

LEISHMANIASIS MUCOCUTANEA EN PANAMA*

AGENTE ETIOLOGICO, ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS Y CLINICOS.

Dr. Rolando E. Sáenz, FACP, APMC¹, Dr. Héctor M. Paz¹, Dra. Gloria C. de Rodríguez², Lic. Ana M. de Vásquez¹, Dr. Rodrigo E. Mata¹, Dr. Carl M. Johnson, FCAP, APMC¹.

De la División de Enfermedades Infecciosas del Laboratorio Conmemorativo Gorgas¹; y del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Santo Tomás².

De noviembre de 1985 a diciembre de 1987 se estudiaron 33 pacientes con leishmaniasis mucocutánea, que consultaron en el Hospital Santo Tomás o en el Laboratorio Conmemorativo Gorgas con el objeto de determinar su etiología, la epidemiología y sus características clínicas. Diez y siete pacientes eran del sexo masculino y 16 del femenino. Las edades variaban entre los 14 y los 80 años. Procedían de las áreas rurales endémicas de las provincias de Panamá, Colón, Coclé, Darién, Veraguas, Bocas del Toro y la Comarca de San Blas. En 8 pacientes el compromiso de la mucosa respiratoria ocurrió durante la primoinfección cutánea y en 25 se produjo después de un intervalo de 2 a 30 años. Veintiuno de los 25 casos tenían historia de LC y presentaban una cicatriz característica. La prueba de Montenegro fue

positiva en todos los pacientes, la serología en 84%, el frotis directo en 47%, la histopatología en 37% y el cultivo en el 26%. Las cepas fueron identificadas como *L. braziliensis panamensis* mediante electroforesis de isoenzimas. Como posibles factores de riesgo se mencionan el sexo femenino y la falta de tratamiento de la LC. El compromiso de la mucosa fue leve en la mayoría de los pacientes; la infección se localizó en la mucosa nasal (tabique, cornete inferior) en el 91% de los casos y los síntomas más frecuentes fueron epistaxis, obstrucción nasal y rinorrea.

La leishmaniasis es una de las enfermedades parasitarias más importantes en Panamá. La forma cutánea supera en frecuencia a otras enfermedades

* Presentado para publicación en noviembre de 1988.

parasitarias, tales como la malaria y la enfermedad de Chagas.

La leishmaniasis cutánea (LC) se caracteriza por la formación de lesiones ulcerativas únicas o múltiples, o más raramente por lesiones nodulares, que se localizan preferentemente en las áreas expuestas de la cara o de las extremidades. Sin embargo el problema de la leishmaniasis no se limita a las molestias locales que ocasionan estas ulceraciones, a las infecciones secundarias que favorecen, a las dificultades para lograr su curación, al alto porcentaje de recaídas que se presentan después de obtenida la cicatrización (25%) (1), ni a las horribles cicatrices que deja de por vida, sino que el principal peligro de la LC estriba en su potencialidad de complicarse de leishmaniasis mucocutánea (LMC). Esta complicación puede ocurrir simultáneamente con la lesión cutánea, pero lo más frecuente de observar es que el compromiso de las mucosas se manifiesta varios años después de la infección primaria. En esta afección la infección se presenta con una mayor agresividad y pueden observarse lesiones destructivas en la mucosa nasal y/o en la mucosa orofaríngea o laríngea. Además, su curación con los actuales antimoniales pentavalentes resulta ser mucho más difícil de lograr que lo observado en la LC (2).

El primer caso de LMC en Panamá fue descrito por Bates (3), en 1913; Jaffé (4) estudió 8 casos de LMC en 1954 (ellos residían en Almirante, Bocas del Toro); en 1956, Shambrom (5) informó 3 casos diagnosticados en el Hospital Gorgas; y en 1968 Jeffé estudió una nueva serie de 26 casos, también diagnosticados en Bocas del Toro (6). Presentamos a continuación una serie de 33 casos de LMC, que diagnosticamos en los últimos 3 años, con información sobre su etiología, sus características epidemiológicas, factores de riesgo y manifestaciones clínicas.

Material y método

Desde noviembre de 1985 a diciembre de 1988 estudiamos 33 casos de LMC. Ellos fueron atendidos en el Servicio de ORL del Hospital Santo Tomás (HST) y/o en la Clínica del Laboratorio Conmemorativo Gorgas (LCG). Los criterios de inclusión fueron el antecedente de haber vivido o de haber visitado una área endémica de leishmaniasis, de haber padecido de LC y/o de presentar cicatriz cutánea característica (cicatriz atrófica, deprimida e hiperpigmentada), y de presentar síntomas y signos sugestivos de lesión en la mucosa del tracto respiratorio alto. En cada paciente se efectuó una evaluación otorrinolaringológica (G. de R) y se practicó una

nnoscopia anterior y posterior y una laringoscopia indirecta.

La metodología del diagnóstico incluyó la prueba cutánea de Montenegro, la serología por inmunofluorescencia indirecta, utilizando como antígeno amastigotes de *L. braziliensis panamensis*, y estudios parasitológicos de la biopsia de la mucosa afectada, por medio de frotis teñidos con Giemsa, para detectar la presencia de amastigotes, de cultivos en el medio difásico de agar sangre de Senejkie y la inoculación en hamster. Los aislamientos fueron confirmados usando la técnica de electroforesis de las isoenzimas en membrana de acetato de celulosa.

Resultados

La mayoría de los 33 casos que estudiamos (Fig. No. 1) procedían de las áreas rurales endémicas de las provincias de Panamá, Colón y Coclé. Además, hubo 1 caso de la Comarca de San Blas, 1 de Darién, 1 de Colombia, 1 de Bocas del Toro y 1 de Veraguas. Tenemos conocimiento de casos confirmados en la provincia de Chiriquí, de manera que con excepción de las provincias de Herrera y los Santos, esta afección ocurre en todo el territorio nacional.

La distribución por sexo reveló ser casi pareja: 17 hombres y 16 mujeres. En cuanto a las características raciales, 29 pa-

DISTRIBUCION DE LOS 33 CASOS DE L.M.C.

REPUBLICA DE
PANAMA

Oceano Atlántico



Océano Pacífico

Fig. 1

DISTRIBUCION POR EDAD

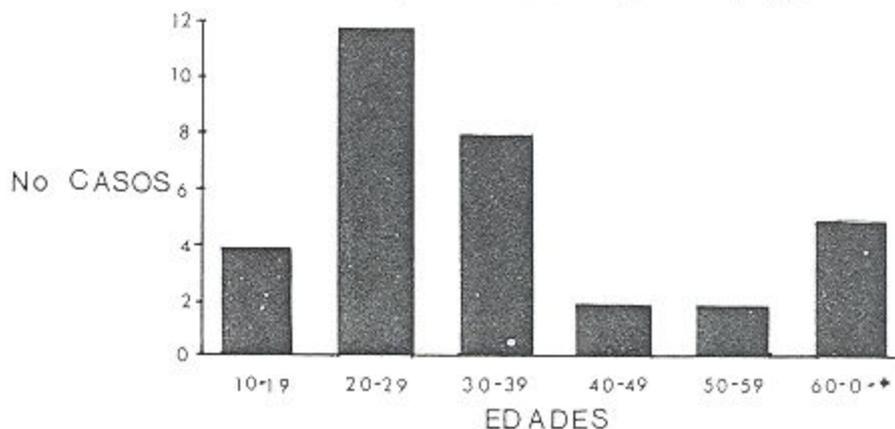


Fig. 2

cientes eran mestizos, 2 eran de la raza negra y 2 eran indígenas.

La enfermedad puede presentarse en todos los grupos de edades (Fig. No. 2), concentrándose el mayor número entre los de 20 y 39 años de edad. El más joven tenía 14 años; el más viejo, 80 años.

En 25 (76%) de los 33 pacientes estudiados la lesión en la mucosa respiratoria se presentó varios años después de la primoinfección cutánea. En 8 (24%) casos ocurrió simultáneamente con la lesión cutánea. En 5 de estos 8 pacientes la lesión era de localización facial y pudo ser el punto de partida, por contigüidad, de la diseminación a la mucosa nasal.

El estudio del intervalo que medió entre la infección cutánea

y la aparición de los síntomas en la mucosa reveló que en 4/25 fue de 2 a 4 años; en 8/25 casos fue de 5 a 9 años; en otros dos, de 12 a 14 años; y en 6/25 enfermos, de 21 a 30 años. En 5/25 casos no pudimos determinar ese intervalo, porque los pacientes no precisaron la fecha de la infección cutánea.

Se ha correlacionado (7) la multiplicidad de las cicatrices y la proximidad de las mismas a la cara, con mayor predisposición al desarrollo de la LMC. La investigación de este hecho en nuestros pacientes demostró que 2/25 tenían cicatrices en la cara, 13/25 en las extremidades superiores y 10/25 en las extremidades inferiores. La diferencia no fue, como lo estamos viendo, estadísticamente significativa.

En relación al número de cicatrices que presentaban estos 25 pacientes encontramos que 10 enfermos tenían solamente una; en 7/25 observamos dos; en 1/25, tres cicatrices; en 2/25, seis cicatrices; y en 1/25, doce cicatrices. En 4/25 casos no encontramos ninguna cicatriz.

También investigamos si los pacientes habían recibido un tratamiento adecuado para la primo infección cutánea. Así supimos que la mayoría (10/25) no había recibido ningún tratamiento; 8/25 desconocían el tratamiento recibido; y la minoría, 7/25, mencionó que sí había recibido tratamiento con antimoniales, pero por la historia no pudimos precisar si éste había sido adecuado.

La prueba cutánea de Montenegro fue positiva en el 100% de los casos (Tabla No. 1) y se

TABLA No. 1

LEISHMANIASIS MUCOCUTANEA EN PANAMA

PRUEBAS DIAGNOSTICAS	P/NC	%
PRUEBA DE MONTENEGRO	31/31	100
SEROLOGIA (IFI)	26/31	84
FROTIS DE BIOPSIA	15/32	47
HISTOPATOLOGIA	3/8	37
CULTIVO DE BIOPSIA	7/27*	26

P = POSITIVOS % = PORCENTAJE
NC = NUMERO CASOS

* = HUBO ADEMÁS CINCO CASOS CONTAMINADOS Y UNO NO FUE EFECTUADO

caracterizó por ser fuertemente positiva en la mayoría de los mismos (induración de más de 10 mm, y en algunos casos con áreas de vesiculación y de necrosis). La inmunofluorescencia indirecta fue positiva en el 84%; la tinción de Giemsa del frotis de la biopsia fue positiva en el 47%; el estudio histopatológico en el 37% y el cultivo en el 26%. La identificación de los 7 aislamientos reveló, mediante el método isoenzimático, que todas las cepas eran *L. braziliensis panamensis*.

Los síntomas más frecuentes fueron epistaxis y obstrucción nasal. La epistaxis fue leve, y se asoció a pequeños golpes o al retiro de costras intranasales. La obstrucción fue más frecuentemente unilateral y se relacionó con la presencia de tejido granulomatoso, de costras y/o de inflamación intranasal. La rino-rrea fue el tercer síntoma en frecuencia; se caracterizó por ser mucosa, en la mayoría de los casos; en algunos pacientes fue mucosanguinolenta y asociada a la expulsión de costras, o mucopurulenta y asociada a una infección bacteriana secundaria. El prurito nasal fue otro síntoma importante y que puede confundirse con síntomas de otra patología nasal (Tabla No. 2).

Al momento del diagnóstico, 30 (91%) pacientes tenían las lesiones circunscritas a la mucosa

TABLA No. 2

LEISHMANIASIS MUCOCUTANEA EN PANAMA

SINTOMATOLOGÍA	P/NC	%
EPISTAXIS	24/33	72.7
OBSTRUCCION NASAL	24/33	72.7
RINORREA	17/33	51.5
PRURITO	14/33	42.4
ARDOR	9/33	27.2
DOLOR	4/33	12.1
HIPOSMIA	2/33	6.0
DISFONIA	1/33	3.0

nasal, 2 (6%) casos presentaban lesiones en la nasofaringe y 1 (3%) enfermo en la mucosa orofaríngea y laríngea. La localización más frecuente de las lesiones en la mucosa nasal fue el septum nasal, en su porción anterior y en el comete inferior (Tabla No. 3).

Al examen intranasal encontramos en 22 pacientes una lesión granulomatosa, que varió desde

TABLA No. 3

LEISHMANIASIS MUCOCUTANEA EN PANAMA

LOCALIZACION EN LA MUCOSA NASAL	P/NC	%
TABIQUE NASAL	26/33	78.6
CORNETE INFERIOR	13/33	39.3
VESTIBULO NASAL	3/33	9.0
PISO NASAL	1/33	3.0

un granuloma pequeño, fino y plano, hasta un granuloma grande y exuberante. La perforación septal se presentó en 5 pacientes, con costras sobre la misma y al retirarlas se observó una actividad granulomatosa en sus bordes. En 5 pacientes, con enfermedad de larga data, llamó la atención la marcada atrofia del comete inferior. En 4 pacientes encontramos lesiones ulcerosas en el septum anterior, de distinto diámetro, desde una pequeña ulceración sin costra, rodeada de una área de hiperemia, a una úlcera franca, recubierta con costras (Tabla No. 4).

TABLA No. 4

LEISHMANIASIS MUCOCUTANEA EN PANAMA

HALLAZGOS OBSERVADOS EN LA MUCOSA NASAL	P/NC	%
LESION GRANULOMATOSA	22/30	73.3
PERFORACION DEL SEPTUM	5/30	16.6
ATROFIA CORNETE INFERIOR	5/30	16.6
ULCERACION	4/30	13.3
HIPEREMIA LOCALIZADA	4/30	13.3
POLIPO	1/30	3.3

En cuanto a la severidad de las lesiones podemos decir que fue leve en el 52% de los casos, moderada en el 36% y severa en el 4% de los enfermos. Se consideró como leve la lesión localizada en la mucosa nasal (eritema, ulceración, granuloma)

de menos de 1.5 cm de diámetro; moderada, la de 1.5 cm o más de diámetro y/o la presencia de perforación septal; severa, cuando la lesión era extensa y destructiva, localizada en más de una área anatómica (mucosa nasal, orofaríngea, laringea).

Comentarios

El número de casos de LMC diagnosticados en el HST y en el LCG ha aumentado en los últimos 3 años, de un promedio de 3 a 12 casos anuales. Consideramos que este aumento es consecuencia, por un lado, de un aumento real en el número de afectados con LC en las comunidades endémicas y por ende en el número de pacientes que se complican de LMC; y, por otro lado, a una mejor detección de los casos de parte del equipo de ORL del HST y de especialistas del LCG equipados con las facilidades de laboratorio para la confirmación diagnóstica de esta entidad. El análisis de su distribución geográfica revela que es amplia y se presenta en todo el territorio nacional, con casos desde Darién a Bocas del Toro.

En este estudio pudimos comprobar que el agente etiológico de la LMC en Panamá es la *L. braziliensis panamensis*, la cual fue aislada de pacientes procedentes de Bocas del Toro, Coclé, Panamá, Colón y de la Comarca

de San Blas. Además, confirmamos que el parásito no sólo afecta la mucosa en forma tardía sino que puede hacerlo tempranamente, durante la primoinfección. Esto lo observamos en el 24% de los casos, porcentaje similar a lo informado por Marsden (8) 14% y Sampaio (9) 28%. En la mayoría de estos pacientes la lesión cutánea estaba en la piel de la nariz o muy cerca a la misma, lo que sugiere una temprana diseminación a la mucosa nasal por contigüidad. Sin embargo la presencia, en algunos pacientes, de lesiones localizadas en las extremidades inferiores o superiores, agrega también la posibilidad de una diseminación hematogena.

Se desconocen los factores predisponentes para el desarrollo de la LMC. Sin embargo en esta serie observamos que las mujeres fueron afectadas con igual frecuencia que los hombres. Esta relación hombre/mujer de 1:1, contrasta con la relación 5:1 que encontramos en pacientes con LC procedentes de las mismas áreas endémicas (1). Esto podría sugerir una mayor predisposición de las mujeres a desarrollar esta complicación; sin embargo, en otras series (10-11) la enfermedad ha sido más frecuente en el sexo masculino. Encontramos como un factor predisponente que la mayoría de los pacientes no habían recibido tratamiento en la primo-

infección cutánea. A diferencia de lo observado por Llanos-Cuentas (7), ni la multiplicidad de lesiones cutáneas ni su localización constituyeron un factor asociado más frecuentemente con esta complicación. Al igual que Walton (12) encontramos casos de LMC en ausencia de cicatrices cutáneas, lo cual plantea la posibilidad de que infecciones leves o inaparentes también puedan complicarse de LMC.

Es interesante anotar que las formas clínicas más frecuentes de presentación en esta serie, en la que se hicieron esfuerzos para su detección más temprana, fueron las formas leves y no las avanzadas y destructivas que son las que generalmente mencionan los textos y la mayoría de las publicaciones (4, 5, 6, 13, 14). La infección en estas formas leves se localizó en la mucosa nasal del septum o del comete inferior; y sus principales manifestaciones clínicas fueron epistaxis, obstrucción nasal, rinorrea y prurito, síntomas inespecíficos que pueden confundirse con otras enfermedades nasales. De manera que es importante pensar en esta entidad en aquellos pacientes que presentan los síntomas arriba descritos y proceden de una área endémica, que hayan padecido de LC o que tengan LC activa y que al examen nasal presentan lesiones costro-ulcerativas o gra-

nulomatosas. En las formas moderadas encontramos lesiones mucosas granulomatosas más extensas, perforaciones del septum nasal o atrofia del cornete inferior. Estos hallazgos también nos obligan a investigar esta afección y a considerarla en el diagnóstico diferencial con enfermedades tales como sífilis, lepra, paracoccidiodomicosis braziliensis, granuloma letal de la línea media, adictos a cocaína y carcinoma.

Mientras no dispongamos de una vacuna efectiva, consideramos que la aplicación de las medidas de prevención que se recomiendan para la LC o el tratamiento adecuado de los casos de LC, constituyen la mejor forma de prevención de la LMC.

Summary

From November 1985 to December 1988, 33 patients were enrolled at Santo Tomas Hospital and Gorgas Memorial Laboratory to study the etiology, epidemiology and clinical characteristics of mucocutaneous leishmaniasis. Seventeen were males and 16 females, 14 to 80 years old from the endemic rural areas of the provinces of Panama, Colón, Coclé, Darién, Veraguas, Bocas del Toro and San Blas. In 8 patients the respiratory mucosa involvement occurred at the time of the primary infection and 25 had the

involvement after an incubation period of 2 to 30 years. Twenty one of these 25 patients had a clear history of cutaneous leishmaniasis and the characteristic depressed and hyperpigmented scar of a previous leishmanial infection. The Montenegro skin test was positive in all the patients, serology in 84%, direct smear in 47%, histopathology in 37% and culture in 26%. The strains were characterized as *L.*

braziliensis panamensis by electrophoresis of isoenzymes. Possible risk factors in development of MCL were found to be female sex and the lack of past treatment of CL. The mucosal involvement was mild in the majority of the patients, the infection was localized in the nasal mucosal (nasal septum and inferior turbinate) in 91% of the patients, and the most common symptoms were epistaxis, nasal obstruction and rhinorrhea.

AGRADECIMIENTO

Los autores reconocen la valiosa colaboración y ayuda de la Dra. Vera Chorres de Laverne, Jefe del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Santo Tomás y a todos los miembros de dicho Servicio quienes hicieron posible la realización de este estudio.

BIBLIOGRAFIA

1. Sáenz RE, Johnson CM, Paz H, Narvaez E, Vasquez AM de: Evaluación de la efectividad y toxicidad del pentostam y del glucantime en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea. *Rev Med Panamá* 12 (3):148-157, 1987
2. Sampaio RNR, Sampaio JHD, Marsden PD: Pentavalent antimony treatment in mucosal leishmaniasis. *Lancet* I (8437):1097, 1985
3. Bates LB: Leishmaniasis (oriental sore) of the nasal mucosa. *JAMA* 60 (marzo 22): 898, 1913
4. Jaffé L: Nasal leishmaniasis americana in Panama. *AMA Arch Otolaryng* 60 (5):601-611, 1954
5. Jaffé L: Further observations on leishmaniasis americana of the upper respiratory passages in Panama. *Arch Otolaryng* 72 (oct): 464-470, 1968
6. Shambron E, Minton R, Lester CH, Correa JL: Visceral manifestation of American Mucocutaneous Leishmaniasis. *Am J Med* 20 (1): 145-152. 1956
7. Llanos-Cuentas EA, Marsden PD, Lago EL, Barreto AC, Cuba CC, Johnson WD: Human mucocutaneous leishmaniasis in 3 Bracos, Bahia, Brazil. An area of *L. braziliensis braziliensis* transmission. II Cutaneous disease. Presentation and evolution. *Rev Soc Brasil Medicina Tropical* 17:169-177, 1984

8. Marsden PD, Llanos-Cuentas EA, Lago EL, Cuba CC, Barreto AC, Costa JM, y col: Human mucocutaneous leishmaniasis in Tres Bracos, Bahía, Brazil. An area of *Leishmania braziliensis braziliensis* transmission. III Mucosal disease. Presentation and initial evolution. Rev Soc Brasil Medicina Tropical 17:179-186, 1984
9. Sampaio RNR: Tratamento hospitalar da leishmaniose cutaneo-mucosa. Master's Thesis. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil, 1984
10. Jones TC, Johnson WD Jr, Barreto AC, Lago E, Badaro R, Cerf B, Reed SG, Netto EM, Tada MS, Franca F, Wiese K, Golightly L, Fikrig E, Costa JML, Cuba CC, Marsden PD: Epidemiology of American Cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis braziliensis*. J Infect Dis 156 (6): 73-83, 1987
11. Saravia NG, Holguin AF, McMahon-Pratt D, D'Alessandro A: Mucocutaneous leishmaniasis in Colombia: *Leishmania braziliensis braziliensis* subspecies diversity. Am J Trop Med Hyg 34 (4): 714-720, 1985
12. Walton BC, Chinel LV, Eguía A, Eguía O: Onset of espundia after many years of occult infection with *Leishmania braziliensis*. Am J Trop Med Hyg 22 (Nov): 696-698, 1973
13. Marsden PD, Sampaio RNR, Rocha R, Radke M: Mucocutaneous leishmaniasis an unsolved clinical problem. Tropical Doctor 7 (1): 7-11, 1977
14. Marsden PD: Mucosal leishmaniasis ("espundia" Escomel, 1911). Trans R Soc Trop Med Hyg 80 (6): 859-876, 1986