

Revisión de Temas

Leishmaniasis Difusa

Gerzaín Rodríguez Toro

RESUMEN

Revisamos la leishmaniasis difusa, entidad de la cual hay registrados menos de 500 casos en el mundo. Es debida a una deficiencia inmune celular del huésped, específica ante *Leishmania amazonensis*, *L. mexicana*, *L. pifanoi* y *L. aethiopica*, que son los agentes etiológicos más comunes. La enfermedad se ha descrito en 12 países de América. Venezuela, el país que mejor ha estudiado la enfermedad, ha reunido 40 casos. En Colombia se han confirmado al menos 8 casos. Los enfermos presentan pápulas, placas y nódulos incontables, localizados en los sitios más fríos del cuerpo como la cara, las orejas y los miembros. La enfermedad comienza como una pápula o nódulo que tarda entre 3 meses y 20 años en formar lesiones satélites y en generalizarse. La leishmanina es negativa. Los pacientes no producen interleucina-2 ni interferon gamma y sus niveles de IL-10 e IL4 son elevados, lo cual indica que producen una respuesta inmune celular inadecuada, TH-2, ante el parásito. La histopatología es la de un granuloma macrofágico difuso, con enorme número de amastigotes fagocitados. Las fases iniciales, no diseminadas de la enfermedad son curables; las difusas son de muy difícil manejo. Se ha utilizado con éxito en la mitad de los casos, la combinación de inmuno y quimioterapia con promastigotes muertos, BCG y N-Metil-Glucamina. El interferon gamma es otra opción terapéutica. Si bien es una entidad rara, su estudio permite entender mejor la relación huésped-parásito, así como ayudar a los pacientes con lesiones extensas que disminuyen seriamente su calidad de vida.

Palabras clave: Leishmaniasis, leishmaniasis difusa, leishmaniasis cutánea difusa, leishmaniasis anérgica.

DEFINICION

La leishmaniasis anérgica tegumentaria difusa, o leishmaniasis difusa, es una forma clínica rara de leishmaniasis, en la cual el huésped presenta una respuesta inmune celular deficiente ante el parásito, lo cual permite la generalización gradual de las pápulas y nódulos que caracterizan la enfermedad, lesiones que llegan a ser incontables, persistentes, crónicas y de difícil tratamiento.^{1,2}

HISTORIA

La enfermedad se reconoció inicialmente en el Brasil en 1945³ y en Bolivia en 1946⁴, en un par de hombres jóvenes con lesiones nodulares extensas y en los cuales se dieron dos características importantes de la enfermedad: la dificultad de los médicos para aceptar que los pacientes no eran enfermos de lepra lepromatosa y la resistencia de la enfermedad a múltiples tratamientos. Desde estos mismos años la entidad se comenzó a estudiar en Venezuela⁵ por investigadores que caracterizaron la enfermedad, demostraron que se debe a un defecto inmunológico del huésped² y diseñaron un tratamiento mixto, inmuno y quimioterápico que produce beneficios en la mitad de estos pacientes.^{6,7}

Gerzaín Rodríguez Toro, MD, Profesor titular de Patología y Maestro Universitario, Facultad de Medicina, Universidad Nacional; Jefe Laboratorio de Patología, Instituto Nacional de Salud, Santafé de Bogotá.

Correspondencia: Gerzaín Rodríguez T., Laboratorio de Patología, Instituto Nacional de Salud, A.A. 80334, Santafé de Bogotá, Colombia.

Leishmaniasis Difusa

ETIOPATOGENIA

En América es producida por *L. mexicana*, *L. pifanoi* y *L. amazonensis*.^{1,7,8} En una única observación, el agente etiológico fue *L. panamensis*.⁹ En África el parásito productor es *L. aethiopica*.¹⁰ Esta etiología restringida sugiere que el agente infeccioso induce de alguna manera una respuesta inmune celular deficiente, representada en el tipo de interleucinas que producen los linfocitos del huésped estimulados por antígenos del parásito.

Tanto en el ratón experimental como en el humano hay una respuesta inmune ante las leishmanias, con un perfil de citocinas resistente o protector, que puede culminar con la curación "espontánea" de las lesiones, y otra respuesta ineficiente, con un perfil de citocinas distinto del anterior, que conduce a susceptibilidad específica ante la *Leishmania*, a enfermedad persistente y, en el caso del ratón, a la muerte del huésped.^{11,12} La respuesta celular protectora se denomina TH-1 (Linfocitos T ayudadores tipo uno), y tiene como principales citocinas de los linfocitos la interleucina-2, el factor de necrosis tumoral beta y el interferon gamma, respuesta adecuada para controlar o erradicar gérmenes intracelulares y, por lo tanto, a los amastigotes que son parásitos intracelulares obligatorios.

La respuesta celular ineficiente, llamada TH-2 (linfocitos T ayudadores tipo dos), se hace a través de linfocitos que producen interleucinas 4, 5 y 10 principalmente, las cuales propician una respuesta mediada por anticuerpos, insuficiente contra gérmenes intracelulares.¹¹⁻¹³ Esta desviación de la respuesta produce la libre proliferación intracelular del parásito, y representa el mecanismo básico para explicar lo que sucede con los enfermos de leishmaniasis difusa, pacientes que no producen IL-2 ni interferon gamma.¹³

El interferon gamma y la IL-10 son citocinas antagónicas; con sólo bajar la interleucina 10 hay mejoría de los pacientes con leishmaniasis difusa.¹⁴ En las remisiones de la enfermedad inducidas por tratamientos, el interferon gamma sube y la IL-10 baja, con poco cambio o permanencia alta de la IL-4. El efecto dominante de la IL-10 se demuestra por el hecho de exacerbarse la enfermedad cuando su concentración aumenta, así esté presente el interferon gamma.¹⁴

En la leishmaniasis difusa los mecanismos inmunológicos ayudadores y complementarios de la epidermis tam-

bién son deficientes: el número local de células de Langerhans es escaso, los queratinocitos no expresan antígenos HLA-DR II, moléculas de adhesión ICAM-1, o interleucina.^{6,13}

La respuesta inmune en leishmaniasis es compleja, involucra macrófagos, anticuerpos y linfocitos TCD4 y CD8, cada clon de los cuales reconoce antígenos leishmaniásicos distintos.¹³ El balance entre la respuesta TH1 y TH2 es el responsable de la curación o de la progresión y de la forma clínica de la enfermedad.

DISTRIBUCION GEOGRAFICA

La leishmaniasis difusa se ha descrito en 12 países de América: Estados Unidos, México, República Dominicana, Costa Rica, Honduras, Colombia, Venezuela, Brasil, Perú, Ecuador, Bolivia y Paraguay.¹ En la República Dominicana los primeros 27 casos de leishmaniasis informados fueron todos de leishmaniasis difusa, con una variedad de *L. mexicana* como agente etiológico.^{8,15} Los países con mayor prevalencia de casos son Venezuela y República Dominicana, con unos 40 enfermos cada uno.⁷ Bryceson en Etiopía describió ampliamente la enfermedad en más de tres docenas de enfermos.¹⁰ En el mundo se han presentado entre 300-500 casos de leishmaniasis difusa. En Colombia se han confirmado al menos ocho casos de la enfermedad^{1,9}, de los cuales siete se han estudiado por histopatología, inmunohistoquímica, inoculación al hamster o análisis isoenzimático en el INS (Tabla 1).

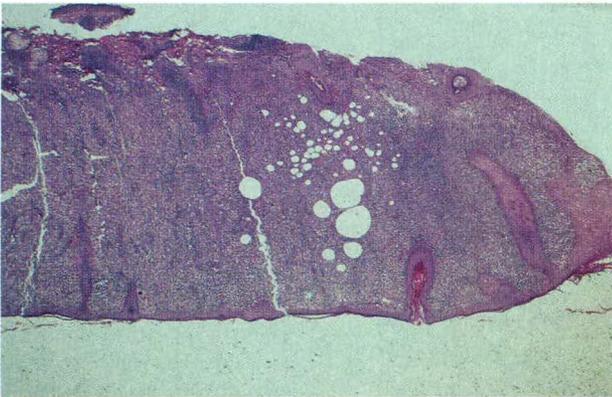
Tabla 1
Leishmaniasis difusa en Colombia

1.	1977.	Niña de 12 años. Valledupar. Cesar
2.	1982.	Hombre de 36 años. Granada. Meta
3.	1984.	Hombre de 62 años. Rosas. Cauca
4.	1985.	Hombre de 80 años. Samaniego. Nariño
5.	1987.	Mujer de 31 años. Cúcuta. N. Santander
6.	1994.	Mujer de 35 años. Río Cauca. Antioquia
7.	1995.	Hombre de 23 años. Tibú. N. Santander
8.	1995.	Hombre de 23 años. Mocoa. Putumayo

Leishmaniasis Difusa

PATOLOGIA

La imagen microscópica es característica: es una dermatitis difusa cubierta por epidermis atrófica, sin ulceración, separada a veces por delgada banda colágena del infiltrado dérmico, el cual está compuesto por macrófagos vacuolados que contienen abundantes amastigotes adosados a la membrana del fagolisosoma (Figuras 1-5). Es un típico



Figuras 1 y 2. Leishmaniasis difusa. Imágenes panorámicas. Dermatitis difusa sin hiperplasia epidérmica, con células vacuoladas. 1. HE 2.5X. 2. HE 5X.

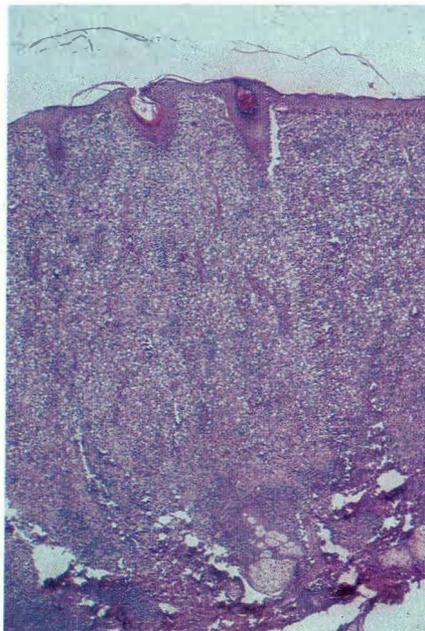


Figura 3. Aumento intermedio que demuestra los macrófagos vacuolados, la atrofia epidérmica y algunos plasmocitos y linfocitos del infiltrado. HE 20X.

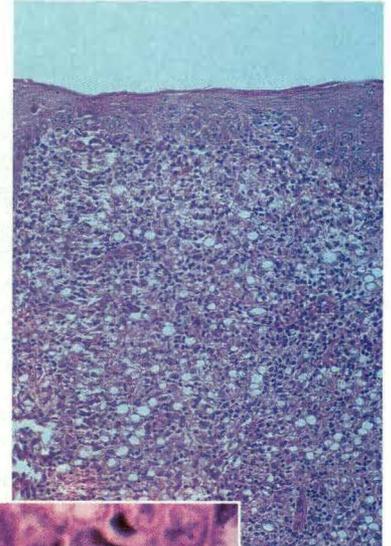


Figura 4. Los macrófagos vacuolados contienen abundantes amastigotes unidos a la membrana del fagolisosoma.

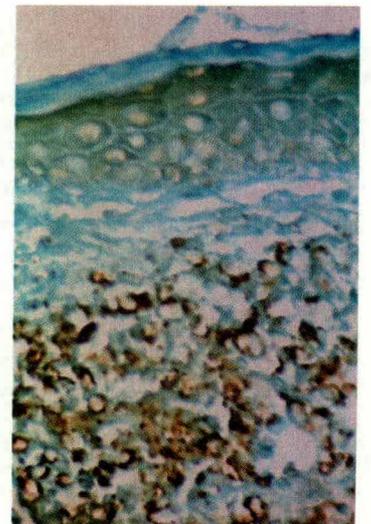


Figura 5. La inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales demuestra la abundancia de amastigotes, y en este caso, que son del complejo *L. mexicana*.

Leishmaniasis Difusa

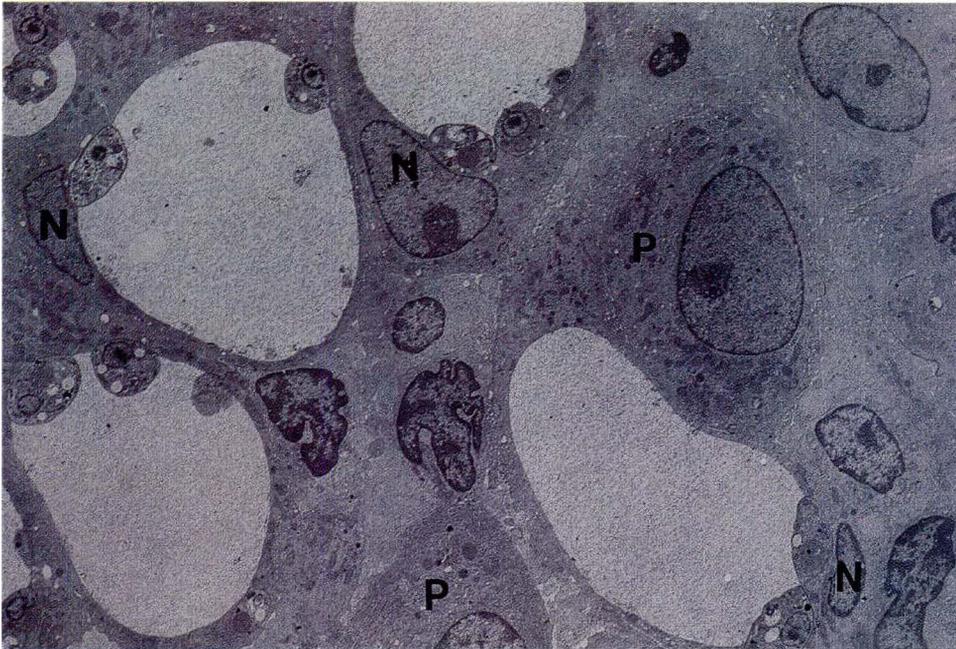


Figura 6. Electromicrografía panorámica. Las vacuolas fagolisosómicas de los macrófagos contienen los amastigotes adosados a sus membranas. Los plasmocitos (P) son otras células del infiltrado.

de los amastigotes que no aparecen afectados por el proceso de fagocitosis (Figuras 4, 5, 7). Debe tenerse cuidado en diagnosticar esta imagen como leishmaniasis difusa, que implica un pronóstico serio, y no sólo como "leishmaniasis", que no se compromete con el grave problema del paciente.

granuloma macrófago que refleja el aspecto anérgico de la enfermedad. Los plasmocitos son abundantes, junto con pocos linfocitos. No se observa necrosis. Con inmunohistoquímica se puede demostrar que los parásitos son del Complejo *L. mexicana* (Figura 6,) y en casos vistos al microscopio electrónico se ve el aspecto bien preservado



Figura 7. Los cuatro amastigotes dentro de este macrófago se ven bien preservados.

CLINICA

La enfermedad afecta niños y adultos.¹⁶ Comienza con un nódulo o pápula persistente, que crece gradualmente y puede alcanzar tamaños mayores de 2 cm de diámetro^{1,3,5,10} (Figuras 8-10). El nódulo es de superficie lisa, brillante, no costrosa ni ulcerada. La aparición de pápulas o nódulos satélites o distantes se presenta entre 3 meses y 20 años después de aparecido el nódulo



Figura 8. Numerosas pápulas confluentes en el brazo y el codo de una niña de 12 años con leishmaniasis difusa.

Leishmaniasis Difusa

Figura 9. Pápula y nódulos del antebrazo y el codo, algunos ulcerados en un hombre joven con leishmaniasis difusa de 2 años de evolución.

ceral.^{16,17} Las lesiones corresponden a granulomas dérmicos con pocos amastigotes. La leishmanina es débilmente positiva. La enfermedad es frecuente en la India, Sudan y Kenia. En América es poco conocida. No se ha descrito en Colombia. Se conoce un caso en el Brasil, secundario a leishmaniasis visceral tratada, producida por *L. amazonensis*.⁸

primario, con un promedio de 3 años.¹⁰ Luego las lesiones se diseminan, llegando a ser incontables, con afección principal de sitios fríos, como la cara, las orejas, la región glútea y los miembros. Ha sido una situación repetida en varios países que las lesiones se confundan con lepromas e, inclusive, que los pacientes sean internados en leprocomios.¹ La ulceración de los nódulos es ocasional y el compromiso mucoso es raro. Cuando una pápula o nódulo se ulcera, la lesión adquiere el borde grueso y nítido de otras lesiones de leishmaniasis. No hay visceralización del parásito y la reacción de leishmanina es negativa.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Clínicamente se hace con todas las enfermedades cutáneas caracterizadas por pápulas y nódulos voluminosos, como la lepra lepromatosa, la lobomycosis, la leishmaniasis dérmica post-kala-azar y algunos linfomas y xantogranulomas muy extensos. El frotis directo de las lesiones o la biopsia revelan los microorganismos en las entidades infecciosas mencionadas, caracterizadas por granulomas macrofágicos con abundantes gérmenes específicos en las lesiones. La leishmaniasis dérmica post-kala-azar consiste en máculas, pápulas, placas y nódulos numerosos o generalizados que aparecen semanas o años después de haber sido tratado el paciente para leishmaniasis vis-



Figura 10. El codo y el brazo contralateral del mismo paciente a los 5 años de iniciada la enfermedad.

Leishmaniasis Difusa

Los términos leishmaniasis difusa y leishmaniasis diseminada se usan como sinónimos por algunos autores¹⁸, pero existen diferencias importantes entre estas formas clínicas de leishmaniasis.¹⁹ Las leishmaniasis diseminadas son producidas principalmente por *L. amazonensis*, pero cepas del complejo brasiliensis también las pueden originar. El enfermo presenta centenares de lesiones (se han contado hasta 800) papulosas, costrosas, algunas ulceradas, con una depresión central, sin presencia de los nódulos o pápulas brillantes propios de la leishmaniasis difusa. Los amastigotes no se demuestran con facilidad en la biopsia, mientras que en la leishmaniasis difusa son muy abundantes. La mitad de los pacientes con leishmaniasis cutánea diseminada tienen leishmanina positiva, o ésta se hace positiva luego del tratamiento con antimoniales pentavalentes, el cual es efectivo en la mayoría de las veces. Los pacientes con leishmaniasis diseminada o generalizada tienen déficit de inmunidad parcial y transitorio ante el parásito.¹⁹ Su pronóstico es mucho mejor que para aquellos con leishmaniasis difusa.

TRATAMIENTO

Múltiples terapias no han dado resultados satisfactorios.^{1,2,4,15} El Glucantime[®] suprime los parásitos de las lesiones, pero persisten los infiltrados macrofágicos y de plasmocitos, con recidiva de las lesiones a las pocas semanas de suspender la droga.¹ El calor local (41-43°C) es muy útil y, unido al Glucantime, curó a un enfermo con lesiones iniciales todavía no diseminadas.¹ El interferon gamma se considera hoy de gran utilidad²⁰, pero sus costos son muy altos. En Venezuela se ha estandarizado un tratamiento inmuno y quimioterápico para las diversas formas de leishmaniasis, que utiliza promastigotes muertos, mezclados con BCG, según la reactividad del paciente a la tuberculina (Tabla 2).^{6,7,13} El BCG es un estimulador de la respuesta TH-1. El paciente recibe 6.4×10^8 promastigotes muertos de *Leishmania* y BCG, junto con antimoniales pentavalentes IM a la dosis de 25-50 mg/kg día en series de 20 dosis. La vacuna de promastigotes se aplica cada 6-8 semanas. Con esta terapia, repetida 5-6 veces, se han obtenido resultados satisfactorios en el 50% de los pacientes con leishmaniasis difusa, tornándose la reacción a la leishmanina fuertemente positiva en varios pacientes.⁷ La combinación de pentamidina, allopurinol e interferon gamma ha sido temporalmente beneficiosa.²¹

Tabla 2

Inmunoterapia de la Leishmaniasis difusa (7,8)

6.4 X 10 Promastigotes + BCG, volumen total 0.5 ml.
Aplicar en la región deltoidea 1 dosis cada 6 semanas

PPD <	10 mm	:	0.2 mg	BCG
PPD	10 - 20 mm	:	0.02 mg	BCG
PPD >	20 mm	:	0.01 mg	BCG

CONCLUSIONES

La leishmaniasis difusa corresponde a esos "experimentos de la naturaleza" que permiten entender mejor la relación hospedero-parásito, de la cual debe haber menos de 500 pacientes en el mundo. En América es producida por *L. mexicana*, *L. pifanoi* y *L. amazonensis*, y en África por *L. aethiopica*. En Colombia se han presentado 8 casos y en Venezuela 40. Las lesiones clínicas diseminadas semejan los nódulos y lepromas de la lepra lepromatosa. Representa un reto terapéutico; no entraña una amenaza para la vida del paciente pero sí es grave por su aspecto estético y sus actividades psicoafectivas. La imagen histológica o el frotis directo son característicos, por el granuloma macrofágico con amastigotes excepcionalmente abundantes. La enfermedad es curable en sus fases iniciales, mientras que la recidiva es la regla cuando el paciente presenta lesiones diseminadas y numerosas. La inmunoterapia y quimioterapia combinadas, tratamiento desarrollado en Venezuela y que utiliza promastigotes muertos por calor, BCG y N-Metil-Glucamina, es útil, lo mismo que el interferon gamma.

SUMMARY

This work reviews diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL), an entity of which about five hundred human cases have been recorded worldwide. It is due to a specific cellular immune deficiency of the host against *Leishmania amazonensis*, *L. mexicana*, *L. pifanoi* or *L. aethiopica*, the most common etiologic agents of the disease. In America, DCL

Leishmaniasis Difusa

has been described in 12 countries. Venezuela, where the disease has been most and best studied, has registered 40 patients. In Colombia at least eight cases have been confirmed. Patients present countless numbers of papules, plaques, and nodules located in the coldest areas of the body, such as the face, ears and limbs. The disease begins with a single papule or nodule, which takes from 3 months to 20 years to be followed by satellite or generalized lesions. The Montenegro skin test (MST) is negative. Patients do not produce interleukin-2 neither interferon gamma, and IL-10 and IL-4 are elevated. Therefore, the immune response is of the TH-2 kind, considered inadequate against the parasite. The histopathology of skin biopsies shows a diffuse macrophagic granuloma, with huge amount of phagocytosed amastigotes. The disease can be successfully treated during its beginnings, but, once it disseminates, its management is difficult and cumbersome. In studies carried out in Venezuela, half of the cases has considerably improved or cured with the use of combined immune and chemothe-

rapy, using dead promastigotes, BCG and N-Methyl-Gluconamine. Gamma interferon is another therapeutic approach of the disease. DCL is a rare condition, which helps to understand better the host-parasite relationship in leishmaniasis. Understanding its pathogenesis may help to bring support and a better treatment to those few patients suffering from the disease, which have a seriously deteriorated life quality.

Key words: Leishmaniasis, diffuse leishmaniasis, diffuse cutaneous leishmaniasis, anergic leishmaniasis.

AGRADECIMIENTOS

A los doctores Nelly Ordóñez del laboratorio de Patología por sus comentarios y sugerencias, César de la Hoz, patólogo de Valledupar (Cesar), y a Matilde Llanos y Pedro Miguel Román, de Cúcuta (Norte de Santander), por la información y fotografías de los enfermos aquí presentados.

BIBLIOGRAFIA

- Rodríguez G, Corredor A, Cáceres E, et al. Leishmaniasis difusa. *Biomédica*, 1985; 5: 95-111.
- Convit J, Pinardi ME, Rondon AJ. Diffuse cutaneous leishmaniasis: a disease due to an immunological defect of the host. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1972; 66: 603-610.
- Silva F. Forma rarísima de leishmaniose tegumentar. Leishmaniose dermica nao ulcerada em nodulos o extensas placas infiltradas e hiperpigmentadas. *An Bras Soc Derm Sifil*. 1945; 1:87.
- Prado Barrientos L. Um caso atípico de leishmaniose cutaneo-mucosa (Espundia). *Mem Inst O Cruz*. 1948; 46:415.
- Convit J. Leishmaniasis tegumentaria difusa. Nueva entidad clinicopatológica y parasitaria. *Rev Sanidad Asist Soc*. 1958; 23:1-28.
- Convit J, Castellanos PL, Ulrich M, et al. Immunotherapy of localized, intermediate, and diffuse forms of American cutaneous leishmaniasis. *J Infect Dis* 1989; 160: 104-115.
- Convit J, Ulrich M, De Lima H, et al. Leishmaniasis cutánea americana. En: Lugo R. *Dermatología*. Rondón Lugo, Godoy Reinaldo (eds) Caracas, 1995; cap 53.pp. 573-582.
- Grimaldi G, Tesh R. Leishmaniasis of the New World: current concepts and implications for future research. *Clin Microb Rev* 1993; 6: 230-250.
- Velez I, Agudelo S, Robledo S, et al. Diffuse cutaneous leishmaniasis with mucosal involvement in Colombia, caused by an enzymatic variant of *Leishmania panamensis*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1994; 88:199.
- Bryceson AD. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. III. Immunological studies. IV Pathogenesis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1970; 64: 380-387.
- Romagnani S. TH1 and TH2 subsets of CD4+ T lymphocytes. *Scient Am* 1994; May/June:68-77.
- Cáceres-Dittmar G, Tapia FJ, Sanchez M, et al. Determination of the cytokine profile in American

Leishmaniasis Difusa

- leishmaniasis using the polymerase chain reaction. *Clin Exp Immunol* 1993; 135:4144-4148.
13. Castés M, Tapia FI. Inmunopatología de la leishmaniasis tegumentaria americana. *Acta Cientif Venez* 1998; 49:42-56.
 14. Bomfim G, Nascimento C, Costa J, et al. Variation of cytokine patterns related to therapeutic response in diffuse cutaneous leishmaniasis. *Exp Parasitol* 1996; 84: 188-194.
 15. Bogaert-Diaz H, Rojas RF, de León A, et al. Leishmaniasis tegumentaria americana: reporte de los primeros tres casos. *Rev Dominicana Dermatol.* 1975; 9:19-33.
 16. Halpert E, Rodríguez G, Hernández CA. Leishmaniasis in children. En: Harper J. (eds), *Textbook of Pediatric Dermatology*, Blackwell Scientific Publication, London, 2000. Chap 7. p: 514-526 (en prensa).
 17. Elhassan AM, Hashim FA, Abdullah M, et al. Distinguishing post-kala-azar dermal leishmaniasis from leprosy: experience in the Sudan. *Lepr Rev* 1993; 64:53-90.
 18. Bonfante-Garrido R, Barroeta S, Mejía M, et al. Disseminated American cutaneous leishmaniasis. *Int J Dermatol* 1996; 35: 561-565.
 19. Carvalho EM, Barral A, Costa JML, et al. Clinical and immunopathological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. *Acta Tropica* 1994; 56:315-325.
 20. Badaró R, Johnson WD. The role interferon- in the treatment of visceral and diffuse cutaneous leishmaniasis. *J Infect Dis* 1993; 167: S13-17.
 21. Becker I, Volkow P, Velasco-Castrejon O, et al. The efficacy of pentamidine combined with allopurinol and immunotherapy for the treatment of patients with diffuse cutaneous leishmaniasis. *Parasitol Res* 1999; 85:165-170.