

Inmunopatología de la leishmaniasis tegumentaria americana (LATA)

Gloria U. Palma, MD, Ph.D.

Depto de Microbiología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali - Colombia

Los protozoarios del género *Leishmania* son parásitos intracelulares obligados que viven dentro de los macrófagos de varios grupos de mamíferos incluyendo al hombre. La infección con estos organismos produce en los humanos diferentes manifestaciones clínicas, que tradicionalmente se han designado con el término amplio y vago de "leishmaniasis". En las Américas las presentaciones clínicas de las leishmaniasis pueden ser bastante complejas como se ilustra en la Tabla 1, lo cual puede hacer más difícil el diagnóstico.

TABLA 1

Especies de *Leishmania* y sus presentaciones clínicas más frecuentes en América.

PRESENTACIÓN CLÍNICA	ESPECIES DE <i>LEISHMANIA</i>	
Leishmaniasis cutánea	L. mexicana L. braziliensis L. peruviana	L. Amazonensis L. Panamensis L. chagasi
Leishmaniasis mucocutánea	L. braziliensis L. guyanensis	L. panamensis L. amazonensis
Leishmaniasis visceral	L. chagasi	L. amazonensis
Leishmaniasis difusa	L. amazonensis	L. mexicana

Estos protozoarios pertenecen al Phylum Sarcomastigophora, Orden Kinetoplastida, Familia Trypanosomatidae. Dentro del género *Leishmania* se han propuesto dos sub-géneros: (*Leishmania*), para aquellos parásitos que se desarrollan en la parte media y anterior del tubo digestivo de los insectos vectores y (*Viannia*) para los que se desarrollan en la región posterior. No se ha determinado el número exacto de especies; algunos parásitos se asocian con enfermedad en humanos,

Correspondencia: Gloria U. Palma, MD, PhD, Profesora Titular, Depto. de Microbiología, Facultad de Salud, Universidad del Valle e Investigadora Asociada, Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas (CIDEIM), Cali, Colombia).
E-mail: gipalma@colciencias.gov.co

mientras que otros parecen estar restringidos a órdenes inferiores de mamíferos tales como los roedores.

Cada una de las diferentes especies que se encuentra en América tiene una ecología característica y una distribución geográfica que va desde el sur de Tejas hasta el norte de Argentina. El ciclo básico de mantenimiento de todas involucra mamíferos silvestres o domésticos pertenecientes a varios órdenes que actúan como reservorios, y moscas del género *Lutzomyia* que sirven como vectores, constituyendo así verdaderas zoonosis. La transmisión de estos parásitos depende de la ecología y por lo tanto las condiciones bajo las cuales se infectan los humanos varían considerablemente con el tiempo y el lugar. La intromisión del hombre dentro del ciclo silvestre, como ocurre frecuentemente en América, puede dar como resultado una mayor exposición a los insectos vectores y por lo tanto un mayor riesgo de infección. Sin embargo, la transmisión no se asocia exclusivamente con el bosque húmedo tropical. Dadas las condiciones apropiadas, la enfermedad se puede encontrar en el peridomicilio o posiblemente el intradomicilio y en bosques secundarios y áreas cultivadas, como lo indica el hallazgo de leishmaniasis tegumentaria americana (LTA) en zonas cafeteras en Venezuela y Colombia.

El espectro clínico de la LTA es amplio y varía grandemente en cuanto a su severidad e impacto sobre la salud. Las infecciones con *Leishmania* pueden ser inaparentes y el desarrollo de enfermedad mucosa retardarse meses o años, mientras que algunas personas nunca van a desarrollar signos y síntomas de la enfermedad a pesar de estar infectados.

Todas las leishmaniasis comienzan con la picadura de un flebotomíneo infectado portador de promastigotes infectivos en su tracto digestivo anterior. Estas picaduras ocurren en sitios expuestos y dejan pequeñas pápulas rojas. El tiempo exacto de incubación se desconoce,

pero parece estar entre 2 y 8 semanas por lo general. Las pápulas se convierten gradualmente en pequeños nódulos firmes que se ulceran gradualmente por un mecanismo fisiopatológico desconocido, aunque hay indicios de que se trata de un fenómeno inmunológico. Otros pacientes jamás se ulceran y presentan lesiones nodulares o en forma de placa, en algunos casos vegetantes. Cuando se presentan úlceras, éstas usualmente son redondeadas, con un fondo limpio de aspecto granular y bordes hiperémicos y engrosados. Aunque el tamaño de la úlcera es independiente del tiempo de evolución, por lo general la cronicidad se asocia con un mayor tamaño. Los ganglios linfáticos locales pueden estar indurados y ser dolorosos al palpar. Algunos pacientes hacen diseminación linfática en cuyo caso es posible encontrar parásitos en los ganglios de drenaje. Un grupo variable de pacientes, entre 5 y 30% según el área geográfica, puede presentar diseminación a mucosas. Usualmente se encuentran comprometidas las mucosas del tracto respiratorio superior, en particular el septum nasal y consiste en edema, hiperemia, ulceración y necrosis. Estas lesiones pueden presentarse simultáneamente con la lesión primaria en piel o aparecer meses o años después de que una lesión cutánea ha cicatrizado espontáneamente o en respuesta al tratamiento específico.

La mayoría de los informes son consistentes con el hecho que la histopatología tiene una sensibilidad limitada en el diagnóstico de la LTA y su positividad puede variar entre 14 y 35%. Esto es debido probablemente a la poca cantidad de parásitos en la lesión o a la distorsión de los amastigotes cuando se fija el tejido. Las biopsias son particularmente útiles para hacer el diagnóstico diferencial de enfermedades diferentes a la leishmaniasis, tales como la de Hansen, infecciones por *Sporothrixschenkii* infecciones bacterianas y tuberculosis cutánea.

Por otro lado, el estudio de las biopsias se ha utilizado para tratar de entender el proceso y evolución de las manifestaciones clínicas de las

leishmaniasis. Aunque la patogénesis de la enfermedad no se comprende totalmente y que hay factores del parásito que pueden influir en el resultado final, está demostrado que la respuesta del hospedero también contribuye al desarrollo clínico de la LTA. Como la piel es el sitio de entrada natural de los promastigotes infectivos transmitidos por las *Lutzomyias* cuando se alimentan de sangre, las interacciones con el sistema inmune de la piel son probablemente importantes en la evolución de la enfermedad. Existe evidencia experimental de esto en el modelo animal murino, en el cual los ratones Balb/c susceptibles a *L. major* pueden hacerse resistentes mediante la irradiación subletal, el tratamiento con anticuerpos contra la interleucina 4 (IL-4), o la depleción de linfocitos B, siempre y cuando estas manipulaciones inmunológicas se lleven a cabo antes de la infección o muy poco tiempo después de la inoculación de parásitos. Igualmente, en este modelo se ha comprobado que la resistencia o la enfermedad progresiva se asocian a la generación de dos diferentes subpoblaciones de linfocitos CD4+ (TH1 y TH2) y es modulada por la presencia de interferon gamma (IFN γ) al momento de la infección. Los niveles altos de esta citoquina, potenciados por IL-12 promueven la generación de una respuesta TH1, mientras que niveles bajos de IL-12 y la presencia de IL-4 llevan a una respuesta TH2. Aunque en los huma-

nos no se han podido establecer contrapartes exactas a las células TH1 y TH2, la determinación de mRNA correspondiente a citoquinas ha servido como evidencia de la presencia e influencia de las subpoblaciones de linfocitos T ayudadores en el sitio de la enfermedad activa.

El estudio de las respuestas en leishmaniasis cutánea causada por *Leishmania (V) panamensis* en pacientes de la Costa Pacífica colombiana indicó que la respuesta tisular a la presencia del parásito es histológicamente heterogénea, lo que sugiere que existen determinantes del hospedero que actúan como generadores de las diferencias cualitativas y cuantitativas observadas en las biopsias. Aún así, la caracterización inmunohistoquímica de las subpoblaciones de linfocitos T y B mostró que la distribución de estos en la dermis no es aleatoria. También se demostró correlación estadísticamente significativa entre la presencia de linfocitos CD4 y macrófagos, así como de linfocitos CD8, células plasmáticas y la presencia de amastigotes. Igualmente, se encontró que hay una divergencia in situ de la razón CD4 /CD8, lo que sugiere que sería posible establecer indicadores para el pronóstico de la evolución de la enfermedad a través del análisis prospectivo de las relaciones celulares así como la respuesta al tratamiento.

REFERENCIAS

- Evans TG, 1993. Leishmaniasis. Infectious Diseases Clinics of North America, 7:527-546.
- Escobar MA, Martínez F, Smith OS, Palma GI, 1992. American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis (tegumentary): a diagnostic challenge. Tropical Doctor, 22 (SI): 69-78.
- Lima HC, Vasconcelos AW, David JR, Lerner EA, 1994. American cutaneous leishmaniasis: in situ characterization of the cellular immune response with time. Am J Trop Med Hyg 50:743-47.
- Montoya J, Jaramillo C, Palma G, Gómez T, Segura I, Travi B. 1990. Report of an epidemic outbreak of tegumentary leishmaniasis in a coffee-growing area of Colombia. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro; 85:119-21.
- Scorza JV, Valera M, de Scorza C et al. 1979. A new species of leishmania parasite from the Venezuelan Andes region. Trans Roy Soc Trop Med Hyg; 73:293-8.
- Scott P. 1991. IFN γ modulate the early development of TH1 and TH2 responses in a murine model of leishmaniasis. J Immunol 147:3149-55.
- Palma GI, Saravia NG. 1997. In situ characterization of the human host response to *Leishmania panamensis*. Am J Dermatopathol 19:585-90.
- Pirmez C. 1992. Immunopathology of American cutaneous leishmaniasis. Mem Inst Oswaldo Cruz 87:105-9.