

PATOGENESIS DE LAS LEISHMANIASIS

G. RODRIGUEZ

Por lo menos 15 especies de *Leishmania* producen enfermedad humana en amplias áreas del mundo (Tabla 1). La mayoría de estas leishmaniasis son zoonosis que el hombre adquiere cuando penetra al habitat rural o selvático de los reservorios y vectores de la enfermedad. El tipo de lesión o de enfermedad resultante depende de muchos factores, como la especie y antigenicidad del parásito, la cantidad del inóculo, el sitio y número de picaduras infectantes, la edad y la respuesta inmune del huésped.

El concepto de especies distintas de *Leishmania* que producen lesiones cutáneas, mucocutáneas o viscerales exclusivamente, ha sido revaluado gracias a la introducción de técnicas de biología molecular en el estudio de las leishmaniasis; isoenzimas, anticuerpos monoclonales, hibridación del ADN del kinetoplasto y esquizodemas resultantes del análisis del mismo ADN sometido a digestión con endonucleasas de restricción (1).

La mayoría de las leishmaniasis cutáneas de Francia, España, Italia y Grecia, así como muchas de Argelia y Túnez son producidas por *L. infantum* (1). El parásito no invade las visceras y las lesiones cutáneas curan espontáneamente en dos a tres años (1). La *L. tropica* se ha aislado en casos de leishmaniasis visceral de Israel y de la India (2). En el Brasil se ha demostrado que la *L. mexicana amazonensis* puede producir leishmaniasis visceral en el hombre (3).

En el ratón, pero no en el hombre, se ha demostrado un factor genético de resistencia a la enfer-

medad leishmaniásica (4), localizado en el cromosoma 1. En el hombre se ha observado susceptibilidad racial (5).

Cuarenta indígenas amerindios bolivianos podrían tolerar por años la enfermedad mucosa, que

Tabla 1. *Especies de Leishmania.*

Especie	Enfermedad	Distribución
1. LEISHMANIA braziliensis braziliensis	L. cutánea L. mucocutánea	América Central y del Sur
2. LEISHMANIA braziliensis panamensis	L. cutánea L. mucocutánea	América Central y del Sur
3. LEISHMANIA braziliensis cuyanensis	L. cutánea L. mucocutánea	América del Sur
4. LEISHMANIA peruviana	L. cutánea	América Central y del Sur
5. LEISHMANIA mexicana mexicana	L. cutánea	América Central y del Norte
6. LEISHMANIA mexicana amazonensis	L. cutánea y difusa L. mucocutánea L. visceral	América del Sur
7. LEISHMANIA mexicana venezuelensis	L. cutánea	América del Sur
8. LEISHMANIA sp.	L. difusa	Rep. Dominicana
9. LEISHMANIA mexicana pifanoi	L. difusa	Venezuela
10. LEISHMANIA donovani donovani	L. visceral L. cutánea post Kala-azar L. mucosa (L. archibaldi)	Asia, Africa
11. LEISHMANIA donovani infantum	L. visceral L. cutánea post Kala-azar L. cutánea	Europa, Africa del Norte
12. LEISHMANIA donovani chagasi	L. visceral	América
13. LEISHMANIA tropica	L. cutánea L. visceral	Asia
14. LEISHMANIA major	L. cutánea L. visceral	Asia
15. LEISHMANIA aethiopia	L. cutánea L. difusa	Africa: Etiopía

Dr. Gerzain Rodríguez Toro: Jefe del Grupo de Patología del Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Profesor Asociado de Cátedra de los Departamentos de Patología y Morfología de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá.

Este trabajo se realizó con los auspicios del Instituto Nacional de Salud de Colombia y del Grant AI-2018 del National Institute of Health, U.S.A.

Solicitud de separatas al Dr. Rodríguez.

no era muy destructiva; en 10 de 12 negros de la misma zona, las lesiones mucosas fueron particularmente mutilantes y destructivas, en menor tiempo (5).

El mosquito al picar inocula promastigotes, los cuales deben ser fagocitados por los macrófagos y transformarse en ellos en amastigotes, para que se produzca la enfermedad. El macrófago es la célula blanca de la infección leishmaniásica. Los promastigotes y amastigotes de algunas especies de *Leishmania* son inactivados por el complemento, que se activa por la vía alterna al ponerse en contacto con el parásito, con la resultante lisis del microorganismo (6, 7). Los organismos no Usados pueden ser fagocitados más fácilmente, hecho que es un arma de doble filo porque se propicia su incorporación al macrófago en el cual sobreviven si se transforman en amastigotes. La *L. donovani* es menos sensible al complemento, lo cual favorecería su diseminación a los órganos internos (7). La temperatura es otro factor importante en el desarrollo de la enfermedad. Las cepas de *L. donovani*, en cultivo, "toleran" mejor temperaturas mayores que las cepas de *L. tropica* (8). Las lesiones de zonas más frías como la nariz y las orejas tienden a ser más crónicas. La mayor susceptibilidad al calor de especies productoras de leishmaniasis difusa, se ha utilizado como medida terapéutica (9,10).

El delicado equilibrio entre la destrucción de promastigotes en el sitio de la picadura, por mecanismos humorales o por fagocitosis y la supervivencia de los que logren transformarse en amastigotes dentro de los macrófagos, determina el desarrollo o no de la enfermedad.

El proceso de fagocitosis se lleva a cabo a través de pasos que son adhesión, ingestión y lisis (4, 11-13). Los promastigotes son fagocitados por los macrófagos, no penetran en ellos activamente. Debe existir un acoplamiento preciso entre las glicoproteínas de la superficie del promastigote y receptores en la membrana celular del macrófago para que el proceso de fagocitosis sea óptimo (14, 15). En la membrana del macrófago, su receptor para el complemento se acopla con el componente iC_3b derivado de aquel y que cubre la superficie del parásito (14).

Otros grupos químicos de las glicoproteínas parasitarias pueden estar involucrados en esta recepción (14, 15), cuyos resultados son importantes por cuanto influyen en la respuesta inmune futura y en la activación de la maquinaria enzimática respiratoria y lítica del macrófago.

Una vez fagocitados los promastigotes, se transportan al citoplasma en un fagosoma al cual se unen los lisosomas que evacúan en él sus enzimas hidrolíticas como la fagocitina y la mieloperoxidasa (4, 11-13). El proceso se acompaña de un metabolismo oxidativo aumentado, con mayor consumo de oxígeno, necesario para la producción de metabolitos tóxicos para el organismo ingerido, tales como peróxido de hidrógeno (H_2O_2), anión superóxido (O_2^-) y radicales hidróxilo (OH). El pH del fagolisosoma es de 4,5 a 6 (12, 13). A pesar de estas condiciones adversas dentro del macrófago, los promastigotes se transforman en amastigotes, formas con mayor resistencia a este ambiente fagolisosómico hidrolítico (4).

¿Cómo es posible que los amastigotes resistan la acción lítica del macrófago? A través de diversos estudios sobre la relación entre los macrófagos y protozoarios que los parasitan, se han podido demostrar varios mecanismos de evasión de la función digestiva del macrófago, algunos de ellos utilizados también por bacterias, rickettsias y virus (12, 13). Tales mecanismos son:

1. Supresión de la fusión de las membranas del fagosoma y el lisosoma: se lleva a cabo mediante sustancias que secretan los microorganismos. Ejemplo: *Toxoplasma gondii* y *M. tuberculosis*.

2. Escape del fagolisosoma: de esta manera abandonan el medio ácido rico en enzimas hidrolíticas y pasan al citoplasma en donde las condiciones microambientales son neutras o discretamente alcalinas y no existen sustancias tóxicas para el germen. Ejemplo: *Trypanosoma cruzi*, *M. leprae*.

3. Fusión del fagosoma y lisosoma, sin lisis del microorganismo: las leishmanias son el típico ejemplo de este mecanismo. La supervivencia en el macrófago se ha atribuido a una cubierta protectora del germen o a la presencia de enzimas como superóxido-dismutasa, catalasa (4) y fosfatasa ácida (16), enzima ésta que impide que se

produzcan los metabolitos tóxicos que destruirían el parásito (17, 18). Un efecto protector de la acción microbicida del macrófago puede también atribuirse a la proteasa que cubre los promastigotes (19).

La lenta multiplicación de los amastigotes en los fagolisosomas conduce a la ruptura de algunos macrófagos con liberación de amastigotes que son fagocitados por otros macrófagos, reclutándose así más células para amplificar la infección. Desde luego algunos parásitos son destruidos por los macrófagos (20). La información que el macrófago proporciona a los linfocitos origina una reacción inflamatoria muy aparente en la que las células predominantes son macrófagos, linfocitos y plasmocitos. Este proceso no sólo es local sino que se presenta en el ganglio linfático regional, donde puede haber una adenopatía voluminosa (21).

La activación del macrófago por linfoquinas debe capacitarlo para destruir todos los microorganismos, controlándose así la enfermedad. Este proceso de "aprendizaje" y de modulación de la respuesta inmune en leishmaniasis (4) es lento pero termina por lograrse, obteniéndose la curación espontánea de la mayoría de las leishmaniasis cutáneas. La leishmaniasis visceral, la leishmaniasis mucosa y las formas cutáneas difusas no alcanzan este grado de eficiencia inmunológica y no curan espontáneamente (20).

Algunas cepas y especies de *Leishmania* resisten la acción digestiva del macrófago, a pesar de haber sido estimulado por las linfoquinas apropiadas (22). Esta observación explica la cronicidad de la afección y la incurabilidad espontánea de algunas formas, pese a la respuesta inflamatoria y de hipersensibilidad aparentes.

Hipersensibilidad e inmunidad no son conceptos análogos. Probablemente dependen de grupos celulares diferentes y mientras la inmunidad protege y es útil, la hipersensibilidad es destructiva y poco benéfica para el huésped (23).

La necrosis individual o focal de macrófagos parasitados es otro mecanismo defensivo del huésped para eliminar la infección (24-26). Se liberan así los amastigotes al espacio intercelular donde pueden ser cubiertos e inactivados por anticuer-

pos específicos. Estos complejos antígeno-anticuerpo bloquearían los receptores Fc del macrófago e impedirían la fagocitosis de los amastigotes por otros macrófagos (4, 27), impidiéndose así la perpetuación de la infección. En el estudio de biopsias de leishmaniasis es usual ver estos focos de necrosis que toman un aspecto eosinófilo, fibrinoide, que si es muy amplio semeja la necrosis de la tuberculosis. En los focos pequeños de necrosis de grupos de macrófagos se aprecia leucocitoclasia y acúmulos de polinucleares. La necrosis de macrófagos subepidérmicos es tal vez la responsable de los cambios hiperplásicos del epitelio (24, 26). A veces pueden verse grandes grupos de macrófagos desintegrándose que se eliminan transpidérmicamente. La necrosis de los macrófagos puede ser también responsable de los cambios de vasculitis, del notorio daño del tejido conjuntivo y de los granulomas no organizados (24). La vasculitis de la leishmaniasis puede también tener origen en complejos Ag - Ac (28).

En la histopatología de la leishmaniasis no es común observar el granuloma organizado, rico en células gigantes de tipo Langhans, en células epiteloides y linfocitos, que se considera como la representación histológica de la hipersensibilidad retardada (24).

No obstante, la necrosis fibrinoide, el daño endotelial y vascular y la frecuente presencia de mastocitos sugieren que la hipersensibilidad juega un papel importante en la histogénesis de la lesión leishmaniásica.

La relación leishmania-macrófago puede presentar amplias modalidades que determinan tipos y formas clínicas de enfermedad, por lo cual se ha sugerido que la leishmaniasis presenta un espectro, análogo al de la lepra:

1. Cuando los macrófagos son permisivos, no ofrecen ningún obstáculo a la multiplicación del parásito; no hay estimulación mutua macrófago-linfocito, útil para el huésped. Los parásitos son muy abundantes en las lesiones y la reacción de la leishmanina es negativa. Si los macrófagos afectados son los viscerales se produce la leishmaniasis visceral; si son los cutáneos, la leishmaniasis cutánea difusa.

2. En las formas lupoides, los parásitos son

muy escasos o no se pueden demostrar, el mecanismo de la hipersensibilidad es exagerado y la imagen es muy rica en linfocitos, células epitelioides y de Langhans. La leishmanina es fuertemente positiva, llegando incluso a la necrosis.

3. En las formas mucosas nasofaríngeas y orales la cantidad de parásitos es escasa, la necrosis de macrófagos es importante y los infiltrados plasmocitarios son notorios. Existe hipersensibilidad pero no se logra un estado inmunológico equilibrado que termine en curación espontánea. Predomina la reacción inflamatoria destructiva sobre la reparativa y autorresolutiva.

4. En las formas cutáneas la digestión intracelular de los amastigotes, la necrosis de los macrófagos y los mecanismos humorales terminan por crear un estado de inmunidad que en varios meses lleva a la curación espontánea, dejando inmunidad definitiva específica.

5. En algunas infecciones sin enfermedad, el parásito permanece en equilibrio con las defensas del huésped. Ante condiciones diversas de inmunosupresión, se puede manifestar como clásica infección oportunista (29). Un mecanismo semejante debe operar en la reactivación del parásito que días, meses o muchos años después de curada la lesión cutánea origina las lesiones mucosas (20).

6. La relación ideal para el huésped es aquella en la que los promastigotes y quizás algunos pocos amastigotes son destruidos en la puerta de entrada. Se produce infección pero no enfermedad. El huésped puede quedar con inmunidad definitiva. Este tipo de relación explica los índices de leishmania positiva, sin cicatrices, en zonas endémicas.

ABSTRACT

At least 15 species of *Leishmania* produce human disease in different geographic areas of the world. The type of lesion or disease depends upon many factors such as species and antigenicity of the infecting parasite, size of the inoculum, and age and immune response of the host.

Once the inoculation has taken place, the incoming form of the parasite enters the host macrophages where it transforms in order to cause

disease. The macrophage is the target cell of leishmaniasis infection. The equilibrium between destruction of the incoming form of the parasite at the site of inoculation and survival of those that are able to transform inside the macrophages determines the development or not of the disease.

The lymphokine-activated macrophage should be able to destroy all microorganisms. This process is slow in Leishmaniasis, but it is finally accomplished in most cutaneous infections. On the other hand, in visceral Leishmaniasis, mucous Leishmaniasis and in diffuse forms of cutaneous Leishmaniasis this degree of immunologic efficiency is not reached and do not cure spontaneously.

Some species of leishmania resist the digestive action of macrophages despite appropriate lymphokine stimulation. This finding explains the chronicity of the infection with apparently normal inflammatory and hypersensitivity response.

Hypersensitivity and immunity are not identical. They probably depend of different cell groups, and while immunity protects and is useful, hypersensitivity is destructive and deleterious to the host.

REFERENCIAS

- MARTINKELLE C.J. Recent Advances in Leishmaniasis. *Ann Saudi Med* 1987; 7: 93.
- SCHNUR LF, et al. The Biochemical and Serological Taxonomy Visceralizing Leishmania. *Ann Trop Med Parasit* 1981; 75: 131.
- BARRAL A, et al. Isolation of *Leishmania Mexicana amazonensis* from the bone marrow in a case of American Visceral Leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 1986; 35:732.
- PEARSON RD, et al. The Immunology of Leishmaniasis. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 907-1027.
- WALTON BC, VALVERDE L. Racial Differences in Espundia. *Ann Trop Med Parasitol* 1979; 73: 23-29.
- NOSSER DM, EDELSON TJ. Activation of the Alternative complement Pathway by Leishmania Promastigotes: Parasitelysis and Attachment to macrophages. *J Immunol* 1984; 132:1501-1505.
- HOOVER DL, et al. Killing of *Leishmania trópica* Amastigotes by Factors en Normal Human Saum. *J Immunol* 1984; 132:983-987.
- BERMAN JA, NEVA A F. Effect of Temperature of Multiplication of *Leishmania Amastigotes* Within Human Monocyte-Derive Macrophages in Vitro. *Am J Trop Md Hyg* 1981; 30:318-321.
- RODRIGUEZ G, et al Leishmaniasis Difusa. *Biomédica* 1985; 5: 95.
- NEVA FA, et al. Observations on local heat treatment for cutaneous leishmaniasis. *Am J. Trop Med Hyg* 1984; 33; 800.
- ALEXANDER J, VICKERMAN K. Fusion of host cell secondary

- Lysosomes with the Parasitophorous vacuoles of *Leishmania Mexicana* Infected macrophages. *J Protozool* 1975; 22: 502-508.
12. ELSBACH P. Degradation of microorganisms by phagocytic cells. *Rev Infect Dis* 1980; 2:106-128.
 13. RYTER A, CHASTELLER G. Phagocyte-Pathogenic microbe interactions. *Internat Rev Cytol* 1983; 85: 287-319.
 14. BLACKWELL JM. Role of Macrophage complement and lectin-like Receptors in Binding *Leishmania* Parasited to Host Macrophages. *Immunol Lett* 1985; 11: 227-232.
 15. RUSSEL DG, WILHELM H. The involvement of the major surface Glycoprotein (9P63) of *Leishmania* Promastigotes in Attachment to Macrophages. *J Immunol* 1986; 136: 2613-2620.
 16. COMLIEB M, DWYER DM. Protozoan Parasites of Humans. Surface Membrane with Externally Disposed Acid Phosphatase. *Science* 1981; 212(4497): 939-941.
 17. REMALEY AT, et al. Leishmanial Phosphatase Blocks Neutrophil O₂ Production. *J Biol Chem* 1984; 259: 11173-11175.
 18. REMALEY AT, et al. *Leishmania* *Donovani*: Surface Membrane Acid Phosphatase Blocks Neutrophil Oxidative Metabolite Production. *Exp Parasitol* 1985; 60: 331-341.
 19. ETGES R, BOUVIER J, BORDIER C. The Major Surface Protein of *Leishmania* Promastigotes is a Protease. *J Biol Chem* 1986; 261:9098-9101.
 20. RODRIGUEZ G. Leishmaniasis. *Biomédica* 1983; 3:77.
 21. RODRIGUEZ G. Adenopatía Leishmaniásica. *Biomédica* 1986; 6: 14-20.
 22. SCOTT P, et al. Resistance to Macrophage-Mediated Killing as a Factor Influencing the Pathogenesis of Chronic Cutaneous Leishmaniasis. *J Immunol* 1983; 131:966-971.
 23. YOUMANS GP. Tuberculosis. Relationship Between Delayed Hypersensitivity and Immunity in Tuberculosis. W.B. Saunders Co. 1979. Chap. 13, pp. 302
 24. RIDLEY DS, RIDLEY MJ. The Evolution of the Lesion in Cutaneous Leishmaniasis. *J Pathol* 1983; 141: 83-96.
 25. RIDLEY MJ, RIDLEY DS. Monocyte Recruitment, Antigen Degradation and Localization in Cutaneous Leishmaniasis. *Br J Exp Pathol* 1986; 67(2): 209-218.
 26. RIDLEY MJ, WELLS CW. Macrophage - Parasite Interaction in the Lesions of Cutaneous Leishmaniasis. An Ultrastructural Study. *Am J Pathol* 1986; 123: 79-85.
 27. CHANG KP. Antibody-Mediated Inhibition of Phagocytosis in *Leishmania donovani*. Human Phagocyte Interactions in Vitro. *Am-J Trop MedHyg* 1981; 30: 334-339.
 28. VERESS B, HASSAN AM. Vascular Changes in Human Leishmaniasis: A Light Microscope and Immunohistological Study. *Ann Trop Med Parasitol* 1986; 80: 183-188.
 29. BADARO R, CARVALHO EM, ROCHA H, QUEIROZ AE, JONES TC. *Leishmania donovani*: An Opportunistic Microbe Associated with Progressive Disease in three Immunocompromised Patients. *Lancet* 1986; 1:647-649