Manifestación cutánea de reactivación de la enfermedad de Chagas en un paciente receptor de trasplante renal

Cutaneous manifestation of reactivation of Chagas disease in a renal transplant patient

Eliana G. Katavich^{1*}, Manuela Rüssel¹, Vanesa L. Melo¹, Ernesto Bit Chakoch², María E. Fiad^{1,3} y Manuel F. Giménez^{1,3}

¹Servicio de Dermatología, Centro Dermatológico "Dr. Manuel M. Giménez"; ²Servicio de Anatomopatología, Laboratorio de Patología; ³Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste (UNNE). Resistencia, Chaco, Argentina

Resumen

La enfermedad de Chagas es secundaria al protozoo *Trypanosoma cruzi* y por lo general muestra una evolución crónica; en los países endémicos produce una gran morbilidad. La reactivación de una enfermedad crónica preexistente es una grave complicación de curso agudo y por lo regular atípico, que ocurre casi siempre en inmunosuprimidos. Se presenta el caso de un paciente sometido a trasplante renal, con reactivación de la enfermedad de Chagas, quien contrajo la infección a partir del órgano donado. La transmisión de *T. cruzi* en el contexto de trasplante de órganos (excepto el corazón) ocurre en una minoría de receptores. En este caso, la única manifestación de la enfermedad fue cutánea y el diagnóstico se estableció mediante la confirmación histopatológica de la lesión, lo cual permitió el inicio temprano del tratamiento específico, sin evolución del cuadro. El paciente experimentó buena respuesta, con resolución de las lesiones. El seguimiento sistemático posterior al procedimiento es fundamental, ya que el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno mejoran de manera significativa el pronóstico.

Palabras clave: Enfermedad de Chagas. Reactivación. Manifestación cutánea. Inmunosupresión. Trasplante renal.

Abstract

Chagas disease is caused by the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*, it usually presents a chronic evolution, being responsible for a great morbi-mortality in endemic countries. The reactivation of a pre-existing chronic disease is a serious complication of an acute and usually atypical course, which usually occurs in immunosuppressed patients. A renal transplant patient is seen with reactivation of Chagas disease, who became infected from the donated organ. The transmission of *T. cruzi* in the context of organ transplantation (except heart transplantation) occurs in a minority of recipients. In this case, the only manifestation of the disease was cutaneous, and the diagnosis was made by histopathological confirmation of the lesion, which allowed the early start of the specific treatment avoiding the advance of the condition. The patient presented a good response, with resolution of the lesions. The systematic monitoring after the procedure is essential, since the early diagnosis and the appropriate treatment improve the prognosis significantly.

Key words: Chagas disease. Reactivation. Cutaneous manifestation. Immunosuppression. Renal transplantation.

Correspondencia:

*Eliana G. Katavich

E-mail: elianakatavich@gmail.com

Fecha de recepción: 29-05-2020

Fecha de aceptación: 09-11-2020

DOI: 10.24875/MCUT.20000043

Disponible en internet: 13-05-2021

Med Cutan Iber Lat Am. 2021;49(1):30-35

www.MedicinaCutaneaLA.com

0210-5187/© 2020 Colegio Ibero Latinoamericano de Dermatología A.C. (CILAD). Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad de Chagas es una zoonosis causada por el protozoo flagelado *Trypanosoma cruzi* que requiere un vector y un huésped (ser humano o mamífero) para completar su ciclo biológico. Los países con patología endémica son Brasil, Perú, Bolivia, Paraguay, Uruguay, Argentina, México y América Central, entre otros de Latinoamérica. Con la urbanización progresiva y la constante migración de la población durante las últimas décadas se ha convertido en una enfermedad global; cada vez es menos infrecuente hallar casos en Norteamérica y Europa¹⁻⁶.

El vector es un insecto hematófago de hábitos nocturnos y existen más de 130 especies; *Triatoma infestans* es el principal en Argentina y países limítrofes. La forma más frecuente de infección es el contacto directo con la deyección del insecto que contiene el parásito (*T. cruzi*) y que penetra en el organismo que se disemina por la sangre hasta alojarse en los tejidos. Otras formas de contagio son la trasplacentaria, por lactancia materna, hemotransfusión y trasplante de órganos de donadores con enfermedad de Chagas crónica^{1,2,7}.

Informe del caso

Paciente oriundo del interior de la provincia del Chaco, de sexo masculino de 57 años, docente, con antecedentes de diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial e insuficiencia renal crónica secundaria a uropatía obstructiva, con requerimiento de hemodiálisis durante un año. Recibe trasplante renal de donador cadavérico, el cual tenía serologías positivas para Chagas y toxoplasmosis. A pesar de la seropositividad se decide realizar el trasplante tras evaluar la relación riesgo-beneficio y con previo consentimiento del paciente. Se inicia tratamiento inmunosupresor con tacrolimus (2 mg/día), ácido micofenólico (720 mg/día) y meprednisona (4 mg/día). Con posterioridad permanece en seguimiento con el método parasitológico directo de Strout para detección de Chagas agudo de forma semanal por cuatro semanas, de manera quincenal por un mes y luego de forma mensual, todos con resultados negativos.

Seis meses más tarde se lo deriva al servicio de los autores por exantema maculopapular de 72 horas de evolución localizado en tronco (Figs. 1-3), petequias aisladas en antebrazos y miembros inferiores (Fig. 4), acompañado de leve prurito, sin síntomas sistémicos y con buen estado general.

Figura 1. Exantema maculo-papular en abdomen.

Estudios de laboratorio complementarios

1. Leucocitos: 6,348 mm³ (segmentados: 42%; linfocitos: 30%; eosinófilos: 2%; monocitos: 7%); hematocrito: 36%; hemoglobina: 12.5 g/dl; plaquetas: 97,230 mm³; eritrosedimentación: 20 mm/1er h; glucemia: 72 mg/dl; uremia: 16 mg/dl; creatininemia: 0.70 g/dl; GOT: 23 UI; GPT: 13 UI; FAL: 293 UI; bilirrubina total: 0.82 mg/dl. Serologías HIV, hepatitis B (antígeno de superficie), hepatitis C, CMV, EBV: no reactivas.
2. Biopsias de piel (dos muestras): estructuras microquísticas en dermis papilar rodeadas por microabscesos e infiltrado inflamatorio y corpúsculos unicelulares indicativos de infección por protozoarios (Figs. 5-6). Se concluye: "Hallazgos consistentes con dermatitis infecciosa, probablemente parasitaria".
3. Ante este informe se repite el método de Strout, que es positivo. ELISA: positivo. Chagas cuantitativo: 1 / 128 diluciones. Se confirma enfermedad de Chagas aguda, transmitida por órgano donador infectado. Junto con los servicios de nefrología e infectología se inicia tratamiento con benznidazol (400 mg/día por 60 días). Con posterioridad se realizaron controles con Strout y PCR, ambos negativos.

Figura 2. Exantema maculo-papular en dorso.

Figura 3. Exantema maculo-papular en abdomen, algunas petequias.

Evoluciona con resolución del cuadro y seguimiento multidisciplinario.

Discusión

La fase aguda de la enfermedad de Chagas comienza tras un período de incubación de una a dos semanas o incluso meses después de la infección. Se caracteriza por parasitemia detectable que dura cuatro a ocho semanas. Puede ser asintomática y presentarse como una enfermedad febril autolimitada, o en casos más graves con miocarditis y meningoencefalitis que provoca de modo ocasional la muerte (<5%-10% de los casos sintomáticos). A continuación se resuelven espontáneamente los síntomas en el 90% de los casos y, en ausencia de un tratamiento efectivo, pasa a la fase crónica, en la cual el diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos IgG por serología. Cerca del 60% a 70% nunca desarrolla síntomas y se adquiere la forma indeterminada de Chagas crónica, que se caracteriza por presentar tan sólo positividad para anticuerpos contra *T. cruzi* en suero. El 30% a 40% desarrolla la forma crónica determinada, con afectación cardíaca, digestiva (megaesófago y megacolon), o cardiodigestiva, las más

de las veces 10 a 30 años después de la infección inicial⁴⁻⁹.

La reactivación de la enfermedad puede producirse en pacientes con la forma indeterminada o crónica cuando el sistema inmunológico se encuentra suprimido por medicamentos, neoplasias, infección o trasplante de órganos. Se caracteriza por la replicación del parásito inactivo en los tejidos, similar a la fase aguda. En la circulación, ingresa a las células, se transforma en amastigote y se multiplica y vuelve al torrente sanguíneo en forma de tripomastigotes para continuar su invasión a tejidos¹. Los parásitos se pueden observar en el líquido pericárdico, médula ósea, cerebro, piel o ganglios linfáticos^{6,10,11}.

Por lo general, cuando la transmisión de *T. cruzi* ocurre por trasplante de órganos, la reactivación puede aparecer retrasada, ya que la incubación tiende a ser más prolongada que en la infección transmitida por la vía típica (por vectores) y la parasitemia se detecta en los dos a tres (incluso seis) meses posteriores al trasplante^{3,11}.

Se ha informado reactivación de la enfermedad de Chagas en receptores de órgano sólido infectado en trasplantes cardíaco, hepático y renal con valores que

Figura 4. Máculas purpúricas en miembros inferiores.

Figura 5. Ejemplo 1 de microquistes dispersos rellenos de amastigotes.

varían de 67% a 90%, 29%, y 19%, respectivamente, y de acuerdo con diversos estudios^{1,2,4-6,12}

El trasplante cardíaco en particular está contraindicado incluso durante la fase crónica debido a las tasas elevadas de reactivación informadas^{2,3,6}. Según estadísticas nacionales de los últimos años, se detectó

Figura 6. Microquiste relleno de corpúsculos unicelulares, amastigotes.

enfermedad de Chagas en el 17.22% de los pacientes donadores derivados para trasplante renal, el 3.21% de los donadores de trasplante hepático y el 3.8% de los de médula ósea¹.

En Argentina, en un estudio publicado en el año 2012, el 19% de los receptores de trasplantes de riñón provenientes de donadores infectados adquirió la infección, estadística similar a la transmisión en los receptores de riñón infectados en Estados Unidos (18%)^{6,12}.

Los datos disponibles sugieren que la transmisión ocurre en una minoría de los receptores de trasplante renal, en particular dentro del primer año o tras el aumento significativo de la inmunosupresión luego de un episodio de rechazo^{12,13}.

Las manifestaciones clínicas de una reactivación son similares a las de la etapa aguda de la enfermedad e incluso nulas. Los principales signos y síntomas son fiebre, miocarditis y meningoencefalitis. Se debe considerar reactivación en el diagnóstico diferencial de episodios febriles y aparente crisis de rechazo del trasplante, ya que puede simularlo^{6,12,13}.

La manifestación cutánea es menos frecuente y sólo se han notificado pocos casos en la bibliografía. Se describen tres patrones diferentes de manifestaciones en piel durante la etapa aguda del Chagas: nódulos eritematosos en el sitio de la inoculación (chagomas de inoculación); nódulos causados por diseminación (chagomas hematógenos o metastásicos); y erupciones morbiliformes o urticariformes ("tripanosomidas")^{4,10,14}. Sólo estas dos últimas se pueden observar durante la reactivación de la enfermedad, ya que el mecanismo por el cual se produce no incluye la inoculación cutánea.

Las lesiones cutáneas registradas en pacientes inmunosuprimidos con mayor frecuencia son nódulos subcutáneos, casi siempre dolorosos, que se induran y algunas veces ulceran^{1,3,10,12}. Con menor frecuencia se observan placas eritematosas infiltradas, máculas purpúricas o paniculitis sin alteración de la piel subyacente^{1,2,15}.

El diagnóstico de reactivación de la enfermedad de Chagas crónica y transmisión del *T. cruzi* por el órgano trasplantado se establece por detección de la parasitemia en sangre por método directo de Strout, o en los tejidos a través de biopsia del órgano comprometido, en la que se pueden evidenciar amastigotes que forman nidos o dispersos. En individuos inmunosuprimidos, la serología negativa no excluye el diagnóstico; la inmunosupresión altera la producción de anticuerpos IgG y éstos pueden ser indetectables con los métodos habituales^{1,3,5,9,16}.

Se confirma por al menos dos pruebas serológicas diferentes; las más empleadas son la inmunofluorescencia indirecta (IFI), el estudio por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) y la hemaglutinación indirecta (HAI)^{3,7,9,10}.

La sensibilidad de las dos primeras es superior a 99.5% y la especificidad de 97% y 98%, respectivamente. La prueba HAI tiene una sensibilidad del 97% a 98% y una especificidad del 99%⁹. Se prefiere el uso de PCR como confirmación en caso de positividad o discrepancia en los anteriores¹⁷.

Se recomienda realizar la búsqueda de la enfermedad de forma semanal por dos meses, luego bimestral hasta el sexto mes y por último cada año, durante un período que se determina de manera individual^{2,3,5,12,15}.

No existen datos que avalen la eficacia del tratamiento profiláctico. Por el contrario, su uso puede ocultar signos de transmisión, infección y síntomas, por lo que interferiría en el tratamiento a largo plazo del paciente^{3,12,15}.

Las indicaciones de tratamiento incluyen infección aguda, congénita, niños en cualquier etapa, exposición accidental en laboratorio y reactivación en inmunocomprometidos^{16,17}. Los antiparasitarios benznidazol y nifurtimox son los únicos fármacos con eficacia comprobada contra la enfermedad de Chagas. Ambos compuestos pueden tener efectos adversos significativos. El benznidazol se tolera mejor entre los receptores de trasplantes y tiene menos interacciones farmacológicas, además de ser el único medicamento con aprobación de la FDA, por lo que se considera de primera línea. El nifurtimox puede estar indicado si el paciente no responde o no tolera la anterior. En adultos se

recomienda la dosis diaria de 5-8 mg/kg de benznidazol durante 60 días o 8-10 mg/kg de nifurtimox hasta 90 días^{2,3,5,7,9,10,12,16}.

El tratamiento específico es efectivo en la mayor parte de los casos agudos; según los informes se benefician entre el 60% y el 100% de los pacientes^{9,12,17}. Los objetivos apuntan a curar la infección, prevenir lesiones de órganos o su avance^{7,9}. Se ha informado que la mortalidad relacionada con la reactivación de la enfermedad es del 0.3%¹².

Conclusión

Existen diferentes escenarios clínicos en el contexto de trasplante de órganos y enfermedad de Chagas. Durante la fase aguda, la donación de órganos está absolutamente contraindicada^{3,16}. Sin embargo, la utilización de órganos de donadores positivos a Chagas (fase crónica) se acepta en esta región dada la necesidad y los condicionantes epidemiológicos locales^{1,16}.

Debe destacarse que en el paciente presentado, el diagnóstico de sospecha se estableció por estudio histopatológico de la piel y se confirmó por método de Strout, lo que lo convirtió en un caso raro e inusual, cuyo diagnóstico fue temprano y su tratamiento oportuno para controlar la enfermedad. Se recomienda a los dermatólogos ser conscientes de la posible afectación cutánea en pacientes trasplantados, sobre todo en áreas endémicas, ya que al aplicar una conducta terapéutica en etapas iniciales se evita el compromiso orgánico grave y la muerte.

Financiamiento

No se requirió financiamiento. El trabajo se confeccionó por parte de los autores mediante historia clínica del paciente y revisión de artículos científicos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Navarro Tuculet C, Hidalgo Parra I, Enz P, Galimberti G, Galimerti R. Enfermedad de Chagas: manifestación cutánea en un paciente con trasplante hepático. *Reactivación. Med Cutan Iber Lat Am.* 2007;35:25-28.
2. Salvados F, Sánchez-Montalva A, Sulleiro E, Moreso F, Berastegui C, Caralt M, et al. Prevalence of Chagas disease among solid organ-transplanted patients in a nonendemic country. *Am J Trop Med Hyg.* 2018;98(3):742-746.
3. Chin-Hong PV, Schwartz BS, Bern C, Montgomery SP, Kontak S, Kubak B, et al. Screening and treatment of Chagas disease in organ transplant recipients in the United States: recommendations from the Chagas in Transplant Working Group. *American Journal of Transplantation* 2011;11:672-680.
4. Riganti J, Guzzi Maqueda M, Baztán Piñero M, Volonteri V, Galimberti R. Reactivation of Chagas' disease: cutaneous manifestations in two immunosuppressed patients. *International Journal of Dermatology.* 2012;51:829-834.
5. Andrade DV, Gollob KJ, Dutra WO. Acute Chagas disease: new global challenges for an old neglected disease. *PLoS Negl Trop Dis.* 8(7):e3010.
6. Bern C. Chagas disease in the immunosuppressed host. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:450-457.
7. Rassi A, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas Disease. *Lancet.* 2010;375:1388-402.
8. Hall CS, Fields K. Cutaneous presentation of Chagas' disease reactivation in a heart-transplant patient in Utah. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:529-530.
9. Bezerra da Silva Junior G, Hörbe Antunes VV, Motta M, Guardão Barros EJ, De Francesco Daher E. Chagas disease-associated kidney injury - A review. *Nefrol Latino Am.* 2017;14(1):22-26.
10. Hemmige V, Tanowitz H, Sethi A. *Trypanosoma cruzi* infection: a review with emphasis on cutaneous manifestations. *Int J Dermatol.* 2012;51(5):501-508.
11. Perez CJ, Lymbery AJ, Andrew Thompson RC. Reactivation of Chagas disease: Implications for global health. *Trends in Parasitology.* 2015.
12. Lattes R, Lasala M. Chagas disease in the immunosuppressed patient. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:300-309.
13. Campos SV, Strabelli TM, Amato Neto V, Silva CP, Bacal F. Risk factors for Chagas' disease reactivation after heart transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 27(6).
14. La forgia MP, Pellerano G, Portaluppi MM, Kien C, Chouela EN. Cutaneous manifestation of reactivation of Chagas disease in a renal transplant patient: long-term follow-up. *Arch Dermatol.* 2003;139.
15. Prestes de Campos F, Mor Pansard H, Arantes LC, Teixeira Rodrigues A, Falster Daubermann M. A case of Chagas' disease panniculitis after kidney transplantation. *J Bras Nefrol.* 2016;38(1):127-131.
16. Guías para la atención al paciente infectado con *Trypanosoma cruzi* (Enfermedad de Chagas). 2nd. ed. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, 2012.
17. Márquez E, Crespo M, Mir M, Pérez-Sáez MJ, Quintana S, Barbosa F, et al. Enfermedad de Chagas y donación renal. *Nefrología.* 2013;33(1):128-33.