

LEISHMANIASIS

LEISHMANIASIS. LA ENFERMEDAD DE LAS MIL CARAS

LEISHMANIASIS. THE ONE THOUSAND FACED DISEASE

Torres, R. A.¹

1. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Maracaibo. Cátedra de Parasitología. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Edo. Zulia. Venezuela,

RESUMEN

Las leishmaniasis son un grupo de afecciones producidas por varias especies de protozoarios del género *Leishmania* y transmitidas por la picadura de insectos Dípteros del género *Lutzomyia*. Se discuten los diferentes aspectos clínicos, inmunológicos y anatomopatológicos que permiten catalogar a esta entidad como la enfermedad de las mil caras y, por tanto, una gran simuladora, ya que puede remedar cualquier cuadro clínico: infeccioso, inflamatorio, descamativo, hiperplásico o tumoral. También se hacen consideraciones acerca de la dificultad de las generalizaciones en leishmaniasis, y la conveniencia de manejar y tratar cada paciente con criterios de individualidad, ya que prácticamente todos los casos son diferentes unos de otros, a tal punto que sabiendo que los cuadros leishmánicos se presentan como un amplio espectro de lesiones, hay divergencias en tanto a la distribución de los elementos de dicho espectro.

Palabras claves: Leishmaniasis, Espectro clínico, Inmunología, Histopatología.

ABSTRACT

Leishmaniasis are a group of affections produced by several species of protozoa belonging to the genus *Leishmania* and transmitted by the bite of Diptera insects of the genus *Lutzomyia*. Different clinical, immunological and anatomopathologic aspects are discussed that permit us to label this entity as "the one thousand faced disease" and hence, a great simulator, having the ability to imitate any infectious, inflammatory, scaling, hyperplastic or tumorous disorder. Also considered are the difficulties of generalizing in cases of leishmaniasis, as well as the convenience of handling and treating each patient with individual criteria as most cases differ from others; and though it is known

LEISHMANIASIS

that cases of leishmania may become evident through a broad spectrum of lesions, there is divergence in respect to the distribution of the elements of said spectrum.

Key Words: Leishmaniasis, Clinical spectrum, Immunology, Histopathology.

Las leishmaniasis son un grupo de afecciones producidas por protozoarios del género *Leishmania* y transmitidas en América por la picadura de insectos dípteros del género *Lutzomyia*.

Los parásitos del género *Leishmania* se presentan bajo dos formas evolutivas: amastigotas en los tejidos de los hospedadores vertebrados y promastigotas en el intestino del insecto transmisor, representando estas últimas las formas infectantes.

El género *Leishmania* comprende dos grandes subgéneros: *Viannia* y *Leishmania*, y las especies productoras de leishmaniasis en Venezuela son las siguientes:

1. Subgénero *Viannia*

1A. Complejo *Leishmania braziliensis*

- a) *Leishmania braziliensis*
- b) *Leishmania guyanensis*
- c) *Leishmania panamensis*

2. Subgénero *Leishmania*

2. A. Complejo *Leishmania mexicana*

- a) *Leishmania mexicana*
- b) *Leishmania amazonensis*
- c) *Leishmania venezitensis*

2.B Complejo *Leishmania donovani*

- a) *Leishmania chagasi*

LEISHMANIASIS

Desde el punto de vista clínico, las leishmaniasis se dividen en:

1. Leishmaniasis cutánea localizada (LCL).
2. Leishmaniasis cutánea difusa o diseminada (LCD).
3. Leishmaniasis visceral (LV).

La evolución de la infección leishmánica depende de una compleja interacción entre el parásito, el hospedador, el ambiente e, inclusive, la especie del insecto transmisor.

El mecanismo natural de defensa del organismo es la activación local de los macrófagos para iniciar la destrucción del parásito; esta activación es mediada por linfocitos TCD4 (TH1), los cuales producen sustancias ayudadoras, tales como Interferón gamma, Interleuquina 2, Factor estimulador de formación de colonias de neutrófilos y macrófagos y Factor de necrosis tumoral; a lo que se une la cooperación prestada por otras células como los linfocitos TCD8 (citotóxicos), CD3 y las células NK (Natural Killer). La respuesta no favorable depende de otro "subset" de linfocitos TCD4, los linfocitos CD4 TH2, los cuales producen sustancias supresoras (Interleuquinas 4,5,6y 10), las cuales además producen una activación policlonal de linfocitos 6, con la consiguiente producción de anticuerpos (Gamma globulinas). De tal forma que, en la evolución de la enfermedad tiene vital importancia la relación TH1/TH2. (Figura N° 1).



Las infecciones por Leishmania inducen tanto inmunidad humoral como celular; no obstante, la respuesta humoral tiene poca participación protectora, la cual depende fundamentalmente de la respuesta celular.

El curso de la leishmaniasis es complejo e impredecible, ya que la misma especie de parásito puede producir diferentes formas clínicas, dependiendo de las interacciones parásito-hospedador, las cuales están genéticamente predeterminadas por genes específicos localizados en determinados cromosomas, muchos de ellos expresados en el complejo mayor de hitocompatibilidad. (Cuadro N° 1).

LEISHMANIASIS



En leishmaniasis cutánea localizada hay adecuada respuesta inmune tanto humoral como celular. Esta forma clínica generalmente responde bien a la terapéutica y muchas veces es autoresolutiva (mejora espontáneamente).

En leishmaniasis cutánea-mucosa, la respuesta celular es exagerada; a pesar de la escasa cantidad de parásitos en las lesiones, las mismas son mutilantes, debido a fenómenos de autoagresión, que ocurren cuando se producen autoanticuerpos que actúan contra los tejidos mucosos, los cuales son reconocidos como extraños por compartir determinantes antigénicos con la superficie del parásito.

En leishmaniasis cutánea difusa la infección está relacionada con bloqueo específico de la respuesta celular; esta supresión es temporal, ya que al mejorar el cuadro, generalmente con la terapéutica adecuada, la misma desaparece. En contraste, hay una marcada respuesta humoral debido a una activación policlonal de linfocitos B, produciendo un aumento importante de los títulos de anticuerpos. En estas formas anérgicas, la producción de Interferón gamma y de Interleuquina 2 está disminuida, situación que se agrava por la presencia en la circulación de receptores solubles para Interleuquina 2.

Tomando en cuenta la expresión clínica, la respuesta inmune y los aspectos anatomopatológicos, las leishmaniasis pueden presentarse como un gran espectro de lesiones. Tradicionalmente hemos adoptado el esquema sugerido por los doctores Jacinto Convit y Antonio Rondón Lugo, quienes hacen un paralelismo con la enfermedad de Hansen, dividiendo la leishmaniasis cutánea de la siguiente manera:

A. **Polo benigno**, representado por la leishmaniasis cutánea localizada, en la cual hay buena respuesta humoral y celular e histopatológicamente, un granuloma epiteloide.

B. **Polo maligno**. (Leishmaniasis cutánea difusa), con nula respuesta celular, exagerada respuesta humoral y un granuloma macrofágico a la histopatología.

C. **Formas intermedias** (Leishmaniasis cutáneo-mucosa), en las

LEISHMANIASIS

cuales la respuesta inmune es variable, observándose histopatológicamente una combinación de granulomas histiocitoide y epitelioides.

Según algunos autores, ese paralelismo no es tan exacto y proponen una forma diferente de enfocar algunos elementos del espectro. Así, Grimaldi y colaboradores, y más tarde Azulay y Azulay, opinan que las leishmaniasis pueden presentarse como un gran espectro de lesiones que van desde formas benignas autoresolutivas hasta formas anérgicas o hiperalérgicas.

1. **Leishmaniasis autoresolutivas:** comprende las formas más benignas de leishmaniasis cutánea localizada, las cuales mejoran espontáneamente sin producir posteriores secuelas.

2. **Leishmaniasis no autoresolutivas:**

2.1 **Formas alérgicas:** caracterizadas por ser destructivas, contener pocos parásitos en las lesiones e inducir respuesta celular exagerada (Leishmanina fuertemente positiva). Ejemplo: Leishmaniasis cutáneo-mucosa.

2.2 **Formas anérgicas:** con tendencia a diseminarse y a responder mal al tratamiento; los parásitos son abundantes en las lesiones, la respuesta celular es nula (intradermoreacción con leishmanina negativa) y los títulos de anticuerpos son elevados. Ejemplo: Leishmaniasis cutánea difusa y Leishmaniasis visceral.

2.3 **Formas intermedias:** representadas por una inmensa gama de formas clínicas, con grados variables de respuesta humoral y celular, y, por lo tanto, grados muy variables de respuesta al tratamiento. Ejemplo: Diferentes presentaciones de leishmaniasis cutánea localizada.

La inmensa cantidad de formas de presentación clínica de la leishmaniasis nos permite catalogarla como la "enfermedad de las mil caras"; también puede

LEISHMANIASIS

considerarse como una de las grandes simuladoras en medicina, ya que puede remedar cualquier cuadro clínico infeccioso, inflamatorio, descamativo, hiperplásico o tumoral.

Mencionaremos a continuación apenas algunos ejemplos más característicos y frecuentes:

Las formas mucosas pueden ser primarias o metastásicas. Las primarias ocurren por inoculación directa en las mucosas o por contigüidad de una lesión cutánea vecina; y las metastásicas, por diseminación hematógena de una lesión cutánea; en todo caso, las lesiones son inflamatorias o ulceradas, semejando micosis profundas, sobre todo Paracoccidioidosis.

Las formas difusas, a veces, pueden simular lepra lepromatosa.

Las lesiones nodulares, ulceronodulares y ulceradas son las formas más frecuentes de presentarse la leishmaniasis cutánea localizada. Se considera típica de leishmaniasis, la úlcera de bordes elevados e infiltrados, no dolorosa y de fondo granuloso. Las formas linfagíticas remedan casi perfectamente las esporotricosis. La presentación auricular es frecuente, algunas veces con destrucción del cartílago. También puede expresarse como múltiples pústulas que semejan piodermis. Las formas verrugosas son indistinguibles de tuberculosis, cromomicosis y otras micosis profundas. Una forma clínica de difícil manejo es la leishmaniasis recidivante, en la cual aparecen lesiones sobre o en los bordes de las cicatrices de las úlceras aparentemente curadas. Muchos cuadros hiperplásicos o tumorales benignos y malignos pueden ser simulados por las leishmaniasis (cuerno cutáneo, queratoacantoma, carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, etc.).

El diagnóstico puede ser parasitológico e inmunológico. El diagnóstico parasitológico se realiza tomando muestra del borde de la lesión, ya sea por raspado, aspirado o por sección de un pequeño fragmento de piel, para practicar frotis por aposición y coloración con Giemsa para buscar formas amastigotas. La biopsia nos permite estudiar el tipo de reacción histológica, sembrar en medios de cultivo e inocular animales susceptibles, para iniciar la caracterización del parásito.

La respuesta humoral puede ser medida mediante la realización de pruebas serológicas (fijación de complemento, hemaglutinación indirecta, técnicas inmunoenzimáticas, inmunoelectroforesis, etc.) para determinar los títulos de los

LEISHMANIASIS

anticuerpos. La respuesta celular se mide mediante la intradermoreacción de Montenegro.

Para el tratamiento se han utilizado múltiples estrategias y medicamentos (Cuadro N° 2). No existe un sólo tipo de tratamiento, y cada paciente responde en forma diferente a las diversas medidas. Este hecho debe ser tomado muy en cuenta en los protocolos de investigación, en relación a la inconveniencia de mantener a un paciente bajo determinado esquema terapéutico durante mucho tiempo; después de un tiempo prudencial sin respuesta adecuada, se debe declarar el fracaso terapéutico e implementar medidas sustitutivas o complementarias. Continúan siendo los antimoniales pentavalentes (Gtutantime) las drogas más efectivas en la terapéutica de las leishmaniasis, ya sea por vía intramuscular, endovenosa o perilesional. El conocimiento de los aspectos inmunológicos puede orientar acerca de la necesidad de complementar el tratamiento con algún tipo de inmunomodulador específico o inespecífico.



Es de hacer notar que la única medida efectiva para el control de la leishmaniasis es la inmunización activa, tema de gran actualidad, en el cual nuestros investigadores venezolanos son verdaderos pioneros.

Es importante conocer los diferentes aspectos relacionados con las leishmaniasis, sobre todo los ecológicos y clínicos, con la finalidad de estar preparados para identificar el mayor número posible de caras de la enfermedad, para no dejarnos engañar por esta gran simuladora.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMSON, R.; HERNÁNDEZ, A.; CHANCE, M.; BONFANTE-GARRIDO, R.; MAINGON, R. Antigenic analysis of Leishmania isolates from Tachira State. Venezuela. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1997; 39: 79-83.
2. ALEXANDER, J.; RUSSEL, D. The interaction of Leishmania species with macrophages. Adv. Parasitol. 1992; 31: 175-254.
3. AZULAY, R.D.; AZULAR, D.R. Immune-clinical-pathologic spectrum of Leishmaniasis. Int. J. Dermatol. 1995; 34: 303-308.
4. BARROETA, S, Tiene importancia la identificación de las Leishmanias? Arch.

LEISHMANIASIS

Argén. Dermatol. 1987; 37: 129-154.

5. BONFANTE-GARRIDO, R.; BARROETA, S.; MEJÍA DE ALEJOS, M.A.; MELÉNDEZ, E.; ARREDONDO, C.; URDANETA, R.; URDANETA, I, Urban cutaneous Leishmaniasis in Barquisimeto, Venezuela. Bull. PAHO. 1987; 21: 49-55.

6. BONFANTE-GARRIDO, R.; BARROETA, S.; MEJÍA DE ALEJOS, M.A.; MELÉNDEZ, E.; TORREALBA, J.; URDANETA, R.; URDANETA, Y; ALVARADO, J.; VÁSQUEZ, Y.; MELÉNDEZ, M. Follow up of the evaluation of a fractional multistrain vaccine against cutaneous leishmaniasis in Duaca, Lara State, Venezuela. Meeting on vaccine development against Leishmania. Sanare, Lara State .Venezuela. November, 1992.

7. BONFANTE-GARRIDO, R.; MELÉNDEZ, E.; BARROETA, S.; MEJIA DE ALEJOS, M.A.; MOMEN, H.; COPULILLO, E.; McMAHON PRATT, D.; GRIMALDI, G. Cutaneous leishmaniasis in Western-Venezuela caused by infection with *Leishmania venezuelensis* and *Leishmania braziliensis* variants. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1992; 86:141-148.

8. BRETaña-NOGUERA, A. Aspectos ultraestructurales, citoquímicos e inmunocitoquímicos del género *Leishmania* en Venezuela. III simposio Venezolano de Leishmaniasis. Barquisimeto, 1987.

9. CASTES, M.; TRUJILLO, D. ; MOROS, Z.; MARTÍNEZ, A.; TAPIA, F.; CASTELLANOS, R; RONDÓN, A.; CONVIT, J. Inmunidad mediada por células e inmunoregulación en pacientes con leishmaniasis cutánea americana. III simposio Venezolano de Leishmaniasis. Barquisimeto, 1987.

10. CONVIT, J.; CASTELLANOS, P.; RONDÓN, A.; PINARDI, M.; ULRICH, M.; CASTES, M.; BLOMM, B.; GARCÍA, L. Immunotherapy versus chemotherapy in localized cutaneous leishmaniasis. Lancet. 1987; 21: 401-404.

11. CONVIT, J.; ULRICH, M.; FERNÁNDEZ, C.; TAPIA, E; CÁCERES, M.; RONDÓN, A. The clinical and immunological spectrum of American cutaneous leishmaniasis. Trans. Roy. Soc. Trop. Hyg. Med. 1993; 87: 444-448.

12. DOREA, J.; MERCHÁN-HAMANN, E.; RYAN, D.E.; HALZBECHER, J. Retention of antimony in skin biopsies of leishmaniasis after treatment with N-methyl -glucamine antimoniate. Clin. Chem. 1990.; 36: 680-682.

13. GRIMALDI, G. Leishmanioses tegumentares: Aspectos clínicos e inmunopatológicos. Mem. Inst. O. Cruz. 1982; 77: 195-215.

14. GRIMALDI, G.; TESH, R.; McMAHON-PRATT, D. A review of the geographic

LEISHMANIASIS

distribution and epidemiology of leishmaniasis in the new world. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1989; 41:687-700.

15. GRIMALDI, G.; TESH, R. Leishmaniasis of the new world: Current concepts and implications for future research. *Clin. Microbiol. Rev.* 1993; 6: 230-250.

16. HARMS, G.; CHEHADE, A.; DOUBA, M.; ROEPKE, M.; MOUKEH, A.; RESEMKAIMER, F.; BIENZLE, Q. A randomized trial comparing a pentavalent antimonial drug and recombinant interferon gamma in the local treatment of cutaneous leishmaniasis. *Trans. Roy, Soc. Trop. Med. Hyg.* 1991; 85: 214-216.

17. LIEW, E; ODONEL, C.A. Immunology of Leishmania. *Adv. Parasitol.* 1993; 32: 160-258.

18. MEJÍA DE ALEJOS, M.A. Características clínicas e histológicas de la leishmaniasis cutánea en la región centro occidental. III Simposio Venezolano de Leishmaniasis. Barquisimeto, 1987.

19. NAVIN, T.R.; BYRON, A.; ARANA, F; MÉRIDA, A.; CASTILLO, I.; POZUELOS, J. Placebo controlled clinical trial of meglumine antimoniate (Glucantime) vs. localized controlled heat in the treatment of cutaneous leishmaniasis in Guatemala. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1990; 42:43-50.

20. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Lucha contra la leishmaniasis. Serie de Informes Técnicos. 793.1990.183 p.

21. RAZIUDDIN, S.; ABBALLA, R.; EL-AWAD, E.; AL-JANADI, M. Immunoregulatory and proinflammatory cytokine production in visceral and cutaneous leishmaniasis. *J.I.D.* 1994; 170: 1037-1040,

22. ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. Immunology, Fourth edition. Ed. Mosby. Barcelona, 1996: 18.1-18.19.

23. RONDÓN, A.; CONVIT, J. Espectro de leishmaniasis cutánea americana. III Simposio Venezolano de Leishmaniasis. Barquisimeto, 1987.

24. SCORZA, J.V.; HERNÁNDEZ, A.; VILLEGAS, E.; MARCUCCI, M.; ARAUJO, P. Comprobación clínica del sinergismo entre glucantime y gabromicina en el tratamiento de la leishmaniasis tegumentaria del estado Trujillo, Venezuela. *Bol. Dir. Malariol. Sancam. Amb.* 1986; 28: 23-26.

25. SCORZA J.V.; HERNÁNDEZ-OSPINO, A.; VILLEGAS, E.; MÁRQUEZ, J. Efectividad del Nizoral (Ketoconazole) para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea y cutaneomucosa en Trujillo, Venezuela. *Bol. Dir. Malariol. Saneam. Amb.* 1986; 28: 32-39.

LEISHMANIASIS

26. SCORZA J.V. ; ROJAS, E. La leishmaniasis tegumentaria venezolana. Problemática contemporánea en el estado Trujillo. Soluciones. Bol. Dir. Malariol. Saneam. Amb. 1990; 30: 1-6.
27. SHARQUIE, K.E.; AL-TABIB, K.; CHU, A. Intralesional therapy of cutaneous leishmaniasis. Lancet. 1987; 21: 401-404.
28. SHAW, J. Taxonomy of the genus Leishmania: present and future trends and their implications. Mem. Inst. O. Cruz. 1994; 89: 471-478.
29. SOLANO, E.; HIDALGO, H.; ZELEDON, R. Tratamiento intralesional exitoso de la leishmaniasis por *Leishmania braziliensis panamensis* con glucantime. Med. Cuta. Ibero Latinoamer. 1987; 12: 19-24.
30. TOLEZANO, J. Epidemiological aspects of American cutaneous leishmaniasis in the state of Sao Paulo, Brazil. Mem. Inst. O. Cruz. 1994; 89: 427-434.
31. TORRES, R.A.; BALZA, R.; COLASANTE, A.; NUNES, M.; SILVA, J.; CAMINOS, N. i ARAUJO, M.; YUSTIZ, M.; ALEJO.M.; BARROETA, S. La infiltración perilesional de glucantime más lidocaína en el tratamiento de la leishmaniasis. XXX Reunión Anual de la Sociedad Venezolana de Dermatología. Caracas, 1995, Resúmenes.
32. VILORIA, J.; MEJÍA DE ALEJOS, M.; BONAPANTE-GARRIDO, R.; SERRANO, I. Características ultraestructurales e histopatológicas de la leishmaniasis mexicana venezuelensis. 111 Simposio Venezolano de Leishmaniasis. Barquisimeto. 1987.
33. YÉPEZ, Y.; SCORZA, J.V. Intralesional chemotherapy of localized cutaneous leishmaniasis prevalent in Trujillo state, Venezuela. Centro de Investigaciones "José Witremundo Torrealba", Trujillo, 1993 (Monografía).