



REVISIÓN

Infección por *Leishmania* en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: Serie de casos y revisión de la literatura

Leticia Gimeno-Pitarch^{a,*}, Pedro Almela^a y Pilar Nos^b

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón, España

^b Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario la Fe de Valencia, Valencia, España

Recibido el 1 de marzo de 2023; aceptado el 8 de abril de 2023

Disponible en Internet el 13 de abril de 2023



PALABRAS CLAVE

Leishmaniasis;
Enfermedad inflamatoria intestinal;
Enfermedad de Crohn;
Colitis ulcerosa

Resumen La infección por *Leishmania* spp. en pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es rara. Considerada endémica en la cuenca del Mediterráneo, sus manifestaciones son casi exclusivas de pacientes con alteración de la inmunidad celular. La mayoría de la evidencia la encontramos a través de reportes de casos en la literatura; sin que existan guías para su manejo en pacientes con EII. Presentamos tres casos de infección por *Leishmania* en pacientes con EII que nos llevan a realizar una revisión de la literatura actual.

La terapia inmunosupresora parece favorecer esta infección, presentándose de forma atípica, con diagnóstico desafiante. El tratamiento sistémico de entrada junto a la retirada del inmunosupresor parece ser la mejor estrategia terapéutica. Se precisan estudios en zona endémica que determinen su incidencia en pacientes con EII, así como su posible asociación con la terapia inmunosupresora. Se podría sugerir la necesidad de cribado serológico previa introducción de inmunosupresores.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Leishmaniasis;
Inflammatory bowel disease;
Crohn's disease;
Ulcerative colitis

Leishmania infection in patients with inflammatory bowel disease: Case series and literature review

Abstract Infection by *Leishmania* spp. in patients diagnosed with inflammatory bowel disease (IBD) is rare. Considered endemic in the Mediterranean basin, its manifestations are almost exclusive of patients with impaired cellular immunity. Most of the evidence is found through case reports; without guidelines for its management in patients with IBD. In this study we present three cases of *Leishmania* infection in patients with IBD that lead us to carry out a review of the current literature.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gimenopitarchleticia@gmail.com (L. Gimeno-Pitarch).

Immunosuppressive treatment contributes to this infection, which presents atypically, with a challenging diagnosis. Initial systemic treatment with withdrawal of the immunosuppressant drug seems to be the best therapeutic strategy. Studies are needed in endemic areas to determine its incidence in IBD patients, as well as its possible association with immunosuppressive therapy. The need for serological screening prior introduction of immunosuppressive drugs could be suggested.

© 2023 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La leishmaniasis es una enfermedad protozoaria crónica producida por la transmisión del parásito intracelular *Leishmania* spp. Su principal reservorio son los perros y es transmitida a través de la picadura de mosquitos hembra de la familia *Phlebotomus*^{1,2}. *Leishmania infantum* es la especie protagonista de la alta prevalencia de portadores asintomáticos en la zona endémica del Mediterráneo, actuando los humanos como reservorios accidentales de este parásito que invade el sistema fagocítico nuclear³. Según la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), 1.359 casos autóctonos fueron reportados entre 2014 y 2017, ocupando la Comunidad Valenciana la primera posición (471, 34,7%)⁴ y los últimos datos publicados por Salud Pública indican una tasa de incidencia creciente en los últimos años, llegando a 4,20 por cada 10⁵ habitantes en la Comunidad Valenciana durante el 2019⁵.

La clínica de la infección y/o reactivación depende de la subclase de *Leishmania* y de la respuesta inmune del huésped, presentando tres posibles formas clínicas (tabla 1). Así, a pesar de ser una infección extendida, sus manifestaciones son casi exclusivas de pacientes con alteración de la inmunidad celular (niños, VIH, pacientes trasplantados o bajo tratamiento inmunosupresor)⁶⁻⁸, siendo los pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa un potencial grupo de riesgo no estudiado hasta la fecha. Existe evidencia acerca de su presentación atípica y comportamiento refractario en pacientes inmunodeprimidos, retrasándose su diagnóstico dada la necesidad de un correcto diagnóstico diferencial con otras potenciales patologías⁹⁻¹⁰. En términos generales, el tratamiento precoz y eficaz asegura el buen pronóstico en pacientes inmunocompetentes¹¹⁻¹², sin existir pautas actuales respecto a los pacientes inmunodeprimidos. En este contexto, siendo los pacientes con EII en zona endémica posibles portadores asintomáticos de *Leishmania* spp., con riesgo de infección o reactivación, es esencial conocer su curso clínico y correcto abordaje.

Debido a la rareza de los casos en pacientes con EII, la mayoría han sido descritos en la literatura como reporte de casos o series de casos. En este estudio presentamos tres pacientes diagnosticados y tratados en nuestro hospital junto con una revisión sistemática de la literatura, con el objetivo de ofrecer una actualización basada en casos acerca del manejo de la infección o reactivación de la *Leishmania* en pacientes con EII, desde el diagnóstico hasta el tratamiento.

Presentación del caso 1

Varón de 57 años residente en Castellón (Comunidad Valenciana), diagnosticado de colitis ulcerosa en 2014 tras cuadro de diarrea crónica con rectorragia intermitente (pancolitis Mayo 2). Inició tratamiento con mesalazina y beclometasona, introduciendo posteriormente azatioprina (2015-2019). En 2016, ante el desarrollo de criterios de corticodependencia, inició tratamiento con infliximab i.v. Cinco años más tarde, sin presencia de clínica digestiva, con colitis ulcerosa quiescente (Mayo 0) y en tratamiento intensificado de mantenimiento con infliximab i.v. en monoterapia (7,5 mg/kg cada seis semanas), desarrolló una lesión carnosa y friable en la rodilla izquierda, no ulcerada y con ausencia de bordes violáceos. La biopsia describía una dermatitis granulomatosa con ulceración superficial, infiltrado mixto y ausencia de necrosis caseosa o células gigantes multinucleadas, con sospecha diagnóstica de posible pioderma gangrenoso. Ante la ausencia de mejoría tras antibioterapia y corticoide tópico se tomó una segunda biopsia de la lesión, evidenciando mediante técnicas por PCR la presencia de ADN de *L. infantum*. Tras resultados serológicos también positivos y descartar afectación visceral mediante estudios analíticos y ecografía abdominal, el paciente fue diagnosticado de leishmaniasis cutánea, iniciando tratamiento local con antimoniales pentavalentes intralesionales. Ante la refractariedad de la lesión, con ausencia de mejoría a lo largo de un año y tratamiento inmunosupresor concomitante, se optó por un abordaje sistémico con anfotericina B liposomal 3 mg/kg días 1-5, 14 y 21, junto con la retirada del fármaco anti-TNF α . Se logró la resolución de la lesión cutánea (fig. 1), y tras ello, estando el paciente asintomático a nivel gastrointestinal, se decidió no reintroducir el tratamiento con infliximab.

Presentación del caso 2

Varón de 47 años residente en Castellón (Comunidad Valenciana), diagnosticado de colitis ulcerosa en 1996, con afectación de colon izquierdo (Mayo 2-3) y con buena respuesta inicial a mesalazina oral y tópica. En 2020, estando bajo tratamiento de mantenimiento con azatioprina, desarrolló múltiples lesiones eritematosas a nivel de la cara (mentón y preauricular) y cuero cabelludo, algunas de ellas con centro ulcerado y base hiperqueratósica (fig. 2). Tras diagnóstico histológico inicial de posible sarcoidosis

Tabla 1 Cuadros clínicos por *Leishmania*

Cuadro clínico	L. cutánea (botón de Oriente)	L. visceral (kala-azar)	L. mucocutánea
Frecuencia	+++	++	+
Forma de presentación ⁹⁻¹⁰	Pápula única en área expuesta de la piel Progresión nódulo/placa con ulceración central indolora, bordes indurados y base hiperqueratósica	Fiebre, esplenomegalia y pancitopenia	Lesiones deformantes/destructivas en mucosas
Diagnóstico definitivo ⁹⁻¹⁰	Evidencia del parásito mediante biopsia lesión cutánea	Evidencia del parásito mediante aspirado o biopsia médula ósea	Evidencia del parásito mediante biopsia lesión mucocutánea
Diagnósticos alternativos ⁹⁻¹⁰	PCR en biopsia cutánea, aspirado de médula o sangre periférica. Serología (no diferencia infección pasada de estado de portador en asintomáticos)		
Tratamiento de primera línea ¹¹⁻¹²	Observación clínica (lesión no complicada en inmunocompetente) o Terapia local (antimoniales pentavalentes intralesional)	Tratamiento sistémico: anfotericina B liposomal (Ambisome, Gilead Sciences, S.L., Madrid, España) 3 mg/kg/día i.v. durante 7 días (días 1-5, 14 y 21) Inmunodeprimidos: 4 mg/kg días 1-5, 10,17, 24, 31 y 38 Antimoniales pentavalentes i.m. (Glucantime, Knight Therapeutics, Canadá) o Miltefosina oral (Impavido)	Tratamiento sistémico: anfotericina B liposomal
Otros tratamientos ¹¹⁻¹²	Terapia sistémica indicada si lesiones recidivantes, diseminadas, difusas, pacientes inmunodeprimidos o especies con potencial afectación mucosa		
Evaluación respuesta al tratamiento ¹¹⁻¹²	Reducción del tamaño de las lesiones > 50% tras 4-6 semanas tratamiento Reepitelización completa 3 meses	Resolución de la sintomatología, alteraciones viscerales y analíticas	Curación de las lesiones mucocutáneas
Seguimiento ¹¹⁻¹²	Seguimiento clínico 6-12 meses. Posibilidad de recidiva o progresión a l. Visceral o afectación mucosa		

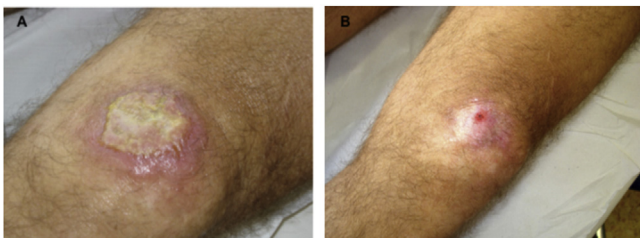


Figura 1 Paciente diagnosticado de colitis ulcerosa en tratamiento de mantenimiento intensificado con infliximab i.v. en monoterapia. Diagnóstico inicial erróneo de pioderma gangrenoso. A) Refractariedad de la lesión tras tratamiento local con antimoniales pentavalentes intralesionales. B) Respuesta al tratamiento sistémico con anfotericina B liposomal y retirada de infliximab.



Figura 2 Paciente diagnosticado de colitis ulcerosa en tratamiento con azatioprina en monoterapia. Debuta con lesiones cutáneas múltiples que empeoran tras inicio de tratamiento con adalimumab ante diagnóstico inicial erróneo de sarcoidosis cutánea.



Figura 3 Esplenomegalia de 13,7 cm en paciente con enfermedad de Crohn, en tratamiento con adalimumab y metotrexato, con diagnóstico de leishmaniasis visceral.

cutánea, el paciente inició tratamiento combinado con adalimumab en 2021 (aprobado en ficha técnica para la sarcoidosis cutánea). Presentó empeoramiento de las lesiones cutáneas antes descritas. En este contexto se reevaluó el diagnóstico inicial mediante la realización de una segunda biopsia, con PCR positiva para *Leishmania* sp. Ante estudio serológico positivo y tras descartar afectación sistémica, el paciente fue diagnosticado de leishmaniasis cutánea, optando de forma inicial por un tratamiento sistémico con anfotericina B liposomal 4 mg/kg días 1-5, 10, 17, 24, 31 y 38, junto con la retirada del adalimumab. Se logró la resolución de las múltiples lesiones cutáneas y tras la curación del cuadro, estando el paciente asintomático a nivel gastrointestinal, se mantuvo el tratamiento de mantenimiento con azatioprina sin recidivas a lo largo de un año de seguimiento.

Presentación caso 3

Mujer de 53 años residente en Castellón (Comunidad Valenciana), con antecedentes personales de artritis reumatoide y celiaquía, diagnosticada de enfermedad de Crohn estenosante con afectación perianal en 1989, tras debut con cuadro de perforación ileal. Tras diversas complicaciones relacionadas con la cirugía (fístula enterocutánea), requirió resección quirúrgica con anastomosis íleo-sigmoidea y posteriores dilataciones de la misma. En 2016, tras reconstrucción de la anastomosis, inició tratamiento adalimumab 40 mg y metotrexato 15 mg, ambos administrados de forma semanal. Cinco años más tarde, consultó en urgencias de nuestro hospital por fiebre persistente de hasta 39° de dos semanas de evolución, evidenciando tras la realización de pruebas complementarias, pancitopenia de novo y esplenomegalia de 13,7 cm (fig. 3). Ante estudios serológicos (IgG e IgM) positivos para la infección por *Leishmania* y tras evidencia de afectación visceral, se llevó a cabo el estudio de la médula ósea mediante aspirado, objetivándose pequeñas formas ovaladas con dos núcleos basófilos extracitoplasmáticos compatibles con amastigotes de *Leishmania* sp. junto con la posterior identificación de su ADN mediante PCR. Ante el diagnóstico de leishmaniasis visceral se optó por un tratamiento sistémico de entrada con anfotericina B

liposomal 4 mg/kg días 1-5, 10, 17, 24, 31 y 38, junto con la retirada de ambos fármacos inmunosupresores (adalimumab y metotrexato). Dos meses tras lograrse la resolución del cuadro (ausencia de fiebre, normalización de los parámetros analíticos y disminución del diámetro esplénico) y ante la evidencia de engrosamiento de la anastomosis íleo-sigmoidea en pruebas de imagen de control, se decidió la reintroducción del tratamiento inmunosupresor con adalimumab 40 mg/semana y metotrexato 7,5 mg/semana, sin detectarse recidivas de la infección por *Leishmania* a lo largo de un año de seguimiento.

Revisión de la literatura

El objetivo de nuestra revisión sistemática fue estudiar la infección o reactivación de la leishmaniasis en pacientes con diagnóstico de EII, dado que cada vez son más los casos sintomáticos reportados en la literatura, sin contar con indicaciones acerca de su manejo en las actuales guías de práctica clínica.

Método

Llevamos a cabo una búsqueda en la base de datos PubMed, desde 2002 a 2022, utilizando el siguiente algoritmo de búsqueda: (leishmaniasis) AND (Inflammatory bowel Disease OR Crohn's Disease OR Ulcerative colitis). Tras la búsqueda, 34 resultados fueron recuperados. Mediante lectura del Abstract, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, 28 estudios fueron finalmente seleccionados para su revisión de forma completa (fig. 4). Tras exclusión de diagnósticos alternativos, 12 estudios fueron analizados (10 reportes de casos y dos series de casos), incluyendo un total de 16 casos que componen nuestra revisión de la literatura.

Los casos se ordenaron por año de publicación y se recopilaron una serie de variables de interés: sexo y edad, lugar de residencia, tipo de enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), tratamiento inmunosupresor (corticoides, tiopurinas, biológicos, etc.) y duración de este hasta el momento del diagnóstico de la infección por *Leishmania*. También se tuvo en cuenta la forma clínica de la infección (l. cutánea, l. visceral o l. mucocutánea) y especie en aquellos casos que fue identificable, así como la forma de presentación, la evolución posterior y la técnica que aportó el diagnóstico definitivo. De la misma forma se recogió el tratamiento de primera línea recibido en cada caso, junto con la retirada o no de fármacos inmunosupresores presentes en el momento de la infección, la respuesta a este y la necesidad de tratamiento alternativo, teniendo en cuenta la evolución posterior en aquellos pacientes en los que se reportaba seguimiento (tabla 2 y material suplementario). El riesgo de sesgo en cada estudio era relativamente pequeño, dado que cada uno solo reportaba su propio caso o serie de casos y no incluía análisis estadístico.

Resultados

Tras el análisis de los resultados, 12 pacientes (75%) fueron hombres con una mediana de edad de 46 años (rango

Tabla 2 Reporte de casos infectados por *Leishmania* en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Paciente	Autor, Año Referencia	País (región)	Sexo, edad	Enfermedad inflamatoria intestinal	Fármaco inmunosupresor (IS)	Fármaco Concomitante	Tiempo	Forma clínica	Especie	Técnica diagnóstica	Tratamiento 1.ª línea	Retirada IS	Resultado Tratamiento alternativo	Seguimiento	Otros
1	Hagenah 2007 ¹³	Alemania (Marburgo)	M, 36	Colitis ulcerosa (E3 S3) 15 años	Azatioprina	Budesonida		L. visceral	<i>L. infantum</i>	Aspirado médula ósea	Sistémico Anfotericina B liposomal 4 mg/kg 1-5, 10, 17, 24 y 31 d	No	Curación		Viaje reciente a Mallorca
2	Jimeno 2012 ¹⁴	España (Murcia)	F, 71	Colitis ulcerosa (E2)	Azatioprina		1 año	L. visceral	<i>Leishmania</i> sp.	Histología biopsia sigma	Sistémico Anfotericina B liposomal 3 mg/kg 1-5, 10, 17, 24 y 31 d	Sí	Curación	Seguimiento 6m No recidiva	
3	Juzlova 2014 ¹⁵	Turquía (Croacia)	M, 44	Enfermedad de Crohn (A3 L3 B3p) 14 años	Infliximab i.v. 5 mg/kg	MTx i.m. 15 mg/s	2 años	L. visceral	<i>L. infantum</i>	Histología biopsia perianal	Sistémico Antimoniales i.m. 1.960 mg/d (23 d)	No	Muerte		Arritmia cardiaca
4	Hernández 2015 ¹⁶	España (Madrid)	M, 36	Enfermedad de Crohn (A2 L2 B1) 15 años	Infliximab i.v.	Corticoides (diagnóstico de nefritis intersticial)		L. visceral	<i>Leishmania</i> sp.	Serología	Sistémico Anfotericina B liposomal 5 mg/kg 1-5, 10, 17, 24 y 31 d	No	Curación	Retirada IS tras curación (Crohn quiescente). Seguimiento 6 m No recidiva	Mascota perro
5	Fernández 2015 ¹⁷	España (Cádiz)	M, 45	Colitis Ulcerosa (E3 S3)	Infliximab i.v. 5 mg/kg cada 8 s		2 años	L. cutánea	<i>Leishmania</i> sp.	Histología biopsia cutánea	Sistémico Mitefosina 20 mg/kg 28 d	Sí	Curación	Reintroducción Infliximab tras curación No seguimiento	
6	Valdés Delgado 2017 ¹⁸	España (Sevilla)	F, 20	Enfermedad de Crohn (A1 L1 B3) 10 años	Azatioprina			L. visceral	<i>Leishmania</i> sp.	Histología bazo esplenectomía	Sistémico Anfotericina B liposomal		Curación	No seguimiento	
7	Marcovál 2017 ¹⁹	España (Costa Catalana)	M, 35	Enfermedad de Crohn	Adalimumab 40 mg cada 2 s		4 años	L. cutánea	<i>Leishmania</i> sp.	PCR biopsia cutánea	Local Antimoniales intralesionales 4 m	No	Refractaria Anfotericina B liposomal 3mg/kg 1-5, 14 y 28 días	Curación tras tratamiento sistémico No seguimiento	

Tabla 2 (continuación)

Paciente	Autor, Año Referencia	País (región)	Sexo, edad	Enfermedad inflamatoria intestinal	Fármaco inmunosupresor (IS)	Fármaco Concomitante	Tiempo	Forma clínica	Especie	Técnica diagnóstica	Tratamiento 1.ª línea	Retirada IS	Resultado Tratamiento alternativo	Seguimiento	Otros
8	Marcovál 2017 ¹⁹	España (Costa Catalana)	F, 55	Enfermedad de Crohn 6 años	Infliximab i.v. 10 mg/kg cada 6 s		3 años	L. cutánea	<i>Leishmania</i> sp.	PCR biopsia cutánea	Local Antimoniales intralesionales	No	Refractaria Anfotericina B liposomal	Curación tras tratamiento sistémico No seguimiento	
9	Marcovál 2017 ¹⁹	España (Costa Catalana)	M, 61	Enfermedad de Crohn 3 años	Adalimumab 40 mg cada 2 s		3 años	L. cutánea	<i>Leishmania</i> sp.	Serología	Local Antimoniales intralesionales cada 15 d 3 veces	No	L. visceral Anfotericina B liposomal + retirada IS	Curación tras tratamiento sistémico Reintroducción IS tras 6 meses No seguimiento	
10	Silva 2018 ²⁰	España (Portugal)	M, 41	Enfermedad de Crohn 7 años	Infliximab i.v.	Tacrolimus y micofenolato (trasplante renal por nefropatía IgA)	2 años	L. visceral	<i>L. infantum</i>	Histología biopsia íleon terminal	Sistémico Anfotericina B liposomal		Curación	No seguimiento	
11	Bosch-Nicolau 2019 ²¹	España (Cataluña)	F, 54	Enfermedad de Crohn	Infliximab i.v.	Azatioprina		L. cutánea	<i>Leishmania</i> sp.	Histología biopsia cutánea	Local Antimoniales intralesionales	No	Curación	Seguimiento 1 año No recidivas	
12	Bosch-Nicolau 2019 ²¹	España (Cataluña)	M, 67	Colitis ulcerosa	Infliximab i.v.			L. cutánea	<i>Leishmania</i> sp.	Histología biopsia cutánea	Sistémico Anfotericina B liposomal 24 mg/kg	Sí	Curación	No reintroducción IS Seguimiento 1a No recidivas	No pauta completa
13	Bosch-Nicolau 2019 ²¹	España (Cataluña)	M, 42	Enfermedad de Crohn	Infliximab i.v.	Azatioprina		L. cutánea	<i>Leishmania</i> sp.	Histología biopsia cutánea	Sistémico Anfotericina B liposomal 16 mg/kg	Sí	Curación	No reintroducción IS Seguimiento 1a No recidivas	

Tabla 2 (continuación)

Paciente	Autor, Año Referencia	País (región)	Sexo, edad	Enfermedad inflamatoria intestinal	Fármaco inmunosupresor (IS)	Fármaco Concomitante	Tiempo	Forma clínica	Especie	Técnica diagnóstica	Tratamiento 1. ^a línea	Retirada IS	Resultado Tratamiento alternativo	Seguimiento	Otros
14	Di Altorbrando 2021 ²²	Italia (Bolonía)	M, 29	Enfermedad de Crohn 4 años	Infliximab i.v. 400 mg cada 8 s	Azatioprina		L. cutánea	<i>L. infantum</i>	PCR biopsia cutánea	Local Antimoniales intralesionales Sistémico Anfotericina B liposomal 3mg/kg 1-5, 14 y 21 d	Sí	Curación	No reintroducción IS Seguimiento 1a No recidivas	
15	Sánchez-Bernal 2021 ²³	España (Zaragoza)	M, 56	Colitis Ulcerosa	Adalimumab	MTx (espondilitis anquilosante)	1 año	L. cutánea	<i>Leishmania</i> sp.	PCR biopsia cutánea	Sistémico Antimoniales im 1.500 mg/d (20 d)		Curación	No seguimiento	
16	Valdés Delgado 2022 ²⁴	España (Sevilla)	M, 45	Colitis ulcerosa 4 años	Infliximab i.v. 1.240 mg cada 6 s			L. mucocutánea	<i>Leishmania</i> sp.	Histología biopsia cutánea	Sistémico Mitefosina vo 20 mg/kg 28 d	No	Curación	No seguimiento	

F: femenino; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenoso; L. cutánea: leishmaniasis cutánea; L. mucocutánea: leishmaniasis mucocutánea; L. visceral: leishmaniasis visceral; M: masculino; s: semanas.

Edad al diagnóstico:

- A1 (\leq 16 años).
- A2 (17-40 años).
- A3 (>40 años).

Localización:

- L1 (ileal).
- L2 (cólica).
- L3 (ileocólica).
- L4 (afectación alta).

Patrón evolutivo:

- B1 (inflamatorio).
- B2 (estenosante).
- B3 (fistulizante).
- p (afectación perianal).

Colitis Ulcerosa. Patrón predominante al diagnóstico según la clasificación de Montreal:

E1 (proctitis. No supera unión rectosigmoidea).

E2 (colitis izquierda. No supera ángulo esplécnico).

E3 (colitis extensa. Afectación más allá del ángulo esplécnico).

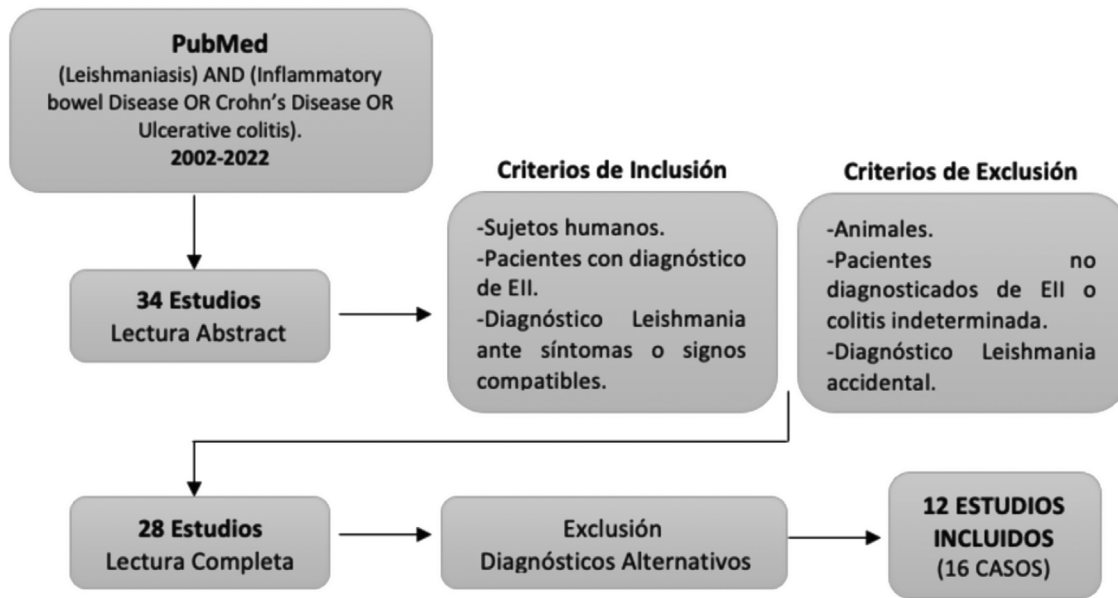


Figura 4 Metodología de la revisión sistemática de la literatura.

20-71) y 68,5% de los casos identificados en la literatura residía en la cuenca Mediterránea, zona endémica de *Leishmania*. Diez pacientes (62,5%) presentaban diagnóstico de enfermedad de Crohn y seis (37,5%) de colitis ulcerosa, reportándose en nueve de los casos incluidos un tiempo medio desde el diagnóstico de la EII hasta la infección o reactivación de la *Leishmania* de 8,6 años.

En el momento del diagnóstico de la *Leishmania*, el 100% de los pacientes se encontraba bajo tratamiento inmunosupresor. Diez (62,5%) con infliximab, tres (18,7%) con adalimumab y los tres restantes con azatioprina (18,7%). El 50% de los pacientes bajo tratamiento con infliximab recibía tratamiento «combo» con otro fármaco inmunosupresor, como es el caso de corticoides, metotrexate, tacrolimus, micofenolato o bien azatioprina y solo el 33% de aquellos que recibían adalimumab o azatioprina. Es decir, el 43,7% de esta serie de casos tomaba más de un fármaco inmunosupresor en el momento de la infección o reactivación de la *Leishmania*, con un tiempo medio de 2,25 años desde el inicio de la terapia inmunosupresora.

En cuanto a la forma clínica, la leishmaniasis cutánea fue la más frecuente (nueve pacientes, 76,2%), diagnosticándose seis de leishmaniasis visceral (37,5%) y el caso restante de leishmaniasis mucocutánea. Sin embargo, solo en 35% de los casos se identificó la especie de *L. infantum* como responsable del cuadro.

De los seis casos de l. visceral, uno de ellos debutó con lesiones cutáneas (paciente 3), presentando los cinco restantes la tríada típica de fiebre, pancitopenia y esplenomegalia. Asimismo, de los nueve casos diagnosticados de l. cutánea, uno de ellos presentó afectación sistémica, mediante la detección de hepatoesplenomegalia en el seguimiento posterior (paciente 9). En cuatro pacientes el diagnóstico de l. visceral se acompañó de un aumento de la actividad clínica a nivel intestinal (pacientes 1, 2, 6 y 10), identificando en dos de ellos mediante colonoscopia, la formación de pseudopólipos *de novo* en zonas de

mucosa intestinal con afectación previa (pacientes 2 y 10). En cuanto a los pacientes con l. cutánea, siete (77,7%) debutaron con una única lesión cutánea, aunque dos de ellas de características no típicas, con tendencia a la extensión por la superficie corporal y a la refractariedad al tratamiento inicial (pacientes 7 y 9), mientras que los dos casos restantes debutaron con presencia de múltiples lesiones cutáneas extensas desde el inicio (pacientes 14 y 15). Es decir, en nuestra serie de casos reportados de la literatura el 44,4% de las l. cutáneas presentaron una forma de debut y un comportamiento atípico.

En cuanto a la herramienta diagnóstica, la biopsia de las lesiones cutáneas se realizó en 11 casos, siendo solo diagnóstica en seis de ellos (54,54%, pacientes 3, 5, 11, 12, 13 y 16) y precisando 45,4% restante (pacientes 7, 8, 14 y 15) de técnicas moleculares de alta sensibilidad por PCR, para la detección del ADN protozoario junto con la toma de segunda (paciente 3) e incluso tercera (paciente 14) biopsias cutáneas. El estudio de la médula ósea mediante aspirado se realizó en cuatro de los seis casos reportados de l. visceral, siendo diagnóstico solo en uno de ellos (paciente 1); el resto fueron diagnosticados mediante biopsia de pseudopólipos intestinales (pacientes 2 y 10), estudio histológico del bazo (paciente 6), biopsia de lesiones cutáneas (paciente 3) o bien, mediante serología (paciente 4). De hecho, el estudio serológico se realizó en nueve de los 16 casos incluidos en esta serie (56,25%), siendo positivo el 100% de ellos y la técnica que permitió llegar al diagnóstico de infección o reactivación por *Leishmania* en dos de ellos (pacientes 4 y 9).

Finalmente, respecto al tratamiento, los seis casos de l. visceral recibieron tratamiento sistémico de entrada, cinco de ellos (83,3%) con el fármaco de elección: anfotericina B liposomal (pacientes 1, 2, 4, 6 y 10), la cual logró una curación del 100%, con resolución del cuadro febril, las alteraciones analíticas y la posible afectación visceral y/o cutánea. De la misma forma, en cinco (55%) de los nueve

pacientes con l. cutánea, se optó por un tratamiento sistémico de entrada, logrando todos ellos la curación, mientras que de los cuatro casos restantes, con un abordaje local de entrada utilizando antimoniales intralesionales, solo uno logró la resolución del cuadro (paciente 11), precisando los tres restantes (pacientes 7, 8 y 9) tratamiento sistémico de rescate con anfotericina B liposomal.

El general el fármaco inmunosupresor fue suspendido en seis de los 13 casos en los que se reporta la actitud respecto a este, cinco junto al tratamiento sistémico de entrada y uno junto al tratamiento sistémico de rescate (46,15%). Todos ellos lograron la curación. Solo dos casos reportan la reintroducción del fármaco inmunosupresor tras resolución del cuadro (pacientes 2 y 9), sin haber evidenciado en ninguno de ellos recidivas en un tiempo de seguimiento mínimo de seis meses.

Discusión

Tras el estudio de los casos reportados, los pacientes con enfermedad de Crohn, varones, de 46 años de edad media, en tratamiento con al menos un fármaco inmunosupresor y que residen en zona endémica, parecen ser el grupo con mayor riesgo de sufrir una infección o reactivación por *Leishmania* spp., dando lugar a un cuadro clínico cutáneo y con menor probabilidad visceral o cutáneomucoso. Estudios realizados en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana (VIH), como principal grupo sintomático de esta zoonosis dado su alteración inmunitaria, reportan evidencia significativa acerca de la presencia de polimorfismos clínicos^{7-8,25-26}, con cuadros más graves y posibilidad de visceralización. En nuestra serie de casos se evidencia que las lesiones cutáneas pueden ser la primera manifestación de una afectación visceral posterior, reflejo de la diseminación hematogena de la infección, por lo que ante su diagnóstico deberemos descartar la posible afectación sistémica mediante pruebas analíticas y de imagen. Además, en nuestra revisión, 44,44% de las l. cutáneas debutaron y presentaron un comportamiento atípico, lo que implica la realización de un correcto diagnóstico diferencial con otras potenciales causas de afectación cutánea en pacientes con EII (pioderma gangrenoso, eritema nodoso, etc.), y a pesar de que no existe evidencia acerca de la posible afectación intestinal en la l. visceral^{14,20}, ante la sospecha de infección o reactivación de *Leishmania* y presencia de clínica digestiva y/o identificación de pseudopólipos *de novo* en el estudio endoscópico deberá descartarse la presencia de un posible brote concomitante de su EII.

El diagnóstico de *Leishmania* requiere la demostración del parásito⁹⁻¹⁰. Estudios en población inmunocompetente reportan una sensibilidad entre 60-85% y 50-85% para el estudio histológico de lesiones cutáneas y aspirado de médula ósea respectivamente⁷. En nuestra serie se evidencia que el estudio microscópico puede ser negativo, por lo que ante persistencia de sospecha clínica debemos proseguir el estudio con la toma de nuevas biopsias y uso de técnicas moleculares por PCR (sensibilidad del 100%). Asimismo, a pesar de que el estudio serológico en pacientes asintomáticos no diferencia entre una infección pasada o un estado de portador latente de este parásito²⁷, en pacientes

sintomáticos, su resultado positivo aporta una herramienta más que contribuye a su diagnóstico^{16,19}.

La evidencia limitada en cuanto al tratamiento de la infección por *Leishmania* en pacientes inmunodeprimidos plantea un debate acerca de la mejor estrategia terapéutica. En nuestra revisión de la literatura, el 100% de los pacientes con tratamiento sistémico de entrada logró la curación precisándolo de rescate hasta 75% de los pacientes en los que se optó inicialmente por un tratamiento local. Junto a ello, la retirada del fármaco inmunosupresor parece contribuir de forma favorable a la resolución del cuadro, por lo que un abordaje sistémico de entrada con retirada del fármaco inmunosupresor parece ser la mejor estrategia terapéutica en este subgrupo de pacientes.

Conclusión

La *Leishmania*, como zoonosis endémica en la costa mediterránea, se caracteriza por la alta tasa de portadores asintomáticos. Estudios realizados a baja escala, estiman una prevalencia de 10,9% en pacientes diagnosticados de EII²⁸, coincidente con la reportada en la población general²⁹⁻³¹. A pesar de ello, en los últimos años se ha observado un incremento en el número de casos sintomáticos reportados. Según el último informe epidemiológico emitido por Salud pública (2020), a nivel de la Comunidad Valenciana, se estima una tasa de incidencia de infección por *Leishmania* de $2,56 \times 10^5$ habitantes⁵. Los niños y pacientes con VIH son los principales grupos sintomáticos de esta infección parasitaria⁷, aunque el creciente uso de fármacos inmunosupresores ha comportado un aumento de su diagnóstico en zona endémica, siendo los pacientes con diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal un grupo de riesgo en sufrir su infección o reactivación.

Según el consenso de la *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO), acerca de la prevención y manejo de infecciones oportunistas en pacientes con EII, el *screening* y profilaxis primaria de determinadas infecciones en zona endémica debe individualizarse, según si presentan un comportamiento diferente en pacientes diagnosticados de EII con o sin inmunosupresión³². Tras la revisión de los casos reportados en la literatura se evidencia: un mayor riesgo de reactivación agresiva, comportamiento atípico y refractariedad al tratamiento, en los pacientes con EII bajo tratamiento inmunosupresor. En este contexto, en zona endémica como la nuestra, se precisan estudios para determinar la incidencia de esta infección o reactivación en pacientes con EII, y su posible asociación con la terapia inmunosupresora. Asimismo, a pesar de no contar en la actualidad con una profilaxis primaria eficaz³³ debería estudiarse el beneficio de realizar *screening*, mediante estudio serológico, identificando posibles portadores asintomáticos de la infección por *Leishmania* y, por lo tanto, aquellos con mayor riesgo de reactivación tras la introducción de fármacos inmunosupresores. Ello permitiría a los profesionales aumentar su índice de sospecha ante la presencia de signos y/o síntomas compatibles, llevando a cabo un abordaje terapéutico precoz y eficaz que asegurase la curación.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron a esta revisión. El diseño del estudio, revisión bibliográfica, análisis y redacción estuvieron a cargo de L. G-P. Los tres casos personales fueron reportados por P.A. La revisión crítica y edición estuvo a cargo de P.N. Todos los autores aprobaron la versión final.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.gastrohep.2023.04.001](https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2023.04.001).

Bibliografía

- Aronson N. Cutaneous leishmaniasis: Epidemiology and control, 2022. [consultado 23 Oct 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-leishmaniasis-epidemiology-and-control>
- Bern C. Visceral leishmaniasis: Epidemiology and control, 2022 [consultado 23 Oct 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/visceral-leishmaniasis-epidemiology-and-control>
- Suárez Rodríguez B, Isidoro Fernández B, Santos Sanz S, Sierra Moros MJ, Molina Moreno R, Astray Mochales J, et al. Situación epidemiológica y de los factores de riesgo de riesgo de *Leishmania infantum* en España. *Rev Esp Salud Pública*. 2012;86:555–64.
- Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Años 2017-2018. Madrid, 2020 [consultado 23 Oct 2022]. Disponible en: <http://publicaciones.isciii.es>
- Dirección de Salud Pública y Adicciones. Epidemiología, vigilancia de la salud/sistema de notificación obligatoria. Generalitat Valenciana [consultado 23 Oct 2022]. Disponible en: www.gva.es
- Garrido-Jareño M, Sahuquillo-Torralba A, Chouman-Arcas R, Castro-Hernández I, Molina-Moreno JM, Llavador-Ros M, et al. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis: Experience of a Mediterranean hospital. *Parasit Vectors*. 2020;13:24.
- Abadías-Granado I, Diago A, Cerro PA, Palma-Ruiz AM, Gilaberte Y. Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2021;112:601-618. [10.1016/j.ad.2021.02.008](https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.02.008).
- Marcovall J, Penín RM. Evolution of cutaneous leishmaniasis in the last 30 years in a tertiary hospital of the European Mediterranean coast. *Int J Dermatol*. 2017;56:750–3, [http://dx.doi.org/10.1111/ijd.13588](https://doi.org/10.1111/ijd.13588).
- Aronson N. Cutaneous leishmaniasis: Clinical manifestations and diagnosis, 2022 [consultado 23 Oct 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-leishmaniasis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
- Bern C. Visceral leishmaniasis: Clinical manifestations and diagnosis, 2022 [consultado 23 Oct 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/visceral-leishmaniasis-clinical-manifestations-and-diagnosis>
- Aronson N. Cutaneous leishmaniasis: Treatment, 2022 [consultado 23 Oct 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-leishmaniasis-treatment>
- Bern C. Visceral leishmaniasis: Treatment, 2022 [consultado 23 Oct 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/visceral-leishmaniasis-treatment>
- Hagenah GC, Wündisch T, Eckstein E, Zimmermann S, Holst F, Grimm W, et al. Sepsis-like disease in an immunocompromised patient with a travel history to Mallorca. *Internist*. 2007;48:727–30, <http://dx.doi.org/10.1007/s00108-007-1872-3>.
- Jimeno A, Morales E, Peñalver E, Ladrón de Guevara S. Visceral leishmaniasis diagnosed from a colon biopsy. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:353-354. [10.1016/j.eimc.2012.01.018](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.01.018).
- Juzlova K, Votrubova J, Kacerovska D, Lukas M, Bortlik M, Rohacova H, et al. Visceral leishmaniasis with cutaneous symptoms in a patient treated with infliximab followed by fatal consequences. *Dermatol Ther*. 2014;27:131-4.
- Hernández M, González-Lama Y, Ramos A, Martínez-Ruiz R, Calvo M, Matallana V, et al. Visceral leishmaniasis as an unusual infectious complication in a patient with Crohn's disease treated with infliximab. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38:411–2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.08.003>.
- Fernández ML, Ramírez F, García E. Cutaneous leishmaniasis in a patient with ulcerative colitis under treatment with infliximab. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38:564-565. [10.1016/j.gastrohep.2015.03.003](https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.03.003).
- Valdés Delgado T, Cordero Ruiz C, Bellido Muñoz F. Visceral leishmaniasis infection in a patient with Crohn's disease treated with Azathioprine. *J Crohns Colitis*. 2017;11:1282-1283. [10.1093/ecco-jcc/jjx067](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx067).
- Marcovall J, Penín RM, Sabé N, Valentí-Medina F, Bonfill-Ortí M, Martínez-Molina L. Cutaneous leishmaniasis associated with anti-tumour necrosis factor- α drugs: an emerging disease. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42:331–4, [http://dx.doi.org/10.1111/ced.13061](https://doi.org/10.1111/ced.13061).
- Silva M, Rios E, Peixoto A, Macedo G. Intestinal pseudopolyps in a patient with Crohn's disease and renal transplant. An unexpected diagnosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;42:29–32, [http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.01.005](https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.01.005).
- Bosch-Nicolau P, Ubals M, Salvador F, Sánchez-Montalvá A, Aparicio G, Erra A, et al. Leishmaniasis and tumor necrosis factor alpha antagonists in the Mediterranean basin. A switch in clinical expression. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13:e0007708, [http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0007708](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007708).
- di Altobrando A, Misciali C, Raone B, Attard L, Gaspari V. Case report: Cutaneous leishmaniasis misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;104:640–2, [http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.20-0735](https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0735).
- Sánchez-Bernal J, Aldea-Manrique B, Abadías-Granado I, Ara-Martin M. Leishmaniasis cutánea múltiple en paciente con colitis ulcerosa en tratamiento con adalimumab. *Med Clin*. 2021;156:475, [http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.035](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.035).
- Valdés Delgado T, Rodríguez Delgado C, Pérez-Pérez M. Mucocutaneous Leishmaniasis Associated With Anti-TNF Therapy: A Case Report. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28:e3–4, [http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izab197](https://doi.org/10.1093/ibd/izab197).
- van Griensven J, Carrillo E, López-Vélez R, Lynen L, Moreno J. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:286-299. [10.1111/1469-0691.12556](https://doi.org/10.1111/1469-0691.12556).
- Monge-Maillo B, Norman FF, Cruz I, Alvar J, López-Vélez R. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in the Mediterranean Region. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3021, [http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003021](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003021).
- Cota GF, de Sousa MR, Demarqui FN, Rabello A. The diagnostic accuracy of serologic and molecular methods for detecting

- visceral leishmaniasis in HIV infected patients: Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6:e1665.
28. Guillén MC, Alcover MM, Borruel N, Sulleiro E, Salvador F, Berenguer D, et al. Leishmania infantum asymptomatic infection in inflammatory bowel disease patients under anti-TNF therapy. *Heliyon.* 2020;6:e03940, <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03940>.
 29. Aliaga L, Ceballos J, Sampedro A, Cobo F, López-Nevot MÁ, Merino-Espinosa G, et al. Asymptomatic Leishmania infection in blood donors from the Southern of Spain. *Infection.* 2019;47:739–47, <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-019-01297-3>.
 30. Riera C, Fisa R, López-Chejade P, Serra T, Girona E, Jimenez MT, et al. Asymptomatic infection by Leishmania infantum in blood donors from the Balearic Islands (Spain). *Transfusion.* 2008;48:1383–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.01708.x>.
 31. Pérez-Cutillas P, Goyena E, Chitimia L, de la Rúa P, Bernal LJ, Fisa R, et al. Spatial distribution of human asymptomatic Leishmania infantum infection in southeast Spain: A study of environmental, demographic and social risk factors. *Acta Trop.* 2015;146:127–34, <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.03.017>.
 32. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8:443–68, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.12.013>.
 33. World Health Organization. Control of the leishmaniasis. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22-26 March 2010. Geneva: WHO, 2010.