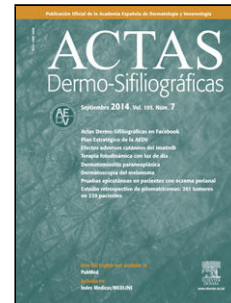


Journal Pre-proof

[[Artículo traducido]] Lesiones cutáneas diseminadas en una paciente inmunocomprometida: un reto diagnóstico

P.M. Guavita Falla B. Rodríguez Lechtig E. Peñaranda Contreras C. Cortés Correa



PII: S0001-7310(24)00809-3

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2024.10.035>

Reference: AD 4126

To appear in: *Actas dermosifilograficas*

Received Date: 14 October 2023

Accepted Date: 16 March 2024

Please cite this article as: Guavita Falla PM, Rodríguez Lechtig B, Peñaranda Contreras E, Cortés Correa C, [[Artículo traducido]] Lesiones cutáneas diseminadas en una paciente inmunocomprometida: un reto diagnóstico, *Actas dermosifilograficas* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.10.035>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2024 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Refers to AD_4003

Cartas científico-clínicas

Disseminated Cutaneous Lesions in an Immunocompromised Patient: A Diagnostic Challenge

[[Artículo traducido]] Lesiones cutáneas diseminadas en una paciente inmunocomprometida: un reto diagnóstico

Authors

P. M. Guavita Falla^{a,b}

B. Rodríguez Lechtig^{b,c}

E. Peñaranda Contreras^{a,b}

C. Cortés Correa^{a,b}

^a Dermatology Program, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá-Colombia.

^b Dermatology Service, Hospital Universitario de La Samaritana, Bogotá-Colombia.

^c Dermatology Program, School of Medicine, Universidad El Bosque, Bogotá-Colombia.

Corresponding author: Piedad Marcela Guavita Falla. E-mail address: pmguavitaf@unal.edu.co.

Sr. Director:

Los pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y recuentos de CD4+ <200 células/ μ l son más vulnerables a las infecciones oportunistas que pueden generar

presentaciones difíciles con un diagnóstico equivocado potencial. Un enfoque sistemático podría prevenir los errores en casos complejos.

Una mujer de 40 años de edad, procedente de una región selvática tropical, y hospitalizada por enfermedad diarreica aguda, fue remitida a nuestra unidad debido a historia de dos años de lesiones cutáneas múltiples que aparecieron en su pierna izquierda con ulceración subsiguiente, seguida de lesiones similares en el rostro y los brazos. Había sido diagnosticada de VIH dos años antes, y tenía poca adherencia a la terapia antirretroviral altamente activa (HAART). La exploración física reveló nódulos y placas eritematosos pardos con costras hemáticas en el rostro, parte anterior de los antebrazos y piernas (Fig. 1a–c Fig. 1). No se encontraron lesiones mucosas ni linfadenopatías. Las pruebas de laboratorio reflejaron una carga viral de VIH de 446.816 copias/ml y un recuento de CD4+ de 152 células/ μ l. Los TAC torácicos y abdominales fueron normales. La biopsia cutánea reveló dermatitis nodular granulomatosa dérmica sugestiva de infección histoplasmática debido a positividad de estructuras de Gomori en el interior de los histiocitos (Fig. 1d). Se inició tratamiento con anfotericina B liposomal (dosis total de 1.080 mg) durante 8 días, seguida de itraconazol 200 mg/día durante 14 días, con mejora clínica.

Transcurrido un mes, la paciente regresó con incremento de infiltración de las lesiones y prueba urinaria negativa de antígenos, debilitando por tanto el diagnóstico inicial. Una segunda biopsia cutánea reflejó dermatitis nodular granulomatosa, organismos intracelulares consistentes con amastigotes, positividad citoplasmática anti-CD68 intensa (Fig. 1e–g), y tinción negativa de Gomori. La PCR (reacción en cadena de la polimerasa) a tiempo real confirmó la presencia de *leishmania viannia*. Las TC torácicas y abdominales adicionales fueron nuevamente normales. Los cultivos y pruebas histopatológicas cutáneas y las biopsias pulmonares resultaron negativos para hongos.

Se diagnosticó leishmaniosis cutánea difusa (LCD) reiniciándose la terapia de anfotericina B liposomal, a la vista de la buena respuesta previa, para completar una dosis total de 2.200 mg, logrando mejora cutánea.

Durante el seguimiento a los tres meses, las lesiones cutáneas desarrollaron un aspecto verrugoso, lo cual se consideró un signo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (IRIS) a la vista de la adherencia adecuada a HAART, carga viral de VIH de 110 copias/ml, recuento de CD4+ de 500 células/ μ l y biopsia cutánea negativa para amastigotes. En consecuencia, se prescribieron corticosteroides sistémicos. Seguidamente, tras su última alta hospitalaria, se perdió a la paciente para el seguimiento.

La LCD es una forma crónica rara de leishmaniasis en la que existe una respuesta reducida a los antígenos de leishmania y, por tanto, se observa en aquellos casos con deficiencia de la inmunidad celular¹. El cuadro clínico en los pacientes coinfectados de VIH puede ser grave, con más de 200 lesiones, o tener un curso progresivo². En este contexto, pueden observarse dificultades diagnósticas clínicas en las que los aspectos diferenciales más importantes son lepra lepromatosa e histoplasmosis diseminada, entre otros³. De igual modo, los resultados histopatológicos pueden no ser concluyentes, dada la similitud a otras entidades en los que ciertos hallazgos podrían conducir a un diagnóstico equivocado (ej.: granulomas, macrófagos parasitados)^{4,5}.

En nuestro caso, las lesiones cutáneas fueron similares a las de histoplasmosis, y las estructuras de Gomori positivas dentro de los histiocitos observadas en la primera biopsia condujeron a este

diagnóstico inicial. En la leishmaniasis, este hallazgo último y raro podría deberse a cierto tipo de artefacto procedente de la técnica histológica, donde los núcleos de amastigotes podrían captar nitrato de plata (AgNO₃) del tricrómico de Gomori⁵. Más allá de un error técnico, otra explicación posible es la presencia de estructuras que asemejan cuerpos de Michaelis-Gutmann (MGB), reportada en algunos casos de leishmaniasis cutánea^{6,7}. Los MGB, que se encuentran habitualmente en malacoplaquia, son positivos para Gomori y Von Kossa. En la infección por leishmania, dichas estructuras son positivas a Gomori pero pueden ser negativas a Von Kossa, habiéndose conjeturado que corresponden a contaminación bacteriana o fagosomas/fagolisosomas transformados por el parásito^{6,7}. El microscopio electrónico es útil para confirmar la presencia de MGB, pero no se utilizó en nuestro caso.

Aunque la coinfección histoplasmática fue plausible en nuestra paciente, se descartó considerando la evidencia de (1) un enfoque multidisciplinar (Dermatología, Medicina Interna, Enfermedades infecciosas, Neumología, entre otros) en cada hospitalización con estudios complementarios relevantes que no encontraron ningún compromiso pulmonar ni cutáneo en las imágenes seriadas, ni en las muestras repetidas para citología, cultivos, biopsias y detección de antígenos, (2) el cuadro clínico esperado en nuestro contexto habría sido histoplasmosis diseminada (HD), caracterizada por esplenomegalia, hepatomegalia, adenopatía, pancitopenia y enfermedad pulmonar, además de lesiones cutáneas^{4,5}. No se observó ninguno de estos signos extracutáneos durante el seguimiento. Debemos mencionar que los signos cutáneos relacionados con la DH son casi siempre una característica de la enfermedad diseminada, en la que el foco pulmonar es el punto inicial de diseminación a la piel⁴.

Proponemos estas estrategias para abordar las dificultades diagnósticas anteriormente mencionadas: (1) considerar la epidemiología, dado que se producen ciertas entidades en zonas específicas; (2) las claves clínicas e histológicas específicas de cada enfermedad permiten estrechar el rango diagnóstico (Tablas 1 y 2 Tablas 1 y 2)¹⁻⁵; (3) en situaciones de características complejas o solapadas, además de las biopsias repetidas obtenidas de diferentes lesiones, junto con el examen de múltiples secciones seriadas y tinciones específicas, es necesario realizar técnicas diagnósticas adicionales tales como PCR (Tabla 2)^{2,3,8}. También sugerimos utilizar una combinación de métodos, ya que algunos de ellos podrían tener sensibilidad limitada^{3,8}; (4) hay que recordar que en los pacientes con HIV, las coinfecciones tienen el potencial de exhibir presentaciones atípicas, pueden coexistir más de dos organismos, y se han reportado tasas elevadas y mala respuesta a la terapia convencional^{2,8}.

En cuanto a la interacción HIV-leishmania, los estudios procedentes de células humanas han mostrado que la regulación al alza de la replicación del VIH en las células CD4+ T está impulsada por lipofosfoglicano, la mayor proteína de superficie de leishmania⁹. Además, las células CD8+ T exhiben una actividad citotóxica baja frente a los macrófagos infectados, con la consiguiente propagación sin restricciones de leishmania¹⁰.

En conclusión, este caso ilustra los inconvenientes diagnósticos que podrían encontrarse en la LCD, para los que se sugieren diversas soluciones, de cara a abordar errores potenciales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

Agradecimientos

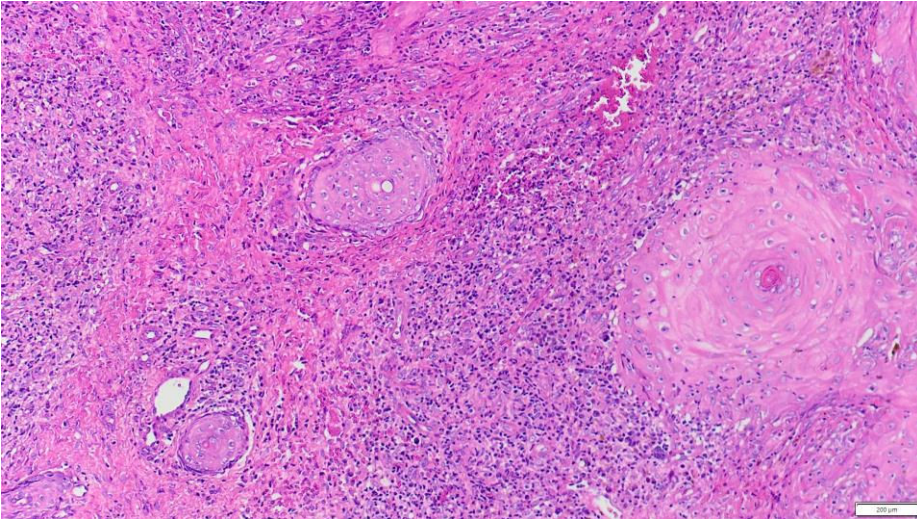
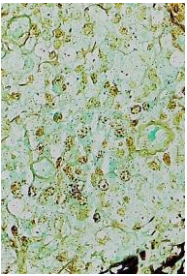
Los autores quisieran expresar su agradecimiento al Dr. Luis Fernando Palma Escobar, la Dra. María Janeth Vargas y la Dra. María Isabel González por su respaldo a la hora de guiar y tomar las fotografías histopatológicas que ilustran este caso clínico.

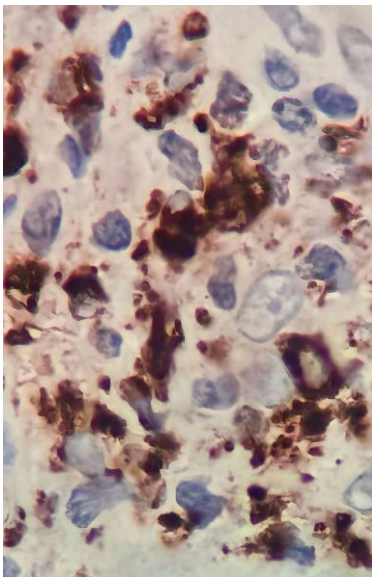
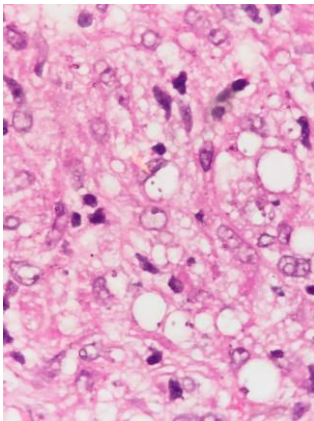
Referencias

1. Mokni M. Cutaneous leishmaniasis. *Ann Dermatol Venereol*. 2019; 146:232-46. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2019.02.002>
2. Clark EH, Serpa JA. Tissue Parasites in HIV Infection. *Curr Infect Dis Rep*. 2019; 21:49. <https://doi.org/10.1007/s11908-019-0703-8>
3. Handler MZ, Patel PA, Kapila R, Al-Qubati Y, Schwartz RA. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: differential diagnosis, diagnosis, histopathology, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73:911-26. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.09.014>
4. Fernandez-Flores A, Saeb-Lima M, Arenas-Guzman R. Morphological findings of deep cutaneous fungal infections. *Am J Dermatopathol*. 2014; 36:531-53. <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e31829cc6f3>
5. Pérez C, Solías Y, Rodríguez G. Diffuse cutaneous leishmaniasis in patient with AIDS. *Biomedica*. 2006; 26:485-97. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v26i4.314>
6. Sandbank M. Michaelis-Gutmann bodies in macrophages of cutaneous leishmaniasis. *J Cutan Pathol*. 1976; 3:263-68. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.1976.tb00874.x>
7. Alvarez P, Salinas C, Bravo F. Calcified bodies in New World cutaneous leishmaniasis. *Am J Dermatopathol*. 2011; 33:827-30. <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e3181feb7d2>
8. Lindoso JA, Cunha MA, Queiroz IT, Moreira CH. Leishmaniasis-HIV coinfection: current challenges. *HIV AIDS (Auckl)*. 2016; 8:147-56. <https://doi.org/10.2147/HIV.S93789>
9. Bernier R, Barbeau B, Tremblay MJ, Olivier M. The lipophosphoglycan of *Leishmania donovani* up-regulates HIV-1 transcription in T cells through the nuclear factor-kappaB elements. *J Immunol*. 1998; 160:2881-88. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.160.6.2881>
10. Hernández-Ruiz J, Salaiza-Suazo N, Carrada G, Escoto S, Ruiz-Remigio A, Rosenstein Y, et al. CD8 cells of patients with diffuse cutaneous leishmaniasis display functional exhaustion: the latter is reversed, in vitro, by TLR2 agonists. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4:e871. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000871>

Figura 1 Placas eritematosas parduzcas en el rostro (A). Placas violáceas en el antebrazo y brazo izquierdos (B). Nódulos y gran placa de infiltrado eritematoso en la parte posterior inferior de la pierna izquierda, con zonas de ulceración(C). Estructuras de Gomori positivas dentro de los histiocitos (tricromico de Gomori, 40×). (D) Proceso inflamatorio nodular granulomatoso con contenido de linfocitos, histiocitos y algunas células plasmáticas en la dermis superior y profunda (tinción HyE, 10×). (E) Amastigote de *Leishmania*, flecha (tinción HyE, 600×). (F) Inmunohistoquímica anti-CD68 (clon KP1) que muestra positividad citoplasmática intensa en los macrófagos. Además, pueden observarse algunos amastigotes, flechas (IHQ, 600×) (G). gr1







Journal Pre-proof

Tabla 1 Hallazgos epidemiológicos y clínicos comparativos en la leishmaniasis cutánea difusa (LCD) y sus diagnósticos diferenciales.

	Causa	Epidemiología (distribución principal)	Signos clínicos
[1,0]DCL	<i>L. Mexicana</i> , <i>L. amazonensis</i> , y ocasionalmente <i>L. braziliensis</i> <i>L. aethiopica</i> , raramente por <i>L. major</i>	América central/Sudamérica África	[1,0]Múltiples máculas, pápulas, nódulos y placas de tipo eritematoso a violáceo, especialmente en el rostro, extremidades extensoras y nalgas; las lesiones son indoloras; infiltración cutánea difusa; la ulceración no es tan común; son posibles las lesiones mucosas; no se produce compromiso nervioso.
[1,0]Lepra lepromatosa	<i>Mycobacterium leprae</i> <i>Mycobacterium lepromatosis</i>	América, África, América asiática, Asia	[1,0]Múltiples pápulas, nódulos y placas bilaterales marcadas por la enfermedad en el rostro, lóbulos de la oreja, extremidades y tronco; distribución simétrica; a veces con engrosamiento difuso; pérdida sensorial en algunas lesiones; los nódulos pueden ulcerarse.
Histoplasmosis diseminada	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Mundial	Presentación clínica variable: pápulas que asemejan molusco contagioso en muchos casos; nódulos que convergen para formar lesiones verrugosas; placas, pústulas, abscesos, úlceras, celulitis, lesiones purpúricas y paniculitis. El pulmón es el principal foco de infección inicial más común.
DCS	<i>Sporothrix schenckii</i>	Mundial	Existen ≥ 3 lesiones que comprometen dos sitios anatómicos; pápulas, pústulas, placas, úlceras y gomas; puede progresar a compromiso osteoarticular.

Talaromicosis	<i>Talaromyces marneffe</i>	Asia sudoriental, sur y oriental Asia*	Pápulas mucocutáneas con umbilicación central debido a necrosis; predominantemente en la cabeza y tórax superior; también pápulas, pústulas, nódulos, abscesos subcutáneos o úlceras; múltiples sistemas orgánicos comprometidos.
Lobomicosis (verrugosa o de tipo placa)	<i>Lacazia loboi</i>	América central/Sudamérica*	De tipo placa y verrugoso: placas infiltradas, nódulos con superficie de tipo verrugoso; normalmente en los miembros inferiores, seguidos de orejas, miembros superiores y cabeza; ulceración en la enfermedad crónica; hipoestesia/anestesia.

LCD: leishmaniasis cutánea difusa; DCS: esporotricosis cutánea diseminada.

* También zonas endémicas relacionadas con viajes.

Tabla 2 Hallazgos epidemiológicos y clínicos comparativos en la leishmaniasis cutánea difusa (LCD) y diagnósticos diferenciales en los pacientes de VIH.

	LCD	Histoplasmosis diseminada	DCS	Talaromicosis
[4,0]Características histológicas	Dermatitis nodular	Dermatitis nodular	Dermatitis nodular	Dermatitis difusa
	Ausencia de granulomas, o presencia de su forma no necrótica	Granulomas +/- en pacientes con VIH	Granulomas supurativos o no específicos	Necrosis focal, ausencia de granulomas
	Numerosos macrófagos (MO): altamente parasitados	Hongos dentro del citoplasma de los MO: rodeados por un halo claro	Hongos dentro de las células fagocíticas o extracelulares	Hongos dentro del citoplasma de los MO, y también extracelulares
	Pocos linfocitos y células plasmáticas	Respuesta inflamatoria mínima (MIR)	MIR	MO dispersos
	Hiperplasia pseudopiteliomatosa (PH)	Generalmente sin PH	PH: +/- en pacientes con VIH	PH: ausencia
[0,1-5]				
[1,0]Morfología	Amastigote: 3-5 μm con estructura redonda y cinetoplastos cilíndricos en el interior	Hongos ovoides, encapsulados e incipientes, 2-4 μm	Esporas redondeadas, 4-6 μm Cuerpos con forma de cigarro, 4- 8 μm de largo Cuerpos asteroides: - en VIH	Células fúngicas redondas/ovales de pared fina con septo transverso, 3- 6 μm

	Tinciones PAS y Gomori: negativas ^a	PAS, Gomori: positiva	PAS, Gomori: positiva ^c	PAS, Gomori: positiva
	Tinción Giemsa: intensamente positiva	Giemsa: positive	Giemsa: positiva ^c	Giemsa: positive
[0,1-5]				
[3,0]Métodos diagnósticos adicionales	Frotis, cultivo	Cultivo, β-D-glucano sérico	Cultivo: PCR ^d	Cultivo: patrón-oro
	PCR	Antígenos de <i>H. capsulatum</i> en orina: ↑ niveles en pacientes con VIH	patrón-oro	Galactomananos séricos
	Dermatoscopia	PCR	Prueba cutánea de esporotriquina ^d :	PCR
	Prueba cutánea de Montenegro: – en LCD ^b	Prueba de Ac: no buena respuesta en los pacientes con VIH	– en pacientes con VIH	MALDI-TOF
	Prueba de Ac: ↓ sensibilidad en VIH			

LCD: leishmaniasis cutánea difusa; DCS: esporotricosis cutánea diseminada; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; Ac: anticuerpo; MALDI-TOF: espectrometría de masas (matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight).

^a A veces, los núcleos de amastigotes captan plata del tricómico de Gomori⁸.

^b Sin embargo, los informes de casos han reflejado positividad alta en la prueba cutánea de Montenegro en los pacientes con VIH.

^c Los elementos fúngicos son a menudo escasos y difíciles de demostrar en los pacientes inmunocompetentes, aunque pueden ser numerosos y más fáciles de encontrar en los pacientes con VIH.

^d No tienen fuerte estandarización.

ELSEVIER

Journal Pre-proof