. 1.—Múltiples pápulas eritematovioláceas en el dorso de las manos.

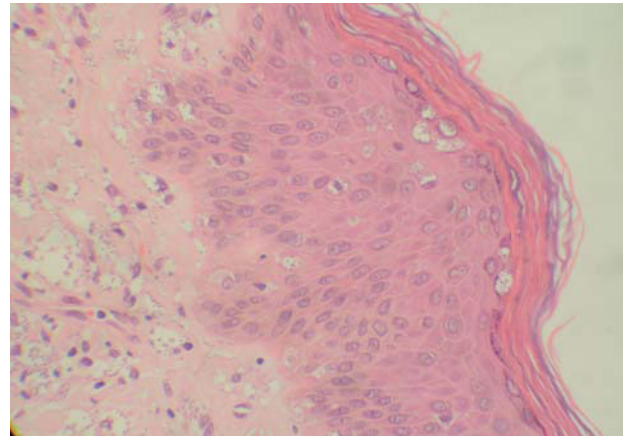


Fig. 2.—Numerosas leishmanias a todos los niveles de la epidermis, incluida la granulosa y entre la queratina de la capa córnea. (Hematoxilina-eosina, 400.)

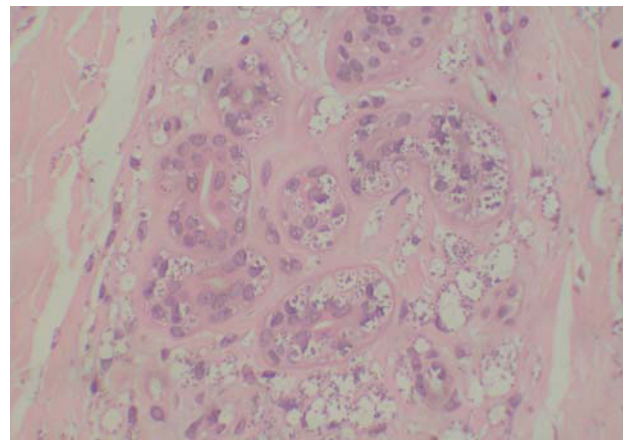


Fig. 3.—Abundantes amastigotes en las glándulas y ductos ecricos. (Hematoxilina-eosina, 400.)

Se realizó una biopsia cutánea observándose una epidermis con hiperqueratosis compacta sin paraqueratosis, y mínimo infiltrado inflamatorio en la dermis. Se detectaban múltiples cuerpos de leishmania en

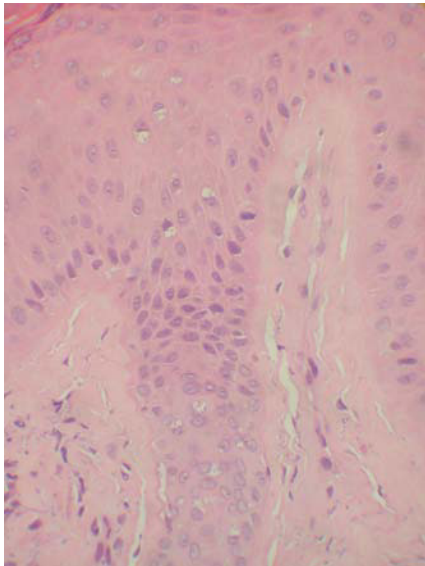


Fig. 4.—Eliminación de leishmanias a través de los acrosiringios. (Hematoxilina-eosina, 400.)

dermis papilar y reticular, tanto en el interior de los macrófagos como libres entre los haces de colágena, y alrededor de las glándulas ecrinas. Se encontraron amastigotes en queratinocitos basales y en número muy escaso en estratos medios de la epidermis; en cambio, existían en gran cantidad en el interior de los acrosiringios, en los ductos ecrinos y en las glándulas ecrinas subyacentes (fig. 4).

Se inició tratamiento con glucantime a dosis de 850 mg/día durante 3 semanas, con excelente evolución, muy buena respuesta de las lesiones cutáneas y de los dolores articulares, con disminución del bazo y de la LDH. A pesar de esta favorable respuesta inicial se precisaron varios ciclos de tratamiento con glucantime (850 mg/día) más alopurinol (900 mg/día) por recaídas posteriores, planteándose en la última recaída iniciar tratamiento con anfotericina liposomal.

## DISCUSIÓN

La mayoría de los casos de leishmaniasis visceral en pacientes con VIH se presentan en estadios avanzados de la enfermedad, con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a 200 cél./ $\mu$ l y alrededor del 70 % cumplen criterios de sida<sup>14</sup>. En zonas endémicas se estima que entre el 1 y el 3 % de los pacientes con sida están infectados<sup>14</sup>. De hecho, aunque la leishmaniasis no esté en la actualidad incluida entre los criterios definitivos de sida se ha propuesto su inclusión<sup>15</sup>. Las manifestaciones clínicas de leishmaniasis visceral en estos pacientes no son sustancialmente diferentes a las de los pacientes inmunocompetentes. El 75 % presentan la tríada clásica de fiebre, hepatosplenomegalia y pancytopenia, de evolución crónica y recurrente. Sin em-

bargo, se pueden presentar manifestaciones clínicas y localizaciones atípicas, síntomas vagos, hepatosplenomegalia ligera y alteraciones analíticas o serológicas negativas<sup>16</sup>.

El compromiso cutáneo, que puede preceder o seguir a la afectación visceral, parece ser más frecuente en pacientes con sida. Destacan la gran variabilidad en su presentación clínica, la tendencia a la recidiva y el intenso prurito de las lesiones<sup>17</sup>. No existe una forma cutánea característica y puede presentarse en forma de máculas<sup>13,17,18</sup>, placas<sup>13,17</sup>, pápulas<sup>13,17,19</sup>, nódulos<sup>2,19</sup>, lesiones similares a dermatomiositis<sup>13</sup>, formas difusas<sup>20</sup>, úlceras<sup>18</sup> e infiltración de tatuajes<sup>17</sup>.

La detección de leishmanias en las lesiones cutáneas no implica necesariamente el papel causal del parásito en ellas; es necesario descartar otros procesos y demostrar una clara correlación con la evolución sistémica y con la respuesta al tratamiento<sup>17,18</sup>. De hecho, se ha demostrado el parásito coincidiendo con lesiones de sarcoma de Kaposi<sup>2,15,21</sup>, dermatofibroma<sup>17</sup>, psoriasis<sup>17</sup>, síndrome de Reiter<sup>17</sup>, aftas bucales<sup>17</sup>, y en coinfección con el virus del herpes<sup>22,23</sup> con el criptococo<sup>17</sup>, y en la angiomatosis bacilar<sup>17</sup>. También se ha descrito en múltiples biopsias de piel sana<sup>2,13,15</sup>, a lo que Perrin et al<sup>2</sup> denominaron «leishmaniasis silente», lo cual sugiere la inclusión de esta enfermedad entre las causas de dermatosis invisibles. El estudio histopatológico de las lesiones cutáneas de leishmaniasis visceral, así como de la piel aparentemente normal en pacientes con sida, suele mostrar un infiltrado inflamatorio linfohistiocitario perivascular, predominantemente en la dermis papilar, con organismos de leishmanias en el interior de los histiocitos, así como libres entre los haces de colágena, en el panículo adiposo e, incluso, en algunas luces vasculares<sup>2</sup>. También se puede observar desde la formación de granulomas a un infiltrado masivo de histiocitos repletos de leishmanias, que dejan una estrecha banda respetada en la dermis superficial<sup>17</sup>.

Aunque se ha descrito la eliminación transepidérmica en la leishmaniasis cutánea en pacientes inmunocompetentes, observándose eliminación de amastigotes a través de los queratinocitos y de los folículos pilosos<sup>11,12</sup>, fue Perrin et al<sup>2</sup> quienes observaron por primera vez este fenómeno en un paciente con leishmaniasis visceral y sida. Estos autores describieron la presencia de leishmanias dentro de las células epiteliales de las glándulas ecrinas y dentro de los ductos ecrinos; también se encontraba el parásito en los queratinocitos alrededor de los acrosiringios, lo que sugiere la eliminación transepidérmica a través de las glándulas sudoríparas ecrinas. Posteriormente, otros casos han mostrado la presencia del parásito en las glándulas y en los ductos ecrinos<sup>13,24</sup>. Daudén et al<sup>13</sup> describieron un caso con gran cantidad de leishmanias en las glándulas y ductos ecrinos, así como en la epidermis, incluso en las capas más superficiales de ésta, pero en secciones seriadas se demostraba que las

áreas en las que los organismos abundaban dentro de los queratinocitos eran independientes de las glándulas ecrinas, lo que indicaba hacia una eliminación transepidérmica a través de los queratinocitos.

Nuestros 2 casos mostraron cuerpos de leishmanias tanto en los queratinocitos de la epidermis como en las glándulas y ductos ecrinos, pero en secciones seriadas se demostró, en el primer caso, la presencia de leishmanias en los queratinocitos epidérmicos con independencia de las glándulas ecrinas, en casi toda la epidermis, así como en algunos ductos ecrinos, inmediatamente por encima de glándulas ecrinas repletas de leishmanias, lo que sugiere eliminación del parásito a través de los queratinocitos epidérmicos y de las glándulas ecrinas; por otro lado, en el segundo caso se observó una clara correlación entre las zonas epidérmicas y las glándulas ecrinas afectadas, lo cual parece indicar la eliminación del parásito a través de las glándulas ecrinas. La presencia del parásito en la piel aparentemente normal y en procesos cutáneos con los que no está relacionado se explicaría por la diseminación masiva del mismo ante un sistema inmunitario totalmente ineficaz con invasión de las células del sistema mononuclear fagocítico y tejidos ricos en éste, incluida la piel. Con independencia de que la eliminación tenga lugar a través de los queratinocitos epidérmicos o de las glándulas sudoríparas ecrinas, se desconoce el significado de este fenómeno, que para Perrin et al<sup>2</sup> podría ser crítico en la transmisión de la leishmaniasis visceral.

## BIBLIOGRAFÍA

- Mehregan AH. Transepithelial elimination. En: Mali JW, editor. Current problems in dermatology. Basel: Karger, 1970;3:124-47.
- Perrin C, Taillan B, Hofman P, Mondain V, Lefichoux Y, Michiels JF. Atypical cutaneous histological features of visceral leishmaniasis in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Dermatopathol* 1995;17:145-50.
- Patterson JW. Progress in the perforating dermatoses. *Arch Dermatol* 1989;125:1121-3.
- Goette DK, Odom RB. Transepithelial elimination of granulomas in cutaneous tuberculosis and sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:126-8.
- Goette DK, Robertson D. Transepithelial elimination in chromomycosis. *Arch Dermatol* 1984;120:400-1.
- Okuda C, Ito M, Oka K. Relationship between tissue reactions and morphological changes of the fungi in chromoblastomycosis morphometry and electron microscopy. *Arch Dermatol Res* 1992;284:95-9.
- Goette DK. Transepithelial elimination in botryomycosis. *Int J Dermatol* 1981;20:198-200.
- Welykyj S, Von Heimburg A, Massa MC, et al. Cutaneous lesions of histoplasmosis with transepidermal elimination in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Cutis* 1991;47:397-400.
- Hartman PD, Kaplan RP. Transepithelial elimination in cutaneous aspergillosis. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:1305-7.
- Wood MG, Spolovitz H, Schetman D. Schistosomiasis. *Arch Dermatol* 1976;112:690-2.
- Kurban AK, Malak JA, Farah FS, Chaglassian HT. Histopathology of cutaneous leishmaniasis. *Arch Derm* 1966;93:397-401.
- Azadeh B, Abdullah F. Transepithelial elimination in cutaneous leishmaniasis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1995;75:159.
- Dauden E, Peñas PF, Ríos L, et al. Leishmaniasis presenting as a dermatomyositis-like eruption in AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:316-9.
- World Health Organization. AIDS, leishmaniasis, dangers of dash highlighted. *TDR News* 1991;36:1.
- Yebra M, Segovia J, Manzano L, Vargas JA, Quirós LB, Alvar J. Disseminated-to-skin Kala-azar and the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1988;108:490-1.
- Pintado V, Martín-Rabadán P, Rivera ML, Moreno S, Bouza E. Visceral leishmaniasis associated with HIV infection. *Medicine* 2001;80:54-73.
- Bosch RJ, Rodrigo AB, Sánchez P, Gálvez MV, Herrera E. Presence of Leishmania organisms in specific and non-specific skin lesions in HIV-infected individuals with visceral leishmaniasis. *Int J Dermatol* 2002;41:670-5.
- Herrera E, Bosch RJ, Fernández F, De Troya M, Sánchez P. The presence and significance of leishmania in mucocutaneous biopsies from HIV patients with visceral leishmaniasis. *Eur J Dermatol* 1996;6:501-4.
- Botella R, SanMartín O, Febrer MI, et al. Leishmaniasis cutaneo-visceral: una nueva infección oportunista en pacientes infectados por VIH. *Med Cut ILA* 1990;18:119-23.
- Belda A, Pascual JM, Prats A, García J. Erythroderma as presentation form of visceral leishmaniasis in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Rev Clin Esp* 1992;191:454.
- Abajo P, Buezo GE, Fraga J, Sanz J, Daudén E. Leishmaniasis and Kaposi's sarcoma in an HIV-infected patient. *Am J Dermatopathol* 1997;19:101-3.
- España A, Hermida JM, Montilla P, Buzón L. Leishmaniasis cutánea y sistémica con infección por virus herpes en un paciente con SIDA. *Rev Clin Esp* 1990;187:437.
- Barrio J, Lecona M, Cosin J, Olalquiaga FJ, Hernanz JM, Soto J. Leishmania infection occurring in herpes zoster lesions in a HIV-patient. *Br J Dermatol* 1996;134:164-6.
- Ara M, Maillo C, Peon G, et al. Visceral leishmaniasis with cutaneous lesions in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Br J Dermatol* 1998;139:114-7.