

# Leishmaniasis

## Cutáneo Mucosa (\*)

Dres. Antonio J. Rondón Lugo (\*\*)  
Oscar Reyes F. (\*\*\*)  
Marian Ulrich (\*\*\*\*)  
Félix Tapia (\*\*\*\*\*)

(\*) Trabajo realizado en el Instituto de Biomedicina. Director Dr. Jacinto Convit.

(\*\*) Adjunto Servicio Dermatología. Hospital Vargas. Jefe Sección Clínica, Instituto de Biomedicina.

(\*\*\*) Dermatólogo Instituto Nacional de Biomedicina.

(\*\*\*\*) Inmunólogo Instituto Nacional de Biomedicina.

(\*\*\*\*\*) Biólogo Instituto Nacional de Biomedicina.

La Leishmaniasis es una enfermedad granulomatosa crónica, producida por un parásito; para su aparición en el hombre hace falta el concurso de un insecto flebótomo, por tal motivo se dice que es una enfermedad metaxémica.

Las Leishmanias se han clasificado por su tendencia a localizarse en la piel (1) (Dermotropas) o en las vísceras (Viscerotropas); la *L. Donovanii* es el ejemplo de este grupo y produce el kalaazar. Las Dermotropas son la *L. Tróptica* que ocasiona el botón de oriente. La Leishmaniasis Tegumentaria Americana o Leishmaniasis Cutánea Mucosa, ha sido objeto de múltiples discusiones en cuanto a su etiología; por un lado Lainson (2), ha propuesto que existen 2 grandes complejos de Leishmanias, con diferentes subespecies, cada una representaría un cuadro clínico, histológico, y de respuesta a la terapia más o menos con características semejantes; es así como distingue los siguientes grupos:

1. *Leishmania Mexicana Mexicana*, que se encuentra en el Norte de

América Central, Península de Yucatán, Belize y Guatemala, produce la forma clínica de úlcera de los chileros.

2. *Leishmania Mexicana Amazonensis*, puede producir las Leishmaniasis cutánea difusa y cutánea amazónica.
  3. *L. Mexicana Pifanoi*, produciría la Leishmaniasis cutánea difusa.
  4. *L. Garnhami*, la Leishmaniasis cutánea de los Andes Venezolanos.
  5. *L. Mexicana Venezualensis*, responsable de Leishmaniasis cutánea en el área cerca de Barquisimeto.
  6. *L. Mexicana Aristedesii*.
  7. *L. Mexicana enriettii*, Leishmaniasis en cobayos.
  8. Estudia asimismo diferentes cuadros regionales y su etiología, como son los casos de Leishmaniasis de roedores y marsupiales de la Isla de Trinidad, Leishmaniasis cutánea de la sierra de Roncador (Brasil), Leishmaniasis cutánea difusa en República Dominicana.
- Las subespecies de *L. Braziliensis* son:

1. *L. B. Braziliensis*.
2. *L. B. Panamensis*: Leishmaniasis cutánea de Panamá.
3. *L. B. Guyanensis*. Leishmaniasis del Noreste Amazónico.
4. *L. B. Peruviana*. Produce el UTA en los Andes Peruanos.

Otros investigadores en Venezuela, como lo son Rafael Medina, Jesús Romero (3), Scorza, J.V. (4), R. Bonfante (5), han descrito diversas subespecies. Es decir que cada forma clínica y a ve-

ces hasta regional tendría una etiología específica.

Otro grupo de investigadores, donde el Dr. J. Convit, ha sido el abanderado (6,7,8,9) sostiene la tesis que si bien es cierto y se aceptan 2 grandes complejos de Leishmanias, complejos *L. Braziliensis* y complejo *L. Mexicana*, las características clínicas, inmunológicas, histopatológicas y de respuesta a la terapéutica estarían representadas por las condiciones inmunológicas del huésped, tal como sucede en otras enfermedades crónicas como la lepra, micosis profundas, etc.

El parásito leishmánico presenta dos estadios: Promastigotes y Amastigotes, éste carece de flagelo externo, se encuentra en los vertebrados (animal, reservorio, hombre) el estadio promastigote se encuentra en el huésped intermediario (díptero Flebótomo) para la identificación de las diferentes especies y subespecies de Leishmanias que producen lesiones cutáneas en las Américas, los procedimientos empleados son difíciles y con resultados contradictorios, actualmente en el progreso de investigaciones científicas se mencionan el empleo de anticuerpos monoclonales (10) y el aislamiento del DNA del quinoplasto protozoario (11).

### EPIDEMIOLOGIA

La Leishmaniasis constituye un serio problema de salud, a nivel mundial se registran aproximadamente 400.000 nuevos casos anuales (12), a pesar de ello, anteriormente se le ha dado poca importancia, quizás debido a que se presenta en áreas rurales, rara vez es mortal y en determinadas circunstancias se le ha asociado a condiciones socio políticas (13).

**CUADRO N° 1**  
**LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA**  
**CASOS NOTIFICADOS POR LOS SERVICIOS DE DERMATOLOGIA SANITARIA**  
**DISTRIBUIDOS POR ENTIDADES FEDERALES Y POR AÑOS**  
**VENEZUELA 1955 — 1984**

ENTIDADES FEDERALES	55—73	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	TOTAL
Dtto. Federal	19	—	—	1	13	—	29	24	9	30	8	331	464
Anzoátegui	105	9	9	20	13	6	9	157	78	62	40	21	529
Apure	25	3	3	2	—	—	—	—	—	2	5	1	41
Aragua	277	27	6	6	10	7	45	52	37	17	41	17	542
Barinas	1.805	16	28	36	10	18	21	19	26	17	27	21	2.044
Bolívar	252	5	2	1	—	—	10	1	3	5	19	9	307
Carabobo	186	38	—	1	32	10	20	65	55	112	104	27	650
Cojedes	77	—	—	—	—	—	10	6	10	2	12	3	120
Falcón	91	—	1	1	—	—	5	5	29	9	6	4	151
Guárico	62	—	—	1	—	—	—	—	3	—	1	4	71
Lara	350	28	78	31	24	19	21	75	75	132	258	92	1.183
Mérida	2.304	39	60	42	37	172	280	161	203	228	236	66	3.828
Miranda	195	10	9	7	4	4	37	5	35	232	209	28	775
Monagas	14	12	9	11	7	18	10	2	6	5	4	4	102
Nueva Esparta	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Portuguesa	463	10	24	27	10	—	15	23	14	63	25	11	685
Sucre	73	20	48	44	125	96	134	150	107	97	197	29	1.120
Táchira	2.720	54	147	64	64	94	126	139	170	145	113	107	3.943
Trujillo	1.791	103	62	101	25	134	164	146	185	171	193	79	3.154
Yaracuy	230	12	32	16	18	26	43	48	35	102	57	—	619
Zulia	853	16	21	25	9	4	18	12	16	28	19	9	1.028
T.F. Amazonas	6	—	—	—	18	—	96	73	106	29	50	—	378
<b>VENEZUELA</b>	<b>11.898</b>	<b>402</b>	<b>539</b>	<b>437</b>	<b>419</b>	<b>608</b>	<b>1.091</b>	<b>1.163</b>	<b>1.202</b>	<b>1.488</b>	<b>1.624</b>	<b>863</b>	<b>21.734</b>

FUENTE: Registro Nacional de Enfermos.

Incluye cifras hasta el 30 de mayo de 1984.

En Venezuela salvo en el Territorio Del-ta Amacuro, han sido descritos casos en todas las entidades federales, ya que el Dr. Rafael Medina, describió un caso autóctono del Estado Nueva Es-parta (14).

En el registro nacional (cuadro N° 1) desde 1951 al 30 de mayo de 1984 se han registrado 21.734 casos, de esos, 9.836 en el período 1974-84; en los años 1984 y 1985 el número de casos sobrepasan a los 2000 casos anuales; el subregistro podría estar en el orden del 10 al 20%. Los Estados con mayor incidencia son Táchira, Miranda, Truji- llo y Bolívar que se consideran activos, Barinas y Amazonas reportan gran nú- mero de casos mucosos y el Estado

Sucre el mayor número de casos de Leishmaniasis visceral.

La enfermedad puede aparecer a cualquier edad (ver cuadro N° 2) 31.3% entre 15 y 44 años y el 19.8% de 45 años y más; aunque en cada foco hay particularidades dependientes de si es un foco reciente o antiguo.

El sexo registra una mayor incidencia, 57% para el sexo masculino. La población expuesta tradicionalmente eran los campesinos y personas que necesariamente transitaban por los bosques; pero el desarrollo agroindustrial así como la creación de nuevas urbanizaciones cercanas a focos activos y el incremento de zonas de recreación ha hecho posible el aumento progresivo de casos.

Los casos registrados están en la altitud de 0 a 1.000 mts. sobre el nivel del mar, aunque en Los Andes han encontrado casos hasta los 1.800 mts. sobre el nivel del mar (18).

Las mejores condiciones parecen ser las que siguen a las lluvias, y los sitios húmedos.

"El hombre parece ser un huésped accidental, ya que no hay Leishmanias en la sangre y piel sana, sería una antroponosis donde aparece como huésped accidental el hombre" (Witremundo Torrealba). Pifano (1960) propone 3 tipos de focos: **Endemia reciente** con índice parasitario mayor de 20% e índice alérgico menor del 5%. **Endemia alta** con índice parasitario entre 10 X 20%, índice alérgico mayor de 20%, lesiones mucosas entre 5 y 10%; **Endemia antigua** con índice alérgico mayor de 50%, bajo índice parasitario, lesiones mucosas entre 15 y 30% (19).

En la delimitación y caracterización epidemiológica de los focos se deben tener en cuenta los siguientes índices:

Índice de Leishmanias:

Índice de casos sospechosos:

Índice de cicatrices:

Índice parasitario:

N° personas con Leishmaniasis + Total de personas (+ y -) estudiados.

N° personas con lesiones compatibles  
N° personas encuestadas.

N° personas con cicatrices compatibles  
N° personas encuestadas.

N° personas con parásitos demostrados  
N° personas de las cuales se le toman muestras.

## CUADRO N° 2

### CASOS DE LEISHMANIASIS REGISTRADOS EN VENEZUELA

DISTRIBUIDOS POR: EDAD, SEXO, TOTAL Y %  
1976 — 1983

EDAD	SEXO		TOTAL	%
	M	F		
0 - 1	93	117	210	2.84
2 - 4	242	236	478	6.45
5 - 9	411	329	740	9.98
10 - 14	482	408	890	12.00
15 - 19	581	366	947	12.73
20 - 24	395	299	694	9.36
25 - 29	337	273	610	8.23
30 - 34	261	220	481	6.49
35 - 39	263	215	478	6.45
40 - 44	248	172	420	5.66
45 - 49	218	152	370	4.98
50 - 54	178	104	282	3.80
55 - 59	164	89	253	3.41
60 y +	337	225	562	7.57
TOTAL	4 210	3.205	7.415	100.00

FUENTE: Registro Nacional de Enfermos y Contactos  
Departamento de Dermatología Sanitaria.

### RESERVORIOS

Se considera que el sistema ecológico es lo que mantiene la población de parásitos en algunas especies de flebotomos vectores y uno o poco vertebrados. Así mismo estos vertebrados deben ser abundantes y longevos, el número que se infecta debe ser considerable. El curso de la infección es largo, los parásitos están presentes en la piel y sangre, es intenso el contacto entre el huésped y el flebotomo. General-

mente hay un reservorio para determinada región y especie. Existen huéspedes accidentales que sacan al parásito de su biotipo enzootico (17).

Entre los animales que se han descrito se encuentran: la perezosa, Choloepus Hoffmani; oso hormiguero, Tamandua Tetradactyla; perro, rata, rattus rattus; Didelphus Marsupialis; roedores como Atolymys Phylotis, rata espinosa, Proehimys; rattus rattus (18,19).

## TRANSMISORES

De la familia Phlebotomidae o subfamilia Phlebotominae de Psychodidae están: la subfamilia Phlebotominae que tiene 600 especies, de las cuales 70 han sido demostradas o sospechosas de ser vectores de la Leishmaniasis; en el viejo mundo pertenecen al género *Phlebotomus* y en el nuevo mundo al género *Lutzomyia*.

Los criterios para identificación se basan en la cría de *Phlebotomus*, análisis de isoenzimas.

Un flebótomo hembra pone de 50 a 100 huevos, hay 4 estadios larvarios antes de la formación de las pupas; los adultos salen entre 7 a 10 días después. Las condiciones climatológicas influyen en la proliferación.

La reproducción comienza en un período aproximado de 7 días después de estar repleta de sangre; son las hembras las hematófagas y no pueden detectar al hombre a más de 10 metros.

Para capturarlos se busca la hora en que estén más activos por las noches; se les determina la actividad hematofágica y la actividad de ellos en general, lugares de reposo, dinámica demográfica, ciclos epidemiológicos.

Todos estos conocimientos son necesarios para realizar luchas contra ellos.

Los flebótomos hembra, por medio de las picaduras o por aplastarlas o por ingerirlas, son capaces de transmitir la enfermedad.

El mosquito ingiere amastigotes que se dividen y se transforman en promastigotes, este ciclo dura de 4 a 18 días; este hecho en sí no significa que puedan transmitir el parásito. Se necesita contacto entre el flebótomo y el hombre, contacto entre flebótomo y huésped, concordancia en la distribución del flebótomo y del parásito (20,21).

## CLINICA

La Leishmaniasis Cutánea Americana puede tener una localización cutánea, Leishmaniasis Cutánea (LC) y una localización mucosa, Leishmaniasis Mucosa (L.M.).

En ambas localizaciones se presentan diversidad de formas clínicas con respuestas histopatológicas, inmunológicas y al tratamiento.

La Leishmaniasis cutánea (L.C.) presenta un amplio espectro que va desde la Leishmaniasis Cutánea localizada (LCL), polo benigno con respuestas positivas a la Leishmanina, histología característica y curación espontánea o con medicamentos habituales anti-leishmánicos; comienza de 2 a 4 semanas después de la picadura del insecto; la lesión generalmente es única, aunque pueden ser varias las lesiones; se localizan generalmente en áreas expuestas cara, miembros, etc.; aunque la hemos visto en casi toda la superficie corporal. Comienza por una pequeña pápula que simula más bien una picadura banal por insectos; la forma de úlcera es la más frecuente con variados tamaños y formas, la superficie puede ser regular o no, con tejido de granulación, mamelones, secreción seropurulenta variable, bordes de diferentes formas, planos o levantados, gruesos o no.

Pueden adquirir aspecto de furúnculo (forma furunculoide) (Foto 1) o simular una esporotricosis (forma esporotricoides) (Foto 2) o tener un aspecto verrugoso que recuerda a la cromomicosis (forma cromomicoide) (Foto 3), otras veces simula un tumor (Foto 4) y se puede confundir con un carcinoma basocelular o espinocelular; a veces son úlceras extensas y el diagnóstico diferencial es con tuberculosis cutánea y úlceras de diferentes etiologías. (Fotos 5, 6, 7, 8).

El polo maligno lo representa la Leishmaniasis Cutánea Difusa (LCD) las lesiones son generalmente múltiples, se caracterizan por pápulas, nódulos y placas de diferentes tamaños, color de la piel, eritematosas, lisas en su mayoría y con poca tendencia a la ulceración; se localizan en cualquier parte de la superficie corporal, como la cara y miembros. (Foto 9).

La Leishmanina es negativa, histología característica con múltiples leishma-

nias y escasa o nula respuesta a terapias habituales.

El diagnóstico clínico diferencial es con la lepra lepromatosa, xantomas.

En la zona intermedia se encuentran lesiones de características variables, donde la cronicidad, tendencia a recaídas aún con tratamientos específicos, hipersensibilidad a la leishmanina, moderada población parasitaria en las lesiones son las características principales (24). (Foto 10).

La localización mucosa puede tener también un espectro. Puede seguir a los años de la lesión cutánea, aparece en un corto período después, o coincidir con ella, la lesión se inicia con un enrojecimiento de la mucosa nasal, cierto grado de infiltración que produce sintomatología de coriza y epistaxis.

Hay tendencias a perforar el tabique cartilaginoso y luego la nariz toma el aspecto de nariz en pico de loro o tapir. (Foto 11).

La forma benigna sería representada por una lesión única, con perforación del subtabique que luego cicatriza con tratamiento o sin él. Es la forma "Mitis", con una leishmanina fuertemente positiva.

Las otras lesiones son de carácter progresivo y pueden ser:

1. Lesiones únicamente de la mucosa nasal, sin invasión del paladar, con grados variables de compromiso mucoso.
2. Invasión nasal y del paladar blando.
3. Invasión nasal, paladar y faringe (Espundia).
4. Invasión nasal, palatina, faringe, laringea.
5. Invasión nasal, palatina, faringea, laringea y parte superior de la tráquea.

En la mayoría de los casos, se encuentran pocos parásitos y leishmanina positiva. (24).



FOTO 1

Leishmaniasis "Furunculoide".



FOTO 2

Leishmaniasis "Esporotricoides".



FOTO 3

Leishmaniasis "Cromomicroide".

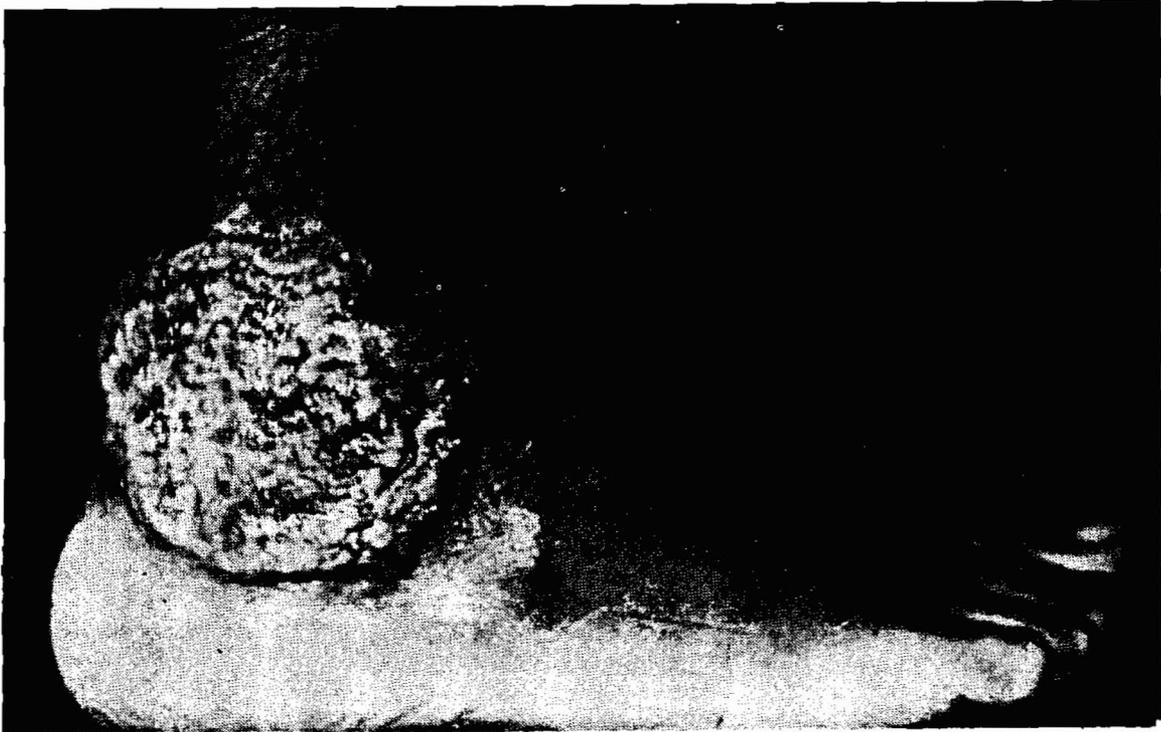


FOTO 4

Leishmaniasis simulando un tumor.



FOTO 5

Ulcera en dorso de pie.



FOTO 6  
Leishmaniasis en codo diagnóstico diferencial con psoriasis.



FOTO 7  
Placa infiltrada en dorso nasal. Diagnóstico diferencial: Lupus Discoideo, Sarcoidosis, Tuberculosis Cutánea, Linfoma Cutáneo, Tiña.



FOTO 8  
Ulcer de los Chichleros. Diagnóstico diferencial CA Basocelular.



FOTO 9  
Aspecto clínico de Leishmaniasis Cutáneo Difusa.

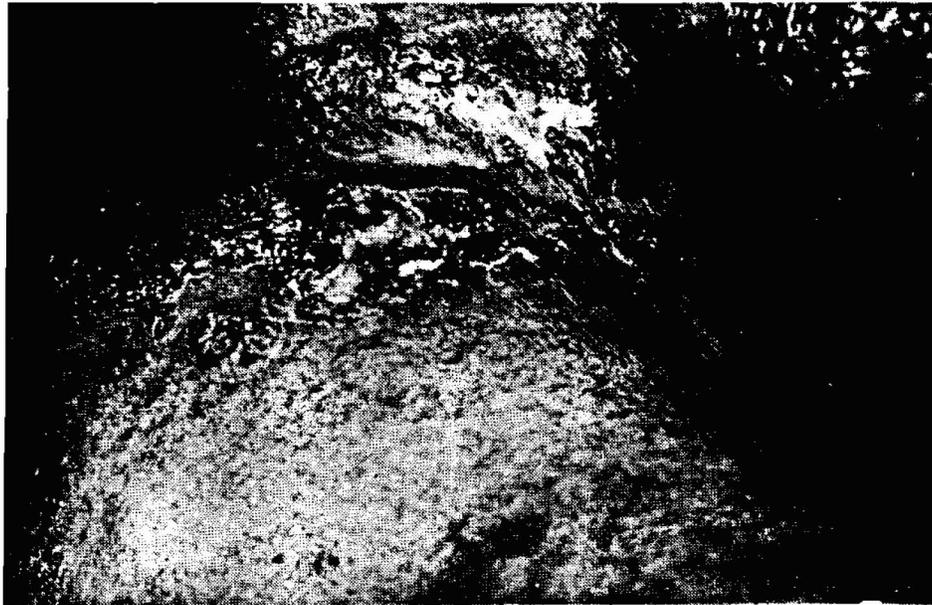


FOTO 10

Leishmaniasis de zona intermedia, diagnóstico diferencial tuberculosis cutánea.



FOTO 11

Lesiones destructivas en Leishmaniasis Mucosa, diagnóstico diferencial paracoccidioidomicosis.

## DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la Leishmaniasis comprende:

1. Diagnóstico epidemiológico.
2. Diagnóstico clínico.
3. Diagnóstico diferencial.
4. Diagnóstico positivo.

Nos referimos al diagnóstico positivo pues los 3 primeros ya han sido considerados.

Ante un paciente donde se sospeche Leishmaniasis Cutánea Americana la conducta a seguir es la siguiente:

- a) Practicar Leishmanina, de manera práctica debe ser hecha junto con Esporotriquina y PPD, previamente identificadas, anotadas en hoja correspondiente y realizar lectura a las 48 horas, así se mide la Inmunidad celular específica retardada en el huésped, lecturas de 0-5 mm. se consideran negativos, 5-10 mm.

dudosas, 10 mm. en adelante positivo, no acostumbramos a informar en cruces, sino con la medida en mm.

## BIOPSIA:

La zona donde se toma debe ser limpiada previamente con alcohol, no se recomiendan sustancias yodadas, pues matan a los parásitos; cuando existe mucha secreción y es obvia una infección bacteriana, ésta debe ser diagnós-

ticada por toma de muestra coloreándola con Gram y muestra para cultivo y antibiogramas; dependiendo del resultado se instaura tratamiento antiséptico y antibiotioterapia por vía sistémica. La biopsia generalmente se recomienda tomarla del borde infiltrado y debe ser dividida en varios fragmentos para los diferentes exámenes que se requieran.

1. Muestra para Histopatología que se fija en Formol al 10%.
2. Muestra para cultivo de leishmanias e inoculación al Hamster.
3. Muestra para frotis por aposición, que se colorea con giemsa, y se investigan leishmanias.
4. En estudios especiales se toman muestras para:
  - a) Histoquímica se fija en Formol-calcio.
  - b) Microscopía electrónica se fija en glutaraldehído.
  - c) Pará anticuerpos monoclonales.

Para el cultivo se utilizará como medio de aislamiento Medio Base Agar sangre (DIFCO) más 15% de sangre de conejo desfibrinada, como medio de mantenimiento, medio bifásico (Base de agar sangre de conejo desfibrinada al 10% y capa líquida de solución salina más gencosa 1%, 4 cc de base y 2 cc de fase líquida).

En protocolos de investigación y casos especiales se realizan pruebas especiales inmunológicas (22, 23, 24).

- I. Inmunidad celular.
  - Ia. Inmunidad celular no específica.
    - Ia.1 Transformación linfoblástica frente a fitohemoaglutinina y conca-  
navalina A.
    - Ia.2. Determinación de subpoblaciones linfocitarias con anticuerpos monoclonales específicos para leucocitos T4 y T8.
    - Ia.3. Determinación de interacción celular.
  - II. Inmunidad celular específica.
    - Ila. Hipersensibilidad cutánea retardada (Leishmanina).

- IIb. Transformación linfoblástica in vitro.
- IIc. Estudio de células supresoras.
  - IIc1. Inducción específica de células supresoras.
  - IIc2. Determinación de subpoblación celular.
- III. Capacidad de síntesis de interleukina 2.
- VI. Respuesta de los linfocitos frente interleukina 2.
- V. Estudio de Inmunidad Humoral Específica.

## HISTOPATOLOGIA

La Leishmaniasis es una enfermedad parasitaria provocada por diversas especies de Leishmanias, clínicamente es proteiforme, presentando manifestaciones muy variadas que hacen recordar a otras enfermedades, y, justifica agregarle a la palabra Leishmaniasis otra que señale la semejanza, así han surgido los términos de Leishmaniasis esporotricóide, Leishmaniasis cromomicoide, Leishmaniasis lepromatoides, zosteriforme, etc.

Los cambios histológicos son también variados y dependen también del tipo de lesión biopsiada, úlcera, nódulo, placa, etc.

El epitelio está frecuentemente aumentado de espesor, presentan desde una acantosis irregular hasta una hiperplasia pseudocarcinomatosa, frecuentemente anastomosante incluyendo áreas de dermis; en ella se puede ver células inflamatorias que migran a diversos niveles de la epidermis. Puede haber pérdida del epitelio y ulceración de fondo limpio, necrótico y/o purulento. (Foto 12).

El infiltrado dérmico es polimorfo y varía de acuerdo a la etapa evolutiva en que se verifica el estudio histopatológico. En las lesiones tempranas puede observarse una reacción inflamatoria inespecífica formada por macrófagos indiferenciados, células linfoides, células plasmáticas y variable cantidad de polimorfos nucleares (PMNS), y de eosinófilos. Los PMNS pueden fragmen-

tarse y formar "polvo nuclear". A medida que las lesiones evolucionan, los macrófagos comienzan a diferenciarse en células epitelioides hasta formar una verdadera inflamación granulomatosa con células epitelioides bien diferenciadas y células gigantes. Las células epitelioides ocupan áreas de variable extensión y forman masas celulares cuyos contornos se ven invadidos por variable cantidad de linfocitos y plasmocitos que las rodean, sin embargo, una franca organización tuberculoide raramente se observa y la necrosis es rara. (Foto 13). El granuloma puede invadir el tejido adiposo subcutáneo. La proliferación fibroblástica es de variable intensidad dependiendo del grado de regresión de la lesión.

Las Leishmanias son esencialmente intracelulares y su número es variable observándose en menor número cuando la reacción granulomatosa es más diferenciada o intensa. Las Leishmanias se encuentran con más frecuencia en áreas dérmicas vecinas a la ulceración, en la dermis, incluida en el epitelio proliferante y en zonas con polvo nuclear.

Las tinciones de Hematoxilina-Eosina (HE) y Giemsa permiten visualizar el parásito.

## LEISHMANIASIS CUTANEA DIFUSA

Esta forma de Leishmaniasis presenta un cuadro histopatológico parecido a la Lepra Lepromatosa, formado por un denso infiltrado por macrófagos vacuolados que contiene numerosos parásitos fáciles de observar con las tinciones de HE y Giemsa. (Foto 14). No ha sido posible demostrar lípidos en las vacuolas. Pueden también observarse algunas células plasmáticas y células linfoides aisladas o en grupos. En algunas lesiones, al lado de los macrófagos vacuolados, pueden verse macrófagos con grado variable de diferenciación epiteloide y un mayor número de células linfoides, con menor número de parásitos, conformando una imagen histológica de aspecto "borderline". La epidermis está frecuentemente atrófica, debido a la presión del denso infiltrado.

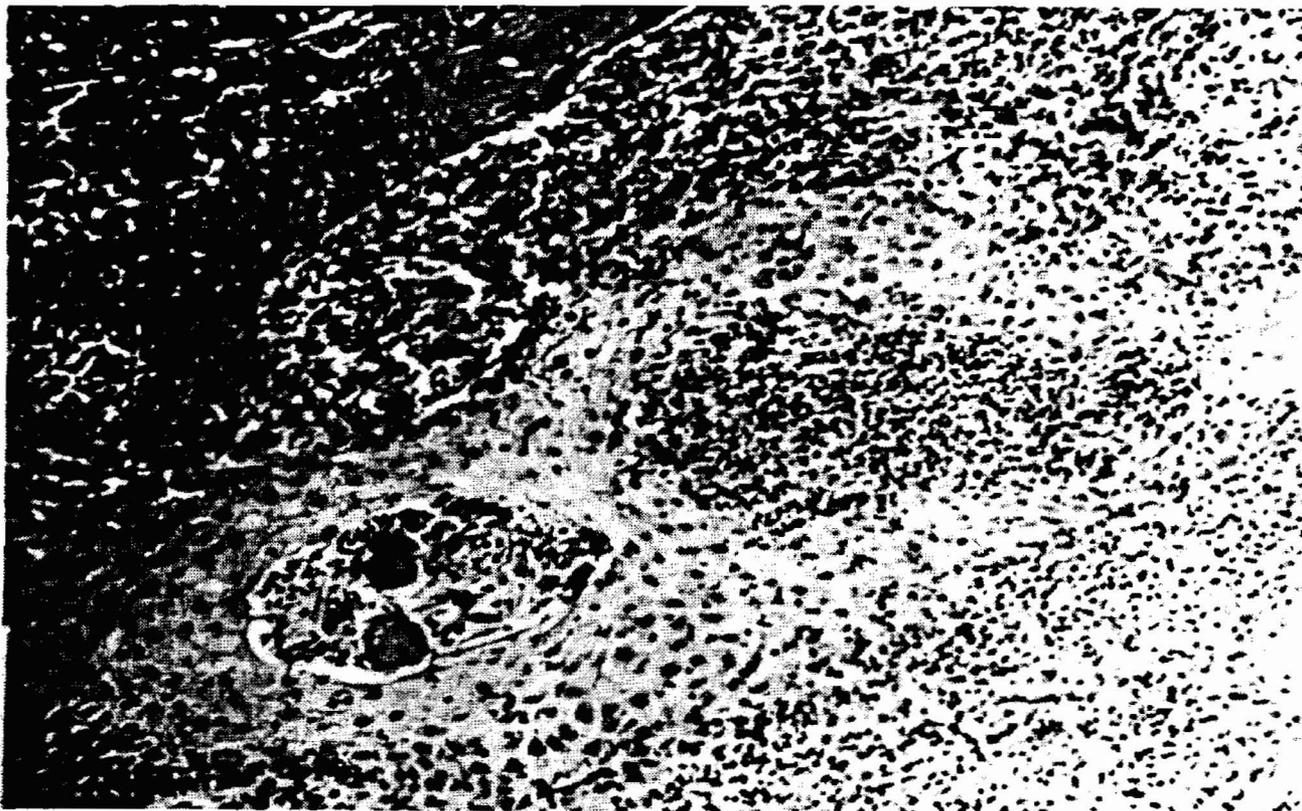


FOTO 12

En biopsias tomadas en el borde de la úlcera puede observarse hiperplasia epitelial pseudocarcinomatosa y anastomosis de la proliferación epitelial dejando zonas dérmicas incluidas en el epitelio, donde se observan células inflamatorias granulomatosas o no. El infiltrado es difuso, polimorfo, formado por macrófagos, células linfoides, células plasmáticas y variable cantidad de PMNS y eosinófilos.



FOTO 13

Se observa un granuloma formado por grupos o focos de macrófagos con evidente diferenciación epiteloide, rodeados e invadidos por importante cantidad de células linfoides y células plasmáticas.

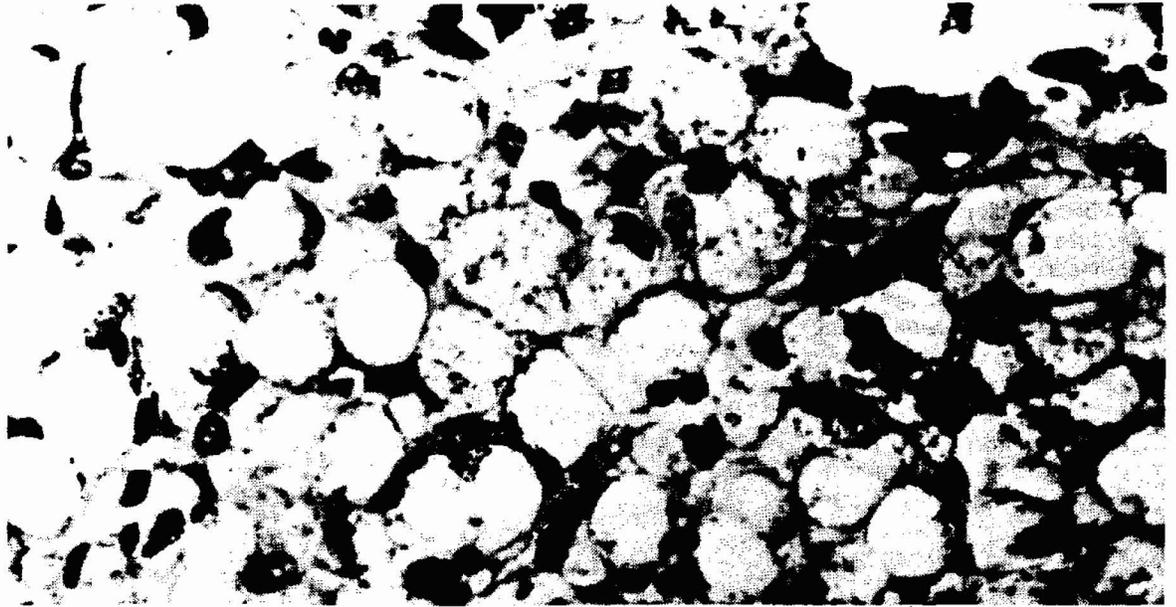


FOTO 14 Macrófagos grandes, indiferenciados, muy vacuolados, conteniendo gran cantidad de Leishmanias

## INMUNOLOGIA

Las diversas formas clínicas de Leishmaniasis descritas previamente reflejan en gran parte la respuesta inmunológica del huésped frente a la infección con *L. braziliensis* o *L. mexicana*; hace varios años, Convit y Pinardi (?) plantearon el concepto de un espectro de manifestaciones clínicas e histológicas de la enfermedad dependiendo de la respuesta inmune mediada por células. Este espectro plantea dos formas polares, la forma cutánea localizada que se caracteriza por una respuesta inmunológica competente, positivación de la prueba cutánea frente a la leishmanina e involución completa de la lesión con un tratamiento adecuado e incluso espontáneamente. En contraste, la Leishmaniasis Cutánea Difusa se caracteriza por la ausencia de inmunidad protectora y manifestaciones de hipersensibilidad retardada frente al parásito; y como se anotó anteriormente no responde a las terapias antileishmánicas habituales. Además se observan casos con grado intermedio de inmunidad protectora, que incluyen las formas mucocutáneas, verrugosas y formas de recaídas.

Estudios epidemiológicos sugieren que las especies infectantes de Leishmaniasis intervienen también en el espectro de manifestaciones clínicas; hasta el momento esta evidencia asocia las formas localizadas y mucocutáneas de

la Leishmaniasis Americana con infección por *L. braziliensis*, mientras que la infección con *L. mexicana* ha sido relacionada con formas localizadas y difusas de localización cutánea. La presencia de un número elevado de especies o subespecies de Leishmaniasis en el continente americano, las dificultades que persisten en la identificación adecuada de estos parásitos y la presencia de más de una especie en muchas áreas endémicas, son factores que contribuyen a la confusión que persiste respecto a la importancia de la especie del parásito infectante. Una respuesta inmunológica está asociada con la inmunidad mediada por células e incluye la proliferación linfocitaria, síntesis de interleuquina y activación de macrófagos por interferon gamma (26), esta inmunidad mediada por células se pone en evidencia in vivo por reacciones protectoras (formación de un granuloma inmune, escasez de parásitos, involución completa de las lesiones y resistencia para reinfección) y por reacciones de hipersensibilidad retardada (reacción de Montenegro o Leishmanina positiva). Normalmente estos dos aspectos de la inmunidad celular se coinciden en el paciente durante el curso de una infección natural.

De todas maneras estudios en modelos experimentales han permitido la disociación de los dos fenómenos (26). Ya hace varios años se reportó la exacer-

bación de la hipersensibilidad retardada en la Leishmaniasis mucocutánea observación que ha sido examinada en detalle por Castes y col. Este grupo de investigadores han reportado las siguientes observaciones: 1. Una respuesta proliferativa de linfocitos frente a Leishmaniasis, en las formas localizadas y mucocutáneas de la Leishmaniasis Cutánea Americana, exacerbada en el segundo grupo; negatividad de esta respuesta en los pacientes que sufren de Leishmaniasis Cutánea Difusa. Las reacciones frente a la leishmanina in vivo coinciden con las observaciones in vitro (22). 2. Actividad inmunosupresora frente a la concavalina A, inducida por leishmania, muy elevada en la Leishmaniasis difusa, moderada en las formas localizadas y muy baja en las formas mucocutáneas (23). Estas observaciones resaltan la importancia de la inmunomodulación de la respuesta inmunológica frente a Leishmaniasis en las diferentes formas clínicas de la enfermedad. Hasta el momento no se conocen los antígenos específicos asociados con estos variados aspectos de la respuesta, ni de la posible importancia de factores genéticos, infección intercurrente o posibles influencias ambientales.

Aparentemente se desarrolla una respuesta adecuada de anticuerpos frente a Leishmaniasis en todas las formas clínicas de la enfermedad, sin que estos anticuerpos intervengan en una

manera directa en la respuesta protectora; los niveles de anticuerpos son más elevados en las formas crónicas y progresivas de la enfermedad. Estudios a largo plazo permitirían evaluar la posible importancia de una respuesta persistente de anticuerpos antileishmaniasis como posible indicador de la inmunidad protectora incompleta asociada con Leishmaniasis mucocutánea; la correlación de estos valores con la respuesta de hipersensibilidad retardada quizás permitiría una intervención inmunoterapéutica para prevenir el subsecuente desarrollo de esta complicación de la Leishmaniasis.

enviado a publicación). La expresión de antígenos Clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (Ia) fue observada tanto en las células de Langerhans epidérmicas como en los queratinocitos. La expresión de antígenos Ia por parte de los queratinocitos ha sido demostrada en otras enfermedades (29). Esta expresión parece estar relacionada con la producción de factores inmunes como el ETAF (30).

Muy ligado a la Interleucina-1, o como recientemente se ha propuesto, la expresión de antígenos Ia por los queratinocitos facilita, en condiciones patoló-

mejor ese panorama complejo que constituyen las enfermedades parasitarias.

## TRATAMIENTO

**Medicamentos empleados.** 1) Los antimoniales, se comenzaron a usar en forma de tártaro antimonial potásico, para el tratamiento de la Leishmaniasis y la Tripanosomiasis; luego se empleó el tártaro antimonial sódico, que fue menos tóxico, después se modificaron los antimoniales trivalentes por penta-valentes, estibogluconato sódico fue el primero en sintetizar, y más tarde la meglubina sódica (glucantime), que es la droga más empleada en la actualidad. Es un derivado del ácido fenil estibónico. Su mecanismo de acción es desconocido, probablemente inhiba la fosfofructoquinasa en el parásito; sin embargo, no tiene acción en los cultivos de leptomas. No se absorbe por vía digestiva, es excretada por los riñones, un 50% aparece en la orina a las 24 horas por una inyección única; pero pequeñas cantidades son reducidas en el hígado a antimonial trivalente.

**Presentación.** Se presenta en ampollas de 5 c.c., que contiene 1.5 gr. de la droga. Se administra por vía intramuscular, aunque algunos la usan por vía intravenosa.

La dosis es de 50 mg. por kg. y por día, aunque algunos autores emplean 100 mg/kg. y otros dosis mucho más bajas ej. 300 mg/día. Se emplean series de veinte (20) días, con descanso de siete (7) días, entre cada una de ellas. Generalmente se administran tres (3) series.

**Toxicidad.** Luego de la inyección, puede aparecer tos, vómitos, dolores musculares, artralgias, cefalea, disnea, edema facial, dolor abdominal, colapso vascular, hepatitis, rash urticariano, disfonía, anemia hemolítica.

También pueden observarse alteraciones electrocardiográficas: redondeamiento de la rama ascendente de la onda T, prolongación del Q.T., trastornos de la repolarización, trastornos del ritmo. A veces las complicaciones, obligan a la suspensión del tratamiento o se deben hacer controles más estrictos para la administración.

## CUADRO Nº 3

### PORCENTAJE DE LOS DIFERENTES FENOTIPOS CELULARES EN LOS GRANULOMAS DE LEISHMANIASIS CUTANEA AMERICANA

IL-2	0,22 ± 0,10	0,031 ± 0,011
TAC	2,10 ± 1,10	3,40 ± 0,20
CD5	58 ± 13	43 ± 4
CD8	36 ± 11	23 ± 4
CD4	26 ± 4	18 ± 4
CD4/CD8	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,3

## INMUNOPATOLOGIA

Los resultados (cuadro 3) son muy diferentes a los obtenidos en lepra por Modlin y col. (27), no encontrándose la distribución particular de linfocitos T en LCL. La relación CD4/CD8 en ambos polos de la Leishmaniasis es siempre menor que 1, reflejando a lo observado en granulomas LL. Linfocitos T productores de IL-2 son más abundantes en LCL que en LCD, mientras que la subpoblación de linfocitos T TAC es similar para ambos polos.

En la epidermis se observaron dos eventos importantes (28), un incremento significativo en el número de células de Langerhans (T6+, CD1+) y una acumulación de linfocitos T-supresor-citotóxico (CD8+). Hallazgos que sugieren una fuerte participación del sistema linfoide asociado a la epidermis en la Leishmaniasis Cutánea. Observaciones similares han sido encontradas por nosotros en enfermedades pigmentarias como el vitiligo y el eritema discrómico Perstans (Gross y col., 1985,

gigas, el tráfico de las células de Langerhans dentero de la epidermis (31,32).

Nuestros resultados aparentemente sugieren que una respuesta inmune efectiva no está dada por la forma en que los linfocitos se organicen dentro del granuloma sino por el balance e interrelación existente entre los distintos grupos celulares. Esta idea se encuentra sustentada por trabajos recientes en Leishmaniasis Cutánea Murina (33), en donde al inyectarse los animales con un anticuerpo monoclonal dirigido contra linfocitos T-cooperador, la depleción celular causada produce el resultado inesperado de mejoría en las lesiones. Sin embargo, no se debe nunca descartar que infecciones bacterianas secundarias, casi siempre presentes en las lesiones de Leishmaniasis Cutánea, puedan interferir modificando la organización del granuloma.

Estas observaciones muestran la importancia que tiene la caracterización celular del sistema inmune con anticuerpos monoclonales para entender

Se recomienda de manera práctica antes de iniciar cada serie, efectuar los siguientes exámenes: electrocardiograma, examen de orina, úrea, transaminasas, fosfatasas alcalinas, hematología.

Algunos autores han empleado el glucantime en inyección intralesional.

En caso de resistencia o contraindicación al glucantime, se emplea la **Anfotericina B**. Es un antibiótico poliélico insoluble en agua y muy inestable, derivado del cultivo del *streptomyces nodosum*.

También se emplea contra una gran variedad de micosis profunda. Es probable que la droga se una a las membranas que contengan colesterol en los diferentes tejidos. 95% de la droga se une a lipoproteínas, ella cruza la placenta fácilmente; pero muy poco penetra el L.C.R. y humor vítreo. Es excretada por la orina lentamente, incluso 7-8 semanas después de terminar el tratamiento, se encuentran trazas en la orina.

Los pacientes deben ser hospitalizados, y no es recomendable el empleo concomitante de esteroides, agentes nefrotóxicos y antineoplásicos.

**Dosis.** La dosis total es de 1-1.5 gr. Se presenta en polvo liofilizado, que contiene 50 mg. de la droga. Se diluye en 10 c.c. de solución glucosada al 5%. Cada c.c. contiene 5 mg. la cantidad que se debe administrar, se diluye en 500 c.c. de solución glucosada al 5% y se administra en forma lenta, por vía intravenosa (4-6 horas). La primera dosis es de 10 mg., a fin de observar la tolerancia. Se aplican 3 ó 4 dosis semanales y se aumenta la concentración a un promedio de 0.20 X kg. de peso en cada vez, no excediendo la dosis máxima de 1 mg./kg./ día.

Deben realizarse exámenes semanales de: orina, úrea, creatinina, electrolitos, glóbulos blancos, sedimentación, bilirrubina, fosfatasas alcalinas, transaminasas.

**Complicaciones.** Algunos pacientes se quejan de anorexia, cefalea. Puede presentarse flebitis, fiebre, náuseas, vómitos, diarreas, dolores generalizados, anemia, alteración de la función

renal, acidosis tubular, oliguria, anuria, hipotensión, hipertensión, melena, leucocitosis, vértigo, visión borrosa, neuropatía periférica, prurito, reacción anafiláctica.

Se ha empleado la Anfotericina en combinación con el glucantime, y se debe tener presente, que si bien se aumenta la acción terapéutica de ambas drogas, igualmente se incrementan los efectos tóxicos. 3) **La Clofazimina** (Lampren) en casos resistentes a las terapéuticas habituales, se usa sola, o en combinación con el glucantime, 1 cápsula semanal.

**Efectos secundarios.** Coloración de la piel, ictiosis. Puede tener efecto tóxico sobre el hígado, riñones, corazón. 4) **Otras drogas** que se han empleado son: Alopurinol, Rifampicina, Metronidazol, Nifurimox, Ketoconazol, con resultados variables. 5) **Medidas terapéuticas** como estimulación con B.C.G., estimulación con Glucan, factor de transferencia, termoterapia, vacunación, que son perspectivas para la curación de la Leishmaniasis.

5-A) **Factor de transferencia.** En Venezuela, la Dra. O. Delgado, (24) ha empleado factor de transferencia en casos de Leishmaniasis, que no respondían al tratamiento con glucantime.

5-B) **Termoterapia.** En 1974, Mutinga y Mngola, (25) presentaron un trabajo sobre el tratamiento de la Leishmaniasis Cutánea con termoterapia.

En 1982, Convit, Rondón y Pinardi (26), presentaron (2) casos de Leishmaniasis Cutánea, tratados con termoterapia. Desde entonces se ha empleado en casos resistentes a la terapéutica habitual, y como método complementario al glucantime, se aplica calor a través de una lámpara de luz infrarroja (G.E. Sylvania 115-125 V 250 W) colocada a 50 cms. de distancia de la lesión, durante un promedio de tres (3) horas diarias, hasta su curación. También se ha empleado en combinación con el glucantime necesitándose menor cantidad de medicamento para la curación de las lesiones.

5-C) **Inmunoterapia.** El programa multidisciplinario del Instituto de Biomedicina realiza una serie de estudios orientados en parte a la evaluación de una

mezcla de promastigotes de *Leishmania* muertos por calor y BCG, en la inmunoterapia y la inmunoprofilaxia de la Leishmaniasis, basados en los resultados obtenidos por Convit y colaboradores en el uso del BCG como inmunopotenciador en la vacuna contra la lepra (27). Los resultados alentadores en el uso de la mezcla de *Leishmania-BCG* en la inmunoterapia de lesiones localizadas e incluso en lesiones intermedias severas resistentes a la quimioterapia convencional hacen pensar en la posible utilidad de la misma mezcla en la prevención de la enfermedad. Ensayos de vacunación en modelos experimentales han sido frustrados por diferencias en la protección cruzada entre diferentes especies de *Leishmaniasis*, la inducción de hipersensibilidad sin inmunidad concomitante y la exacerbación de susceptibilidad en animales vacunados por la vía subcutánea. El modelo de vacunación que emplea el inmunopotenciador BCG ofrece la posibilidad de superar estas dificultades. Nuevos adelantos en la identificación de especies y subespecies de *L. braziliensis* y *L. mexicana* por anticuerpos monoclonales, (28,29), hibridación de DNA (11) y estudio de isoenzimas facilitarán no solamente los estudios epidemiológicos, sino la orientación de los enfoques inmunológicos en el tratamiento y la prevención de la enfermedad (40).

#### BIBLIOGRAFIA

1. Torrealba, W. Leishmaniasis. Tema IX. Univ. de Carabobo, Cátedra de Parasitología.
2. Lainson, R. The American Leishmaniasis: Some observations on their Ecology and Epidemiology. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. Vol. 77, Nº 5. 569-596, 1983.
3. Medina, R. Romero, J. Estudio Clínico y Parasitológico de una nueva cepa de *Leishmania*. Arch. Vnos. de Patología Tropical y Parasitología Médica 3, 298-326, 1959.
4. Scorza, J.V.; Valera, M.; Scorza de C, et col. A New Species of *Leishmania* Parasite from the Venezuelan Andes region. Transactions of Royal Society of Trop. Med. and Hygiene 73, 293-298, 1978.
5. Bonfante-Garrido; Barreto, T. Leishmaniasis Tegumentaria Americana en el Distrito Urdaneta Venezuela. Bol. de la Oficina Panamericana 91, 30-38, 1981.

6. Convit, J.; Pinardi, M.E.; Rondón, A.J. Diffuse Cutaneous Leishmaniasis: A disease due to an immunological defect of the host. *Trans. of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 66, (4), 603-610, 1972.
7. Convit, J.; Pinardi, M.E. Cutaneous Leishmaniasis the Clinical and Immunopathological Spectrum in South America. *Ciba Foundation Symposium* 1974.
8. Convit, J. Leprosy and Leishmaniasis Similar Clinical-Immunological. *Pathological Models the Kelle- R Berger Memorial Lecture ethiop. Med. J.* 12, 187-195, 1974.
9. Convit, J.; Aranzazu, N.; Rondón, A.J.; Piquero, J. El espectro clínico patológico de la Leishmaniasis Tegumentaria tal como se ve en el Continente Americano. *Congreso Ibero Latinoamericano, Río de Janeiro* 1983.
10. MCMAHON-PRAT, D.; David, J.R. Monoclonal Antibodies that distinguish between new world species of leishmania. *Nature* 291, 581, 1981.
11. Barker, D.C.; Butcher. The use of DNA probes in the identification of Leishmania: discrimination between isolates of the Leishmania. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 77, 285, 1983.
12. Marinkelle, C.J. The control of Leishmaniasis. *Bol. W.H.O.* 58 (6) 807-810, 1980.
13. Scorza, J.V. Seminario sobre Enfermedades Tropicales, 10-12 marzo 1985. Valle Seco. Colonia Tovar, Venezuela.
14. Medina Rafael. Caso de Leishmaniasis Autóctono del Estado Nueva Esparta. *Reunión Mensual Soc. Ven. Derm.* 1980.
15. Scorza; (cita N° 4).
16. Pifano, F. Evaluación de la Leishmaniasis Tegumentaria en el Valle de Aroa. *Estado Yaracuy. Arch. Vno. Med. Trop. Parasit. Med.* 4 (2) 25-35, 1962.
17. Comité de Expertos de la OMS. Ginebra 1982.
18. Kerdel Vegas, F.; Essensfeld-Yahr. American Leishmaniasis in a field rodent. *Tras. of the Royal Soc. of Trop. Med. and Hyg.* 60, 563, 1966.
19. Lainson, R. Leishmanial Parasites of Mammals in relation to human disease. *Simposio of the zoological Soc. of London.* 50, 137-179, 1982.
20. Ramírez P.J.; Rodríguez Ochoa, G.; y col. Estudio de la Fauna Flebotómica en el Estado Aragua (Venezuela). *Bol. Dir. Mal. y San.* 18 (1): 43-80, 1978.
21. Ramírez Pérez, J.; Viana Martins; Ramírez, A. Flebotomíneos da Venezuela: Redescricao do macho a descricao da fema de *Lutzomyia hernandezi*, e descricao da fema *Lutzomyia pilosa*. *Rev. Brasil-Biol.* 39 (1) 259-264, 1979.
22. Castes, M.; Agnelli, A.; Rondón, A.J. Mechanism Associated with Immunoregulation in human American Cutaneous Leishmaniasis. *Clin. Exp. Immunol* 57, 279-286, 1984.
23. Castes, M.; Agnelli, A.; Verde, O.; Rondón, A.J. Characterization of the Cellular Immune Response in American Cutaneous Leishmaniasis. *CLIN IMM- and Immunopathology* 27, 176-186, 1983.
24. Convit, J. Comunicación personal.
25. Murray, H.W.; B.Y. Rubin, S. Carriero and A.M. Acosta Reversible defect in antigen-induced lymphokine and interferon generation in cutaneous Leishmaniasis. *J. Immunol.* 133, 22-50, 1984.
26. Liew, J.; J.G. Howard and C. Hale Prophylactic immunization against experimental Leishmaniasis. III. Protection against fatal Leishmaniasis tropica infection induced by irradiated promastigotes involves Ly1+2- T cells that do not mediate cutaneous DTH. *J. Immunol* 132, 456, 1984.
27. Modlin, R.L.; Hofman, F.M.; Taylor, C.R.; Rea, T.H. T lymphocyte subsets in the skin lesions of patients with leprosy. *J. Am. Acad. Dermatol.* 8, 182-189, 1963.
28. Modlin, R.L.; Tapia, F.J.; Bloom, B.R.; Gallinoto, M.E.; Castes, M. Rondón, A.J.; Rea, T.H.; Convit, J. In situ characterization of the cellular immune response in American cutaneous Leishmaniasis. *Clin. Exp. Immunol.* 60, 241-248, 1985.
29. Volc-Platzer, B.; Majdic, O.; Wolff, K.; Knapp, W.; Stingl, G. HLA-DR antigens on keratinocytes in diseased skin. *J. Invest. Dermatol.* 80, 315, 1973.
30. Sauder, D.N.; Carter, C.; Katz, S.I.; Oppenheim, J.J. Epidermal cell production of thymocyte activating factor (ETAf). *J. Invest. Dermatol.* 79, 34-39, 1982.
31. Roberts, L.K.; Spangrude, G.J.; Daynes, R.A.; Krueger, G.G. Correlation between keratinocyte expression of Ia and the intensity and duration of contact hypersensitivity responses in mice. *J. Immunol.* 135, 2929-2936, 1985.
32. Tjerlund, U.M. Ia Like antigens in Lichen planus. *Acta Dermatover.* 60, 309-314, 1980.
33. Titus, R.G.; Geredig, R.; Cerrottini, J.C.; Louis, J.A. Therapeutic effect of anti-L3T4 monoclonal antibody GK 1.5 on cutaneous Leishmaniasis in genetically-susceptible BALB/c mice. *J. Immunol.* 135, 2108-2113, 1985.
34. Delgado, O.; Romano, E.; Belfort, E.; Pifano, F.; Scorza, J.V. and Rojas, T. Dialyzable Leukocyte extract therapy in immunodepressed patients with cutaneous Leishmaniasis. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 19, 351, 1981.
35. Mutinga, M.J.; Mngola, E.N.; Alternate Treatment of Cutaneous Leishmaniasis East African Medical Journal. 51, (1) January 1974.
36. Rondón, A.J.; Convit, J.; Aranzazu, N. Termoterapia en el tratamiento de la Leishmaniasis Cutánea. *ASOVAC- Caracas.* 1982.
37. Convit, J.; N. Aranzazu, M.; Ulrich, M.E. Pinardi, O. Reyes and J. Alvarado. Immunotherapy with a mixture of *Mycobacterium leprae* and BCG in different forms of leprosy and in Mitsudane-negative contacts. *Internat. J. Lepr.* 50, 415, 1982.
38. McMahon-Pratt, D.; E. Bennett and J.R. David. Monoclonal antibodies that distinguish subspecies of *Leishmania braziliensis*. *J. Immunol.* 129, 926, 1982.
39. McMahon-Pratt, D.; E. Bennett, G.; Grimaldi and C.L. Jaffe Subspecies and species-specific antigens of *Leishmania mexicana* characterized by monoclonal antibodies. *J. Immunol.* 134, 1935, 1985.
40. Rondón, Lugo, A.J. Tratamiento de la Leishmaniasis Tegumentaria Americana. *Arch. Vnos. Farmacología y Terapéutica* 3, (1), 1984, 20-22.