

Leishmaniasis y sistema linfático

Gerzaín Rodríguez · Bogotá

Objetivo: discutir los conceptos sobre el compromiso del sistema linfático en las diferentes formas clínicas de leishmaniasis, definiendo su naturaleza y significado.

Material y métodos: se utilizaron como fuentes artículos de revistas nacionales e internacionales, según la consulta a Medline, con comentarios e ilustraciones de nuestra experiencia.

Resultados: el compromiso de los vasos linfáticos de la piel, propio de la leishmaniasis cutánea, origina la leishmaniasis linfangítica, ulcerada o no, cuya clínica se asemeja a la esporotricosis linfangítica, la nocardiosis y algunas infecciones por micobacterias atípicas que se propagan a lo largo de estos vasos, formando nódulos escalonados. La adenopatía regional, en el área de drenaje de la úlcera leishmaniásica, ocurre entre 10 y 80% de los casos, puede ser posterior a la úlcera, persistir después de curada ésta o precederla. La adenopatía puede ser la primera y única manifestación de la leishmaniasis. Se correlaciona con prueba de leishmanina más extensa y con títulos de anticuerpos más altos. Histológicamente muestra granulomas epitelioides o macrófagos con abundancia variable de amastigotes. El hallazgo de éstos no permite concluir si se trata de leishmaniasis cutánea o visceral, lo cual se establece por correlación clínico-patológica y epidemiológica o por otros métodos de laboratorio como el cultivo o la biología molecular. Las poliadenopatías y la hepatoesplenomegalia son la forma usual de presentarse la leishmaniasis visceral, que cursa con leucopenia secundaria a depresión medular y de los órganos linfoides, los diagnósticos diferenciales de la adenopatía leishmaniásica son múltiples: los principales son histoplasmosis, tuberculosis y toxoplasmosis.

Conclusión: el compromiso linfático de la leishmaniasis tiene importancia como reto diagnóstico, como factor pronóstico y como índice de la naturaleza sistémica de todas las leishmaniasis (*Acta Med Colomb* 2000;25:199-203).

Palabras clave: *leishmaniasis cutánea, leishmaniasis visceral, adenopatía leishmaniásica.*

Introducción

Las leishmaniasis son diferentes enfermedades producidas por varias especies de protozoarios que parasitan los macrófagos, caracterizadas por úlceras cutáneas (leishmaniasis cutánea), nódulos y pápulas cutáneas diseminadas (leishmaniasis difusa), lesiones destructivas de la mucosa oronasal (leishmaniasis mucosa) y compromiso visceral del sistema de macrófagos: hígado, bazo, médula ósea, ganglios (leishmaniasis visceral).

El sistema linfático se afecta en las diferentes leishmaniasis por mecanismos locales y generalizados, indicativos en última instancia del carácter sistémico de todas ellas. Se originan dos signos clínicos, linfangitis y adenopatía, cuya naturaleza, significado y diagnósticos diferenciales analizamos en esta revisión.

Material y métodos

Realizamos una búsqueda en la base de datos Medline centrados en el tema de adenopatía en leishmaniasis y de

leishmaniasis linfangítica, escogiéndose para revisión directa aquellos artículos en los cuales se demostraron los amastigotes en el ganglio linfático. También se revisaron algunos trabajos nacionales sobre enfermedades con propagación linfangítica y leishmaniasis visceral que hacen referencia al compromiso linfático directo en esta entidad. Se ilustra el trabajo con diapositivas seleccionadas de la experiencia en nuestro laboratorio (Figuras 1 a 5).

Resultados y comentarios

Linfangitis leishmaniásica

Se caracteriza por nódulos profundos, palpables, escalonados a lo largo del trayecto de los vasos linfáticos, ulcerados o no, que constituyen la "leishmaniasis esporotricóide" (1). Representan la propagación de la enfermedad desde el

Dr. Gerzaín Rodríguez Toro: Jefe Laboratorio de Patología, Instituto Nacional de Salud, Profesor Titular de Patología y Maestro Universitario, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá.

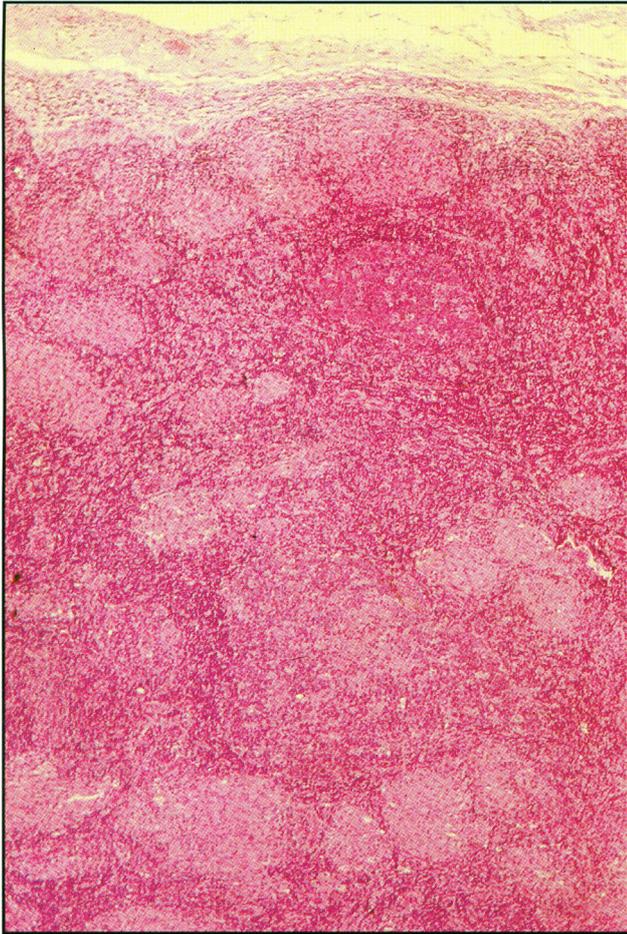


Figura 1. Leishmaniasis cutánea. Adenopatía leishmaniásica inguinal. Imagen panorámica que ilustra el reemplazo del ganglio linfático por extensos granulomas epitelioides, corticales y paracorticales. HE 4X.

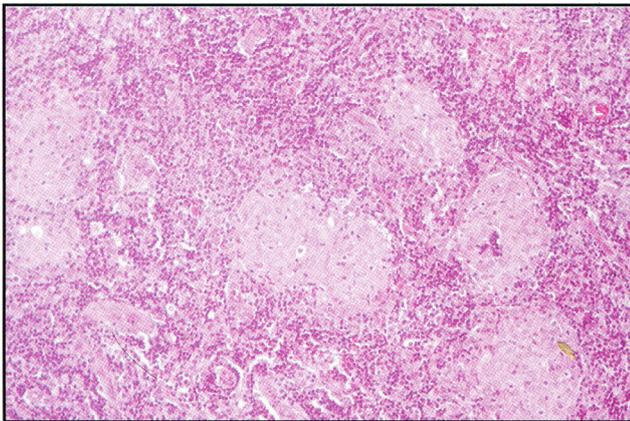


Figura 2. A mayor aumento se ven granulomas epitelioides pequeños con abundantes plasmocitos. Los amastigotes se demostraron por inmunohistoquímica (IHQ) y microscopía electrónica (1). HE 16 X.

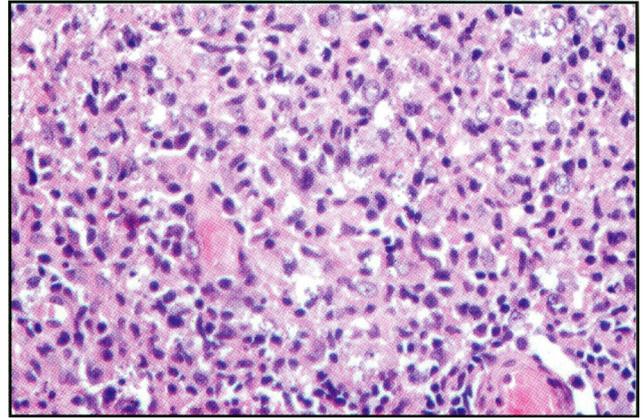


Figura 3. Ganglio linfático cervical de un paciente con leishmaniasis cutánea del labio superior. Granuloma macrófagico con abundantes amastigotes. Es necesario demostrar por coloraciones especiales o por histoquímica que estos organismos intracelulares no son histoplasmas. HE 40 X.

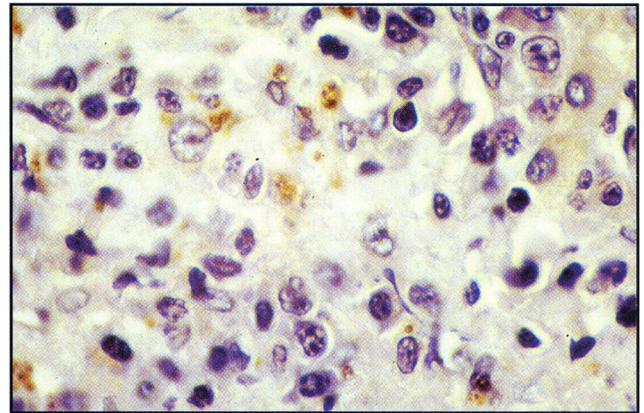


Figura 4. La IHQ con anticuerpo policlonal demuestra que los organismos son amastigotes de *Leishmania* sp. que aparecen teñidos de color marrón. Avidina - biotina - peroxidasa. 100X.

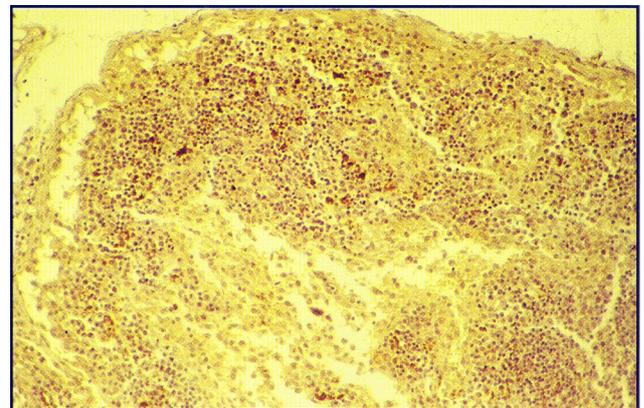


Figura 5. Ganglio linfático de niño con leishmaniasis visceral. Muestra poco desarrollo de los nódulos linfoides. Las estructuras de color marrón son conglomerados de amastigotes. Avidina-biotina-peroxidasa. 16X.

sitio inicial de inoculación, siguiendo el trayecto de los vasos linfáticos (2). Los macrófagos con amastigotes desencadenan un proceso inflamatorio nodular y difuso, pro-

fundo, dermohipodérmico en cada nódulo. Las biopsias de estos nódulos no ulcerados constituyen un reto diagnóstico, pues no sólo falta la úlcera sino la hiperplasia epidérmica y

la presencia de macrófagos vacuolados con amastigotes en las papilas dérmicas, cambios tan característicos en las úlceras leishmaniásicas cutáneas. Además, los amastigotes son poco frecuentes en los infiltrados de estas lesiones. El patrón difuso con abundantes plasmocitos y granulomas de macrófagos, mal definido, sugiere el diagnóstico.

Otras enfermedades cutáneas con propagación linfagítica son la esporotricosis (1), la lobomycosis (3), las producidas por micobacterias atípicas (4), la nocardiosis (1) y el melanoma. Las entidades inflamatorias mencionadas producen granulomas mixtos, supurados, en los cuales se puede demostrar el germen causal (1-4). La leishmaniasis linfagítica tiende a estar acompañada de adenopatía leishmaniásica, mientras que ésta no se presenta en la esporotricosis linfagítica.

Adenopatía leishmaniásica

Corresponde a la llegada de antígenos leishmaniásicos o de amastigotes al ganglio, con la subsiguiente respuesta inflamatoria local. Es la culminación lógica de la linfangitis leishmaniásica, pues los ganglios linfáticos "reflejan las alteraciones del área que a ellos drena". Pero puede ocurrir la adenopatía leishmaniásica sin linfangitis, lo cual es la situación más frecuente, y mientras que la adenopatía leishmaniásica ocurre en cualquier forma clínica de la entidad, la linfangitis es propia de las leishmaniasis cutáneas.

El drenaje linfático intacto en las lesiones de la piel es necesario para que se establezca una respuesta adecuada de inmunidad celular (5). Cuando se extirpa el ganglio linfático regional antes de la inoculación experimental de *Leishmania amazonensis* en el ratón, los animales desarrollan enfermedad grave, difusa metastásica y mortal (6). A la alteración de la presentación antigénica en el ganglio linfático se atribuye en parte la forma de leishmaniasis difusa en el humano (6).

En la leishmaniasis visceral se pueden palpar múltiples poliadenopatías móviles, pequeñas, alrededor de un cm de diámetro, no confluentes, indoloras, en las regiones inguinales y en el cuello, principalmente, en poco más de la mitad de los casos (7). En la autopsia se demuestran además adenopatías mesentéricas y mediastinales. En la China, Malta, Argelia, Chipre e Irán se ha descrito una adenopatía localizada, única, de uno a dos cm de diámetro, con presencia de granulomas y amastigotes en el ganglio, que puede permanecer por años inmodificada o resolverse espontáneamente. Se considera como un tipo benigno y localizado de la leishmaniasis visceral, pues ésta es la única forma de leishmaniasis que ocurre en algunos de estos sitios (8-9).

La hepatomegalia y esplenomegalia son también características clínicas de la leishmaniasis visceral, a las cuales se une, en el laboratorio, la anemia y la leucopenia, resultantes de la depleción medular y linfoide por el parasitismo de los macrófagos en estos órganos.

En la leishmaniasis cutánea se afectan los ganglios regionales, que drenan el área de la úlcera (10), aunque en un

caso se demostró adenopatía con amastigotes en un ganglio epitroclear contralateral (11) y en otros ha habido adenopatías bilaterales, principalmente inguinales (10). La adenopatía llega a ser muy importante, voluminosa, mayor de dos centímetros de diámetro, con rangos entre tres, seis y 10.5 cm (12), rara vez confluyente, y puede preocupar más al paciente que la misma úlcera cutánea (2,13), la cual puede ser muy evidente, o discreta, pequeña, semejante a una picadura de insecto, que pasa inadvertida para el paciente y el médico.

Los ganglios más afectados son los epitrocleares, los inguinales, los axilares y cervicales (10-13). En Arabia se observó adenopatía satélite en 10% de los casos de leishmaniasis cutánea (14) y en el Brasil se demostró la adenopatía en 77% de centenares de enfermos (12). Todos estos pacientes con adenopatía presentaron reacciones de leishmanina más extensas y títulos de anticuerpos antileishmania más altos que los controles sin adenopatía (10, 12).

La adenopatía puede ser simultánea con la úlcera cutánea, precederla hasta por dos meses (12), o persistir después de curada la úlcera, inclusive con amastigotes demostrables (15) y puede ser la primera o la única manifestación de la leishmaniasis (16). El cultivo de *L. braziliensis* fue más fácil de obtener en aspirados del ganglio que de las úlceras cutáneas (10, 12).

De particular interés son las observaciones hechas en diez pacientes en Brasil, en los cuales la adenopatía precedió hasta en dos semanas la aparición de la úlcera cutánea, o fue el único signo de la enfermedad. Se cultivó *L. braziliensis* de los ganglios afectados y la adenopatía desapareció sin tratamiento en tres casos y fue seguida de la úlcera cutánea en siete pacientes (16).

Entre los soldados que se internan en algunas áreas selváticas en la guerra civil colombiana actual, varios regresan con adenopatías voluminosas, indoloras, no confluentes, inguinales, axilares o del cuello, hasta de dos centímetros de diámetro, en cuyas biopsias hemos visto linfadenitis rica en plasmocitos, sin granulomas y con hiperplasia de los centros germinales. Se sospecha un origen leishmaniásico, que no se ha intentado demostrar por cultivo, inoculación al hámster o por técnicas de biología molecular.

En las leishmaniasis que afectan la cara de los centenares de soldados con leishmaniasis cutánea atendidos en el Hospital Militar Central de Bogotá, se han visto adenopatías submentonianas, submaxilares y de la nuca, en cerca de 80% de los casos, pero no se han estudiado para demostrar que sean debidas a la presencia del parásito. Por otra parte, la mayoría de los soldados con leishmaniasis de los miembros inferiores tienen adenopatías inguinales bilaterales a las cuales no se les ha prestado mayor atención por ser esta afección muy común entre la tropa, atribuida a la marcada frecuencia de tiña pedis escoriada e impetiginizada (doctor Hernán Mejía, comunicación personal).

La adenopatía puede estudiarse microscópicamente, por aspiración con aguja fina o por biopsia escisional. Se observaron varios patrones inflamatorios, que reflejan el tipo de respuesta inmune (2,13) (Figuras 1 a 5). En la leishmaniasis visceral hay numerosos macrófagos que forman granulomas mal definidos, situados en la corteza y que contienen números variables de amastigotes, en mayor cantidad mientras más terminal o más anérgica sea la enfermedad. Los nódulos linfoides son poco aparentes (Figura 5).

En las adenopatías satélites de úlceras leishmaniásicas cutáneas se observan patrones granulomatosos diversos, desde epitelioides, que reemplazan la mayor parte del área cortical y paracortical, con pocos amastigotes, muy difíciles de demostrar a la hematoxilina eosina (HE), pero demostrables con la inmunohistoquímica (2) (Figuras 1,2,4), hasta granulomas macrofágicos, con histiocitos vacuolados que contienen abundantes amastigotes (Figura 3). Las células gigantes multinucleadas de Langhans o de cuerpo extraño son raras en estos granulomas ganglionares, de tal manera que su abundancia debe sugerir otro diagnóstico. La necrosis fibrinoide, caseosa, semejante a la tuberculosis, o abscedada y estelar, que sugiere enfermedad por arañazo de gato, se ha descrito en estos ganglios (11, 15, 16).

Ante una adenopatía leishmaniásica, no es posible por la sola histopatología sugerir si el parásito es productor de leishmaniasis cutánea, mucocutánea o visceral, aunque la abundancia de amastigotes sugiere más esta última posibilidad. Debe tipificarse el parásito mediante el cultivo, la inoculación al hámster, o por las técnicas isoenzimáticas y de biología molecular como la PCR. La correlación clinicopatológica y epidemiológica también puede ser concluyente, cuando no se disponga de estas técnicas.

Los diagnósticos diferenciales histopatológicos de la adenopatía leishmaniásica incluyen: la histoplasmosis, la tuberculosis, la escrofuloderma, las adenopatías por BCG, la toxoplasmosis, la enfermedad por arañazo de gato, el granuloma eosinófilo, la sarcoidosis y los linfomas.

La histoplasmosis diseminada con afección ganglionar es el diagnóstico diferencial esencial de la adenopatía leishmaniásica puesto que la identificación precisa del agente etiológico tiene importancia vital para el paciente, lo cual se extiende a casos semejantes en biopsias de piel, médula ósea, bazo e hígado (17). Con la HE, la adenopatía por histoplasma puede mostrar necrosis amplia y granulomas macrofágicos dentro de los cuales el histoplasma es muy abundante, fagocitado en macrófagos, de forma redondeada u oval y rodeado de un halo claro, muy bien definido en algunos organismos; la gemación no es evidente con esta coloración; tampoco se demuestra un cinetoplasto, tan evidente en los amastigotes, los cuales tienden a estar adosados a la vacuola parasitófora del macrófago; la coloración de PAS tiñe bien el citoplasma del hongo pero no la *Leishmania*; la coloración de Grocott tiñe de negro el hongo en su totalidad y permite ver su gemación. Si hay duda en la diferenciación entre leishmaniasis e histoplasmosis

cuando se examina cualquier biopsia, el patólogo debe consignar este hecho; la epidemiología, la correlación clinicopatológica, los cultivos y otras técnicas aclaran el diagnóstico.

La necesidad de hacer este diagnóstico diferencial exacto se ha tornado más importante en los últimos años, por la mayor ocurrencia de inmunosupresión, que propicia un aumento de las lesiones cutáneas y generalizadas de histoplasmosis, entidad ocasional entre nosotros antes del SIDA (17).

La toxoplasmosis afecta los ganglios cervicales y suboccipitales, que al microscopio muestran hiperplasia notoria, área paracortical muy desarrollada y diminutos granulomas de células epitelioides, paracorticales y dentro de los centros germinales (18). Los parásitos se observan excepcionalmente, como trofozoitos individuales dentro de los macrófagos o como quistes voluminosos de 20 a 200 micras que contienen abundantes taquizoitos en su interior (19). Los estudios de inmunofluorescencia con títulos de anticuerpos antitoxoplasma son los más indicados para demostrar la etiología toxoplásmica de la adenopatía.

Conclusiones

Las diferentes formas clínicas de leishmaniasis afectan los ganglios linfáticos, como componentes que son del sistema de macrófagos, células que albergan los parásitos. La adenopatía leishmaniásica está presente en más de la mitad de los casos de leishmaniasis visceral y aunque los ganglios afectados contienen amastigotes en grado variable, usualmente abundantes, su estudio no ha sido común entre nosotros, pese al fácil acceso a la biopsia escisional o por aspiración con aguja fina. Sólo en una ocasión se ha demostrado en Colombia la etiología leishmaniásica de la adenopatía en las formas cutáneas de la enfermedad, pese a su frecuente observación clínica (2). Las biopsias de leishmaniasis de los ganglios linfáticos muestran granulomas de células epitelioides y de macrófagos, con pocos amastigotes o granulomas ricos en macrófagos vacuolados que contienen abundantes protozoarios.

Puede haber necrosis importante. Los diagnósticos diferenciales incluyen la histoplasmosis, la toxoplasmosis, la tuberculosis ganglionar, la escrofuloderma, los granulomas secundarios a la vacunación con BCG, la enfermedad por arañazo de gato, la sarcoidosis y los tumores. La presencia de amastigotes en el ganglio indica el carácter sistémico de la afección; los macrófagos ganglionares pueden constituir un reservorio para recidivas, reactivaciones o lesiones metastásicas mucosas. Es llamativo que puede haber adenopatía leishmaniásica sin úlcera cutánea, producida por *L. braziliensis*. La adenopatía leishmaniásica tiene implicaciones patogénicas, terapéuticas y de diagnóstico diferencial. El patólogo debe considerarla entre las posibilidades diagnósticas en enfermos de áreas endémicas para leishmaniasis.

Summary

The objective of this work is to review the concepts about the compromise of the lymphoid system in the different clinical forms of leishmaniasis, defining its nature and meaning. Sources of data included articles in national and international journals by a Medline search, as well as comments and illustrations based in personal experience. Dermal lymphatic vessel compromise occurs in cutaneous leishmaniasis and originates lymphangitic leishmaniasis, ulcerated or not, which resembles clinically lymphangitic sporotrichosis, nocardiosis and some nodules caused by atypical mycobacteria.

The latter propagate along lymph cutaneous vessels causing staggered nodules. Regional adenopathy, in the draining area of the cutaneous leishmanial ulcer, occurs in 10 - 80% of the cases. It may precede the ulcer or be posterior and persist after its healing. Leishmanial adenopathy may be the first and only manifestation of the disease. It correlates with a stronger leishmanin reaction and with higher antibodies titers against the parasite. Histologically, it is due to epithelioid or macrophagic granulomas with variable amount of amastigotes.

The finding of parasites does not allow to conclude if the adenopathy is due to cutaneous or visceral leishmaniasis, a decision that is best made through clinico-epidemiological correlation or by laboratory findings like parasite cultures, molecular biology or immunological procedures. Hepatoesplenomegalia and polimicroadenopathies are common clinical findings in visceral leishmaniasis as well as leukopenia due to bone marrow and lymphoid organ depletion. Main differential diagnosis of the adenopathy in leishmaniasis are disseminated histoplasmosis, tuberculosis, including scrofuloderma and toxoplasmosis. Lymphatic compromise in the different forms of leishmaniasis is important as a diagnostic challenge, as a prognostic factor and as an indicator of the systemic nature of these diseases.

Key-words: cutaneous leishmaniasis, visceral leishmaniasis, leishmanial adenopathy.

Referencias

1. **Rodríguez G, Hernández CA.** Leishmaniasis vs esporotricosis y otros diagnósticos diferenciales de la leishmaniasis tegumentaria. *Rev Soc Col Dermatol* 1992; **1**(14): 186-198.
2. **Rodríguez G.** Adenopatía leishmaniásica. *Biomédica* 1986; **6**: 14-20.
3. **Rodríguez G.** Lobomycosis. *Int J Dermatol* 1993; **32**: 324-32.
4. **Ortegón MM, Rodríguez G, Camargo D, Orozco LC.** Mycobacterium chelonae y Mycobacterium abscessus: patógenos emergentes. *Biomédica* 1996; **16**: 217-238.
5. **Poulter LW, Pandolph CR.** Mechanisms of immunity to leishmaniasis. IV. Significance of lymphatic drainage from the site of infection. *Clin Exp Immunol* 1982; **48**: 396-402.
6. **Reed SG, Andrade ZA, Roters SB, Inverso JA, Sadigursky M.** Leishmania mexicana amazonensis infections in "resistant" inbred mice following removal of the draining lymph node. *Clin Exp Immunol* 1986; **64**: 8-13.
7. **Campos M, Limpías L, Arango F, Charry H.** Leishmaniasis visceral en el Huila. *Acta Med Colomb* 1982; **7**: 161-170.
8. **Bell DW, Carmichael JAG, Williams RS, et al.** Localized leishmaniasis of lymph nodes. Report of four cases. *Br Med J* 1958; **1**: 740-743.
9. **Bertein J, Bertharion J, Petithdry JC.** A propos de deux cas de leishmaniose ganglionnaire observés en Algérie. *Bull Soc Pat Exot* 1960; **53**:407-413.
10. **Barral A, Barral-Netto M, Almeida R, Ribeiro de JA, et al.** Lymphadenopathy associated with *Leishmania braziliensis* cutaneous infection. *Am J Trop Med Hyg* 1992; **47**: 587-592.
11. **Berger GT, Meitzer SM, Oster NC.** Lymph node involvement in leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol* 1985; **12**: 993-996.
12. **Sousa A de Q, Parise ME, Bupcu MM, Coehlo Filho JM, et al.** Bubonic leishmaniasis: A common manifestation of *Leishmania (Viannia) braziliensis* infection in Ceara, Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1995; **53**: 380-385.
13. **Azadeh B.** "Localized" Leishmania lymphadenitis: a light and electron microscopy study. *Am J Trop Med Hyg* 1985; **34**: 447-455.
14. **Al-Gindan Y, Kubba R, El-Hassan AM, et al.** Dissemination in cutaneous leishmaniasis. 3. Lymph node involvement. *Int J Dermatol* 1989; **28**: 248-253.
15. **Gaafar A, Ismail Y, El-Kadaro A Y, et al.** Necrotizing and suppurative lymphadenitis in *Leishmania major* infections. *Trop Med Int Health* 1996; **1**: 243-50.
16. **Barral A, Guerreiro J, Bomfim G, Correia D, et al.** Lymphadenopathy as the first sign of human cutaneous infection by *Leishmania braziliensis*. *Am J Trop Med Hyg* 1995; **53**: 256-259.
17. **Rodríguez G, Ricaurte O, Jaramillo de N P.** Granulomas infecciosos del hígado. *Biomédica* 1989; **9**:32-57.
18. **Miettinen M.** Histological differential diagnosis between lymph node toxoplasmosis and other benign lymph node hyperplasias *Histopathology* 1981; **5**: 205-16.
19. **Daneshbod K.** Localized lymphadenitis due to leishmania simulating toxoplasmosis. Value of electron microscopy for differentiation. *Am J Clin Pathol* 1978; **69**: 462-467.