

ASOCIACION DE SIDA Y LEISHMANIOSIS TEGUMENTARIA AMERICANA EN ARGENTINA

HECTOR D. ROMERO¹, NESTOR J. TARANTO¹, EMILIO L. MALCHIODI²

¹ Instituto de Investigaciones en Enfermedades Tropicales de la Universidad Nacional de Salta y Hospital San Vicente de Paul de Orán, Provincia de Salta; ² Cátedra de Inmunología, Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral (IDEHU, CONICET-UBA), Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

Resumen Las migraciones a pequeños municipios y áreas rurales de personas infectadas con HIV contribuye a la diseminación progresiva del sida y a la asociación con otras infecciones prevalentes en áreas endémicas, como las parasitosis. Esta asociación significa un importante desafío para la salud pública, ya que frecuentemente ambas infecciones se potencian. En este trabajo presentamos el primer paciente autóctono con sida asociado a leishmaniosis mucocutánea procedente de la zona de Orán, donde a mediados de los 80 se desarrolló un brote epidémico de leishmaniosis que a la fecha supera más de 2000 casos confirmados parasitológicamente en nuestro Instituto. Recientemente informamos la existencia de 2 especies (*Leishmania (V.) braziliensis* y *L. (L.) amazonensis*) como las causantes de leishmaniosis tegumentaria americana en la zona. Queremos llamar la atención de los profesionales de la salud sobre la posibilidad de coinfección HIV-*Leishmania*, recomendando que en pacientes de áreas endémicas con antecedentes de úlceras cutáneas indoloras o incluso cicatrizales, se investigue, entre otras enfermedades, la leishmaniosis.

Palabras clave: leishmaniosis, *Leishmania* spp., sida, HIV

Abstract *American tegumentary leishmaniasis associated with AIDS in Argentina.* Migration of HIV infected individuals from cities to small towns and rural areas spreads AIDS among non urban population, superimposing HIV with other endemic or epidemic infections as parasitoses. This situation is a big challenge to public health because in most cases the association between these infections worsens both prognoses. We present here the first case in Argentina of AIDS associated to a mucocutaneous form of American tegumentary leishmaniasis. The patient was from Orán, an area where in the middle eighties, an epidemic outbreak took place. By now more than 2000 cases have been parasitologically confirmed in our Institute and the causing species were identified as *Leishmania (V.) braziliensis* and *L. (L.) amazonensis*. Considering the existence of co-infection of HIV and *Leishmania*, it is recommended that in patients from endemic areas with records of cutaneous or mucocutaneous ulcers, even healed, leishmaniasis must be investigated, among other diseases.

Key words: leishmaniasis, *Leishmania* spp., AIDS, HIV

El virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), es uno de los patógenos más importantes de este siglo. Para el año 2001 se estimó que 5 millones de niños y adultos se infectaron con HIV en el mundo, lo que equivale a aproximadamente 13700 nuevos casos por día. Alrededor del 95% de estos casos ocurrieron en países subdesarrollados. En América Latina la cifra estimada de infectados en el año 2001 es de 1.5 millones de los cuales 30 000 serían niños. Para ese mismo año, en Argentina se estimó que vivirían entre 110 000 y 170 000

niños y adultos con HIV/sida, concentrados preferentemente en los principales conglomerados urbanos del país¹. En 1999 en la Provincia de Salta vivían 419 individuos con HIV/sida y en el período 1999-2000 se notificaron 40 casos nuevos de infección².

Las migraciones internas de personas infectadas con HIV, tales como trabajadores agrícolas, camioneros, trabajadores estacionales, etc., diseminan la infección de una región a otra. Esa diseminación progresiva del HIV a través de pequeños municipios y áreas rurales, hizo que se superpusiera con otras infecciones, como las parasitarias, prevalentes en áreas endémicas. La superposición de infecciones causa un profundo impacto en la inmunidad del conjunto, que se manifiesta en la observación cada vez más frecuente de enfermedades reemergentes en países subdesarrollados, como virosis y parasitosis, y se relaciona con la aparición de cepas

Recibido: 9-VI-2003

Aceptado: 12-VIII-2003

Dirección postal: Dr. Emilio L. Malchiodi, Junín 956, 1113 Buenos Aires, Argentina.

Fax: (54-11) 4964-0024

e-mail: emalchio@ffyb.uba.ar

multirresistentes de bacilos tuberculosos. Esto significa un importante desafío para los organismos de salud pública, ya que se debe enfrentar la difusión combinada del sida y otras enfermedades infecciosas.

La leishmaniosis es una infección causada por parásitos del género *Leishmania* y transmitida por la picadura de hembras de insectos del género *Phlebotomus* o *Lutzomyia*. La enfermedad tiene 4 formas principales, dependiendo de la especie parasitaria y del sistema inmune del paciente. La leishmaniosis cutánea (LC) produce lesiones en la piel; la cutánea difusa (LCD) es diseminada y se asemeja a la lepra; la mucocutánea (LMC), también denominada "espundia", causa lesiones en tejido mucoso de la nariz, boca y garganta, y la visceral (LV) es la más severa de todas, afectando hígado y bazo³.

En el Continente Americano se han informado al menos 14 especies de *Leishmania* específicas de la región⁴. En Argentina, el espectro clínico está restringido a las formas cutáneas y mucocutáneas y en los escasos estudios realizados se involucró a la especie *Leishmania Viannia braziliensis*. Más recientemente se documentó el aislamiento del parásito de 20 pacientes infectados en la zona de Orán. La región comprende el área sub-tropical argentina o provincia fitogeográfica de las Yungas. A mediados de la década de 1980, y probablemente a raíz de la tala indiscriminada de la selva xerófila para dedicar cientos de miles de hectáreas al cultivo de legumbres y secanos, se desarrolló en esta región un brote epidémico de leishmaniosis tegumentaria americana (LTA), designación que engloba a la leishmaniosis cutánea, mucocutánea y mucosa. A la fecha superan más de 4000 casos sospechados y de ellos, alrededor de 2000 casos confirmados parasitológicamente como leishmaniásicos en nuestro Instituto, casuística que no registra antecedentes en el país. Los estudios taxonómicos por electroforesis de 13 isoenzimas, demostraron que de los 20 aislamientos realizados, 16 eran *L. V. braziliensis* y que los otros 4 pertenecían a la especie *Leishmania Leishmania amazonensis*, describiéndose por primera vez la existencia de esta especie en Argentina y modificando así las expectativas clínicas de esta enfermedad⁵.

A partir de la década del 80, se comenzaron a describir casos de coinfección de HIV y *Leishmania* en diversas regiones del sudoeste de Europa, siendo la cuenca mediterránea el área de mayor prevalencia, superando el millar de casos. Hacia fines de 1999, 31 países habían notificado casos de coinfección *Leishmania*-HIV. Se considera a esta coinfección como una enfermedad infecciosa emergente, especialmente en países europeos del sur, donde hasta el 70% de los casos adultos de leishmaniosis visceral están relacionados con HIV/sida y donde hasta el 9% de todos los pacientes con sida sufren de leishmaniosis recién adquirida o reactivada⁶.

En el Continente Americano se han comunicado al menos 30 casos de asociación entre sida y leishmaniosis, principalmente en Brasil. En este trabajo se presenta el primer paciente diagnosticado en la Argentina con sida asociado a leishmaniosis.

Caso clínico

Se trata de un caso de forma clínica mixta de leishmaniosis mucocutánea y leishmaniosis diseminada asociada con HIV/sida en un hombre de 50 años, procedente de Orán, ciudad ubicada a 270 km al norte de la ciudad de Salta, capital de la provincia del mismo nombre, sobre la frontera con Bolivia.

A este paciente se le había diagnosticado 3 años antes LTA por la observación de formas de amastigotes en un frotis, teñido con Giemsa, del borde de la lesión cutánea y por una intradermorreacción de Montenegro positiva a las 48 horas de la inyección en el antebrazo de 100 µl de una suspensión de promastigotes fenolados de *Leishmania Viannia braziliensis* a una concentración de 10⁶ parásitos por ml. En ese momento, tras un esquema de tratamiento de 30 días de antimonio de meglumine (*Glucantime*[®], Rhône-Poulenc) a razón de 10 mg/kg/día en dos dosis diarias por vía intramuscular profunda, se obtuvo cura clínica con reepitelización de la lesión.

En esta oportunidad, el paciente es internado por un cuadro sindrómico caracterizado por pérdida de peso (13 kg en 2 meses para un basal de 65 kg), fiebre intermitente en los 30 días previos al ingreso, diarrea por *Shigella flexneri*, disfagia, cefalea, vómitos, poliadenopatías generalizadas persistentes, hepatoesplenomegalia y placas pseudomembranosas en lengua e istmo de las fauces, compatibles con candidiasis oral. Presentaba además lesiones cutáneas pápulo-vesículo-costrosas en el ala nasal derecha y en el tercio superior de pierna izquierda. Tenía también lesión del septum nasal sin perforación, acompañada de discretos síntomas obstructivos. En este contexto la sospecha de infección por el HIV se confirmó mediante la detección de anticuerpos anti-HIV por ELISA e *immuno-blotting*. Los exámenes complementarios mostraron los siguientes resultados: hematocrito 36%, hemoglobina de 10.5 g/dl, recuento de leucocitos 7500 (neutrófilos: 95%, linfocitos: 4%), plaquetas 325 000 mm³, eritrosedimentación 112 mm, bilirrubina total 1.80 mg/dl, TGP 23 UI/l, FAL 182 UI/l, proteínas totales 6.2 g/dl y albúmina 2.3 g/dl.

El estado ácido-base arterial (FiO₂ 21%): pH 7.4; PCO₂ 38 mm Hg; EB +4; CH₃O 27; PO₂ 60 mm Hg; Sat O₂ 90%. El examen físico-químico del líquido céfalo raquídeo (LCR) fue normal, con una glucosa de 0.52 g/l, Pandey negativa, células 0, leucocitos 2, hematíes 1. Los extendidos fueron sometidos a las coloraciones específicas de Gram, Giemsa y la técnica de la tinta china, con resultados negativos.

La VDRL fue reactiva en 2 diluciones y la TPHA no reactiva. Se le efectuó además técnica de ELISA y de hemoaglutinación indirecta (HAI) para enfermedad de Chagas, HAI para toxoplasmosis, reacción de Huddleson para brucelosis, reacción de Widal (Ags "O" y "H") para fiebre tifoidea, cultivos de sangre, orina y LCR para gérmenes comunes y hongos, tres muestras de esputo para BAAR y PPD (2UT), resultando todos ellos negativos. La radiografía de tórax al ingreso fue normal. Se le realizó una esófago-gastroduodenoscopia en la que no se observaron anomalías.

El diagnóstico de leishmaniosis se obtuvo por frotis de raspado, aspiración con jeringa y aguja y biopsia de la lesión nasal. Al examen microscópico, previa coloración de Giemsa, se observaron abundantes amastigotes, algunos de los cuales estaban incluidos en macrófagos. La intradermorreacción de Montenegro fue negativa en esta ocasión. Se investigó

la presencia de anticuerpos anti-*Leishmania* por ELISA e IFI, empleando antígenos solubles o amastigotes formolados respectivamente, con resultados negativos. Se instituyó terapia antirretroviral con: AZT + 3TC + *Efavirenz* y TMP + SMX a dosis profilácticas. Se inició tratamiento para leishmaniosis con anfotericina B no lipídica a razón 0.5 mg/kg/día diluida en dextrosa al 5% infundida en 1 hora. El paciente mostró intolerancia por lo que se optó por bajar la dosis a 0.3 mg/kg/día, administrada en un lapso no menor de 2 horas. Este esquema fue bien tolerado observándose una mejoría clínica paulatina de las lesiones al 5º día de comenzado el tratamiento. A fines de la tercera semana de internación debió suspenderse la administración de anfotericina B por anemia marcada, siendo la dosis acumulada de 280 mg y persistiendo aún las lesiones. Los antirretrovirales y la asociación de TMP + SMX debieron ser suspendidos también. El paciente manifestó un rápido deterioro de su estado general con anorexia, distensión abdominal, fiebre, tos con expectoración, anemia (hematocrito 16.7%, hemoglobina 5.3 g/dl) y disnea de progresión rápida, falleciendo 4 semanas más tarde. Un análisis de esputo para BAAR del día anterior al deceso, fue positivo.

Discusión

El norte argentino y en particular el norte de la provincia de Salta, constituye una región de alta endemicidad para una serie de enfermedades tropicales poco frecuentes o incluso inexistentes en el resto del país, tales como micosis profundas, geohelmintiosis con altos niveles de prevalencia, microfilariosis, tuberculosis y paludismo, entre otras. El brote de LTA se originó en la localidad de Pichanal y se fue extendiendo a todo los pueblos de los Departamentos de Orán y San Martín⁷. En esa región los autores estudiaron alrededor de 2 000 casos parasitológicamente confirmados de LTA^{5, 8-10}, no encontrándose entre ellos ningún caso de leishmaniosis visceral ni en humanos ni en perros. En el caso comunicado no pudimos establecer si la hepatomegalia que presentaba el paciente fue efecto de una visceralización de la leishmaniosis cutánea, como sugieren haber observado algunos autores¹¹, o de otra infección asociada como la tuberculosis.

Hasta la presente comunicación, no se habían descrito en la Argentina casos de LTA asociada a HIV/sida. Esto podría deberse a que HIV/sida era, hasta hace muy poco tiempo, una enfermedad predominantemente urbana y la leishmaniosis, por el contrario, predominantemente rural. En el caso descrito la leishmaniosis mucocutánea y la leishmaniosis diseminada fue la primera enfermedad oportunista en manifestarse durante la evolución de la inmunodeficiencia. No pudimos establecer si la LTA fue el resultado de una reinfección o de la reactivación, desencadenada por la inmunosupresión inducida por la infección viral, de la infección cutánea ocurrida 3 años antes. Esta última hipótesis está sustentada en estudios previos en los que, empleando PCR, se demostró que la cura clínica de la lesión no implica necesariamente la desaparición de la parasitosis, ya que

es posible encontrar parásitos y aislarlos de cicatrices de más de 10 años de curación¹².

La coinfección con *Leishmania* spp. y HIV puede afectar el curso de una o ambas enfermedades, llevando a un círculo vicioso de multiplicación incontrolada de los patógenos, profunda inmunosupresión y progresión de ambas enfermedades. Varios estudios demostraron que pacientes con HIV/sida viviendo en áreas endémicas para *Leishmania* corren gran riesgo de desarrollar leishmaniosis y que la infección dual acelera el curso del sida. Se ha demostrado también que un alto porcentaje de los pacientes coinfectados tienen parasitemia periférica y parásitos en diversos e inusuales órganos, indicando que la infección por HIV facilita un incontrolado crecimiento y diseminación del parásito¹³. Para el control de la leishmaniosis se requiere una respuesta con perfil Th1 y las personas ya infectadas por HIV presentan defectos en este tipo de respuesta, lo que sumado a la presencia de las citoquinas tipo Th2 que acompañan la infección por HIV, pueden desactivar la función parasiticida de los macrófagos, favoreciendo así la aparición de lesiones mucosas severas como las observadas.

Por otra parte, la infección por *Leishmania* favorece la replicación viral porque provoca la transactivación del virus en monocitos y linfocitos T latentemente infectados, aumenta la actividad de linfocitos Th2 y disminuye la de linfocitos Th1 y CD8+, esenciales para la defensa contra el virus⁶. En el caso que comunicamos, si bien no pudimos contar con la determinación de la carga viral y el recuento de linfocitos CD4+, debido a la distancia con los centros de diagnóstico, el rápido deterioro clínico del paciente sugiere la dinámica de esa correlación, magnificada probablemente por la presencia de la tuberculosis, que como otras coinfecciones acelera la infección por el HIV y la progresión de la enfermedad.

La mayoría de los pacientes coinfectados con *Leishmania* y HIV, muestran en general formas clínicas atípicas. Se puede presentar como leishmaniosis cutánea diseminada, como forma visceral que involucra a parásitos dermatotrópicos, formas cutáneas que involucran a parásitos viscerotrópicos o lesiones mucosas en los que se observa una inusual abundancia de amastigotes, todo ello mostrando atipias en el comportamiento biológico de la relación huésped-parásito¹⁴.

La observación de abundantes amastigotes en las lesiones y la ausencia de una respuesta inmune celular retardada a los antígenos de *Leishmania* estarían vinculadas a la inmunosupresión generalizada. Raramente en personas inmunocompetentes con LTA se observan abundantes amastigotes, tanto en frotis directos como en improntas de biopsias. En inmunocompetentes, la respuesta celular retardada suele manifestarse con una fuerte hipersensibilidad a la intradermoreacción de Montenegro, ocurriendo todo lo contrario en la asociación HIV/sida como la descrita. En el caso presentado,

el impacto de la infección por el HIV sobre la respuesta de la inmunidad celular retardada se evidenció claramente por la negativización, 3 años después de la primoinfección, del test cutáneo de Montenegro y también por la respuesta negativa a PPD. Por otra parte, las reacciones serológicas pueden producir resultados negativos, probablemente debido a una alteración en la presentación de antígenos por los macrófagos o por un desequilibrio en la cooperación entre linfocitos T y B¹⁴.

Existen comunicaciones sobre la refractariedad al tratamiento clásico con antimoniales pentavalentes, como así también, pacientes que no se recuperaron completamente con las drogas convencionales tales como antimoniales pentavalentes y anfotericina B, mostrando un índice de falla terapéutica del orden del 50% de los casos. A ello hay que sumar las reacciones tóxicas, incluyendo artralgias, mialgias, alteraciones electrocardiográficas, movilización de enzimas hepáticas, e incluso, anemia, falla renal y pancreatitis aguda. Aunque algunos autores comunicaron experiencias altamente efectivas con anfotericina B, pueden ocurrir recidivas luego de la suspensión de la droga¹⁵. De cualquier modo y en todos los casos de pacientes coinfectados, después del primer curso de tratamiento, se observa un índice de recidivas de hasta el 90% en un año, lo que llevó a proponer esquemas terapéuticos de mantenimiento. El índice de mortalidad de estos pacientes adecuadamente tratados es elevado, pudiendo llegar hasta el 25% de los casos durante el mes que sigue al final de la terapéutica. En el caso que comunicamos no se observó recuperación clínica completa con el tratamiento con anfotericina B, no obstante que hubo una mejoría clínica de las lesiones hasta su suspensión por toxicidad. No podemos concluir en que hubo falla terapéutica o recidiva, ya que el intervalo de tiempo y las dosis acumuladas de anfotericina B fueron probablemente insuficientes.

Por todo lo expuesto, queremos llamar la atención de los profesionales de la salud y particularmente de aquellos que trabajan en áreas endémicas o con pacientes derivados de dichas áreas, sobre la posibilidad de coinfección por HIV y *Leishmania*, con posibilidad de un aumento progresivo de esta asociación si persiste la propagación de infección por HIV a localidades pequeñas y zonas rurales del norte argentino. Es recomendable que los profesionales estén alertas sobre esta, hasta ahora inusual, asociación de leishmaniosis y sida en la Argentina. En pacientes de áreas endémicas con antecedentes de úlceras cutáneas indoloras o incluso cicatrizales, debe investigarse, entre otras enfermedades, leishmaniosis.

Agradecimientos: Se agradece al personal del Hospital San Vicente de Paul de Orán, Salta y al Consejo de Investi-

gación de la Universidad Nacional de Salta. E.L.M. recibió aportes financieros de la UBA, CONICET y Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica.

Bibliografía

1. World Health Organization. Informe sobre la epidemia mundial de HIV/SIDA. Ginebra: UNAIDS/WHO, 2002.
2. Ministerio de Salud. Boletín sobre el sida en la Republica Argentina. Unidad Coordinadora Ejecutora VIH/SIDA y ETS. Año VII, N° 19, 2000.
3. World Health Organization. Report on Global Surveillance of Epidemic-prone Infectious Diseases. Leishmaniasis and leishmania/HIV co-infection. WHO/CDS/CSR/ISR/2000.1.
4. Grimaldi, G Jr, Tesh BR, McMahon-Pratt D. A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the New World. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 41: 687-725.
5. Frank FM, Fernández MM, Taranto NJ, et al. Characterization of human infection by *Leishmania* spp. in the Northwest of Argentina: humoral immune response, double infection with *Trypanosoma cruzi* and species of *Leishmania* involved. *Parasitology* 2003; 129: 31-9.
6. Wolday D, Berthe N, Akuffo H, Britton S. *Leishmania*-HIV infection: immunopathogenic mechanism. *Parasitology today* 1999; 15: 182-7.
7. Chiaramonte MG, Zwirner NW, Caropresi SL, Taranto NJ, Malchiodi EL. Estudio de un brote de leishmaniasis en Salta. Evidencia de infección mixta con *Trypanosoma cruzi*. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 259-68.
8. Malchiodi EL, Chiaramonte MG, Taranto NJ, Zwirner NW, Margni RA. Cross reactivity studies and differential serodiagnosis of *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania* spp. human infection: Use of immunoblotting and ELISA with a purified antigen (Ag 163B6). *Clin Exp Immunol* 1994; 97: 417-23.
9. Chiaramonte MG, Zwirner NW, Caropresi SL, Taranto NJ, Malchiodi EL. *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania* spp. human mixed infection. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 54: 271-3.
10. Chiaramonte MG, Frank FM, Furer GM, Taranto NJ, Margni RA, Malchiodi EL. Polymerase chain reaction reveals *Trypanosoma cruzi* infection suspected by serology in leishmaniasis patients. *Acta Tropica* 1999; 72: 295-308.
11. Salomon OD, Sosa Estani S, Rossi GC, Spinelli GR. Presencia de *Lutzomyia longipalpis* y situación de la leishmaniosis visceral en Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61: 174-8.
12. Schubach A., Marzochi MCA, Cuzzi-Maya T, et al. Cutaneous scars in american tegumentary leishmaniasis patients: A site of *Leishmania (Viannia) braziliensis* persistence and viability eleven years after antimonial therapy and clinical cure. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58: 824-7.
13. Paredes R, Laguna F, Clotet B. Leishmaniasis in HIV-infected persons: a review. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 1997; 3: 22-39.
14. Alvar J, Cañavate C, Gutiérrez-Solar B, et al. *Leishmania* and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 298-319.
15. Ferreira MS. A síndrome de imunodeficiência adquirida e as doenças endêmicas no Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 1996; 29: 531-5.