

Sesión 5 - Leishmaniasis cutánea y mucosa:

Imunopatogenia

Objetivo

Adquirir conocimientos básicos sobre la microbiología, patogenia y respuesta inmune de la leishmaniasis cutánea y mucosa para entender y apoyar el diagnóstico clínico, de laboratorio, el tratamiento y el seguimiento de los casos

El contenido

- Microbiología
- Patogênese
- Respuesta inmune



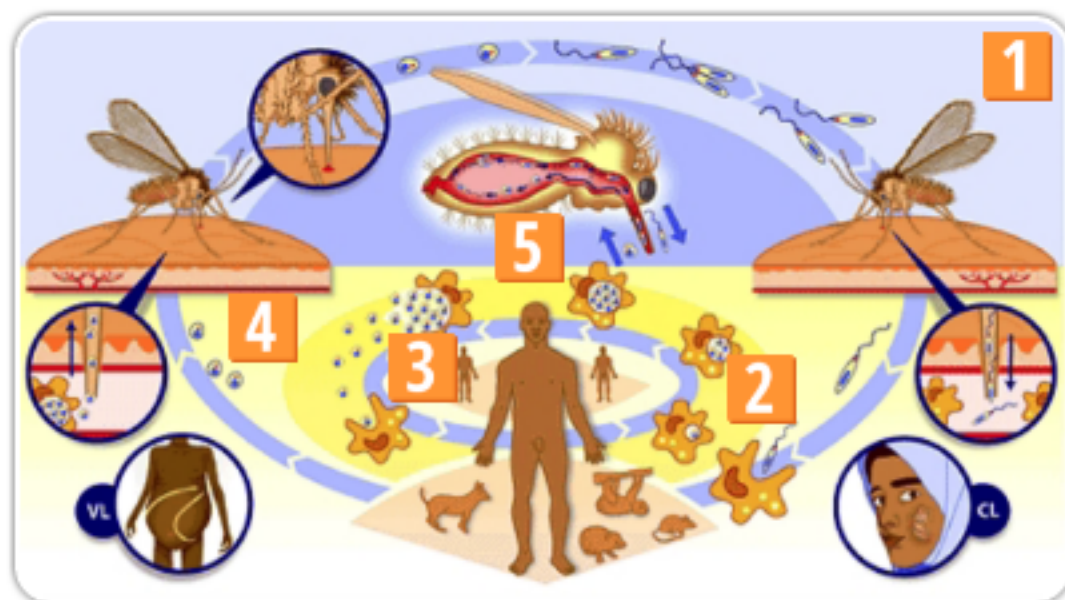
Introducción



- ▶ A continuación describiremos el ciclo de transmisión de *Leishmania*, con la participación del vector, del reservorio y del hospedero.
- ▶ Es importante entender como ocurre la transmisión del parásito para comprender la respuesta inmune del hospedero humano y su importancia para el control o desarrollo de la enfermedad.

Ciclo de la Leishmania

Microbiología



1. En el vector se encuentra la forma promastigote, que se modifica a promastigote metacíclico en el tubo digestivo anterior, el cual se transmite al hospedero vertebrado a través de la picadura.

2. En el reservorio, así como en el hospedero humano, la forma promastigote es fagocitada por los macrófagos de la piel, en cuyo interior se forma una vacuola parasitófora, la cual se fusiona con lisosomas generando lo que se conoce como el fagolisosoma.

3. Dentro del fagolisosoma los promastigotes se transforman en amastigotes que se multiplican, se liberan e invaden otros macrófagos que han sido atraídos al sitio de la infección.

4. Cuando un insecto vector pica nuevamente a un humano o reservorio, ingiere células infectadas con amastigotes.

5. En el intestino del vector las células se desintegran liberando los amastigotes, que rápidamente se transforman nuevamente en promastigotes.

Lo que debemos saber sobre la respuesta inmune?

La respuesta inmune se divide didácticamente en dos tipos:

Respuesta inmune innata: Es mediada principalmente por:

- Sistema complemento
- Células fagocíticas, tales como neutrófilos y monocitos

Respuesta inmune adaptativa: Esta se divide a su vez en dos:

- Respuesta inmune humoral
 - Mediada por inmunoglobulinas (anticuerpos)
- Respuesta inmune celular
 - Mediada por células T y macrófagos



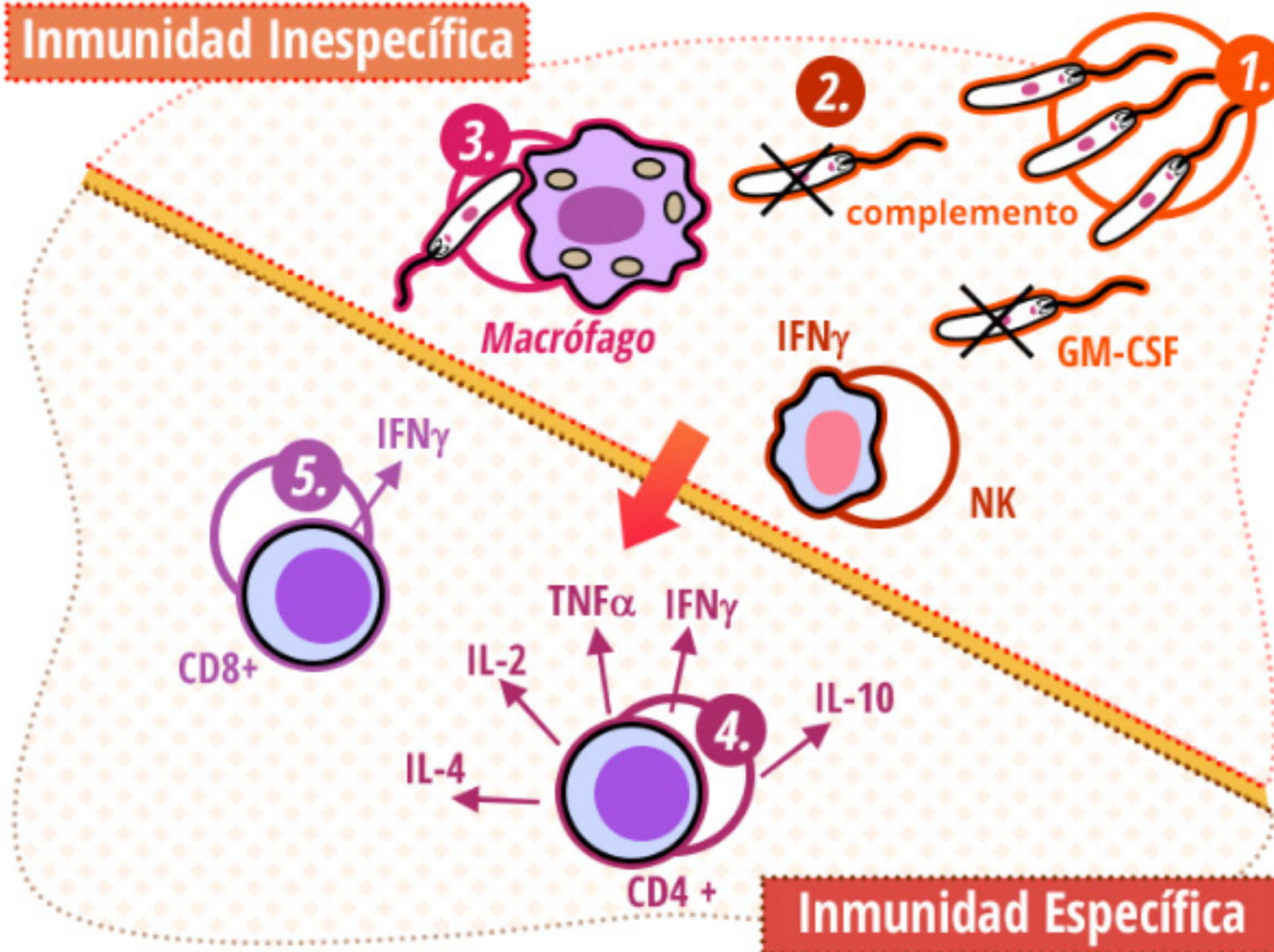


- En la diapositiva siguiente abordaremos como ocurre la respuesta inmune del hospedero vertebrado, cuando hay una infección por *Leishmania*.
- Generalmente, todas las especies de *Leishmania* inducen la misma respuesta del hospedero.

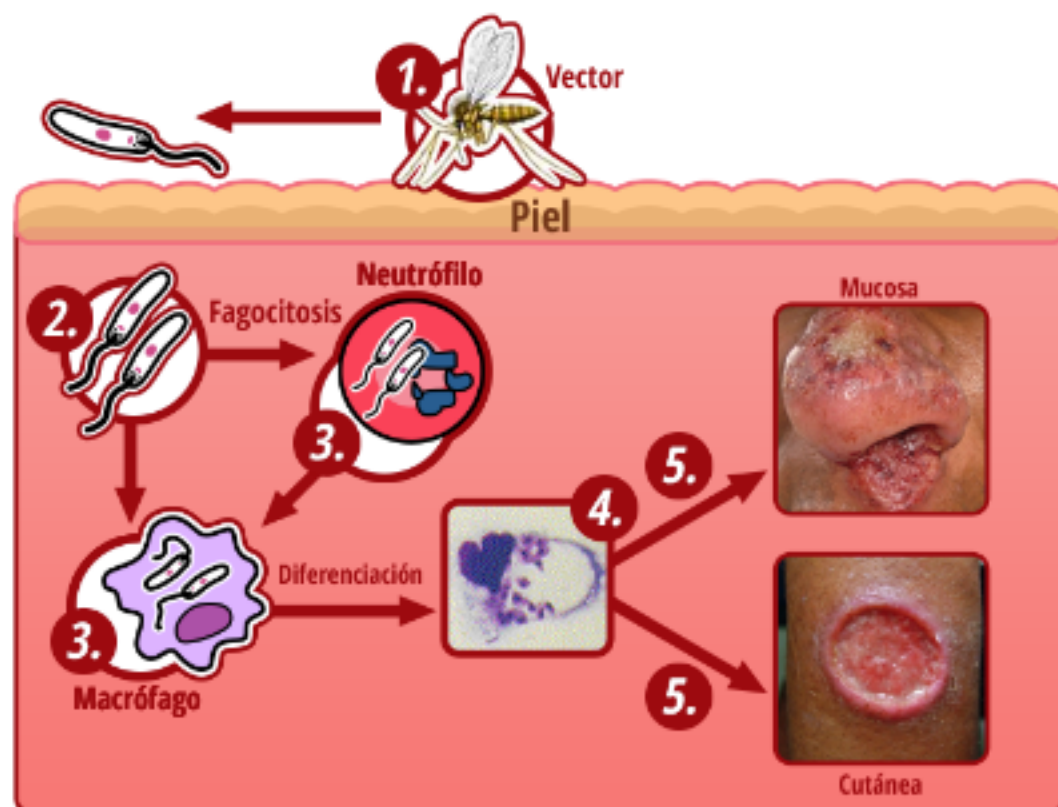
Respuesta inmune

Es importante comprender que la respuesta inmune del huésped es crucial para el control o desarrollo de enfermedad.

Inmunidad Inespecífica



El establecimiento de la infección, el desarrollo de la enfermedad clínica evidente y la resolución de la infección dependerán del inóculo, de la ruta de inoculación y de factores inherentes al hospedero y al vector.



1. La infección se inicia cuando el insecto pica a un hospedero mamífero para alimentarse de sangre. Al picar, el insecto regurgita junto con la saliva e inocular entre 10 y 200 promastigotes en la dermis.

2. Los promastigotes en su intento por escapar a la acción de la lisis por el complemento interactúan con los neutrófilos y macrófagos presentes en la dermis.

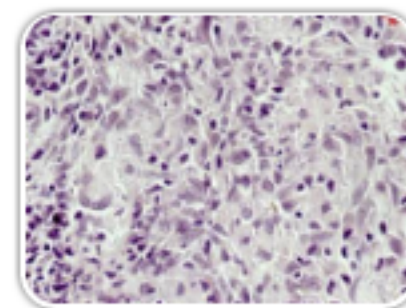
3. Los neutrófilos fagocitan los promastigotes y, a través de un proceso que se conoce como fagocitosis facilitada, los promastigotes penetran activamente al macrófago formando un fagosoma que, al fusionarse con los lisosomas, da origen al fagolisosoma.

4. Es en el fagolisosoma donde los promastigotes se transforman en amastigotes y son capaces de sobrevivir y multiplicarse profusamente, llevando a la destrucción del macrófago infectado.

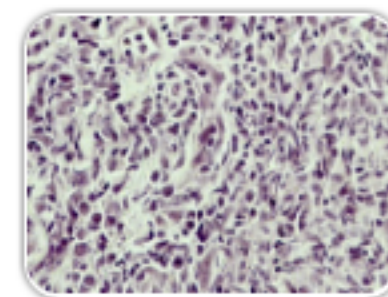
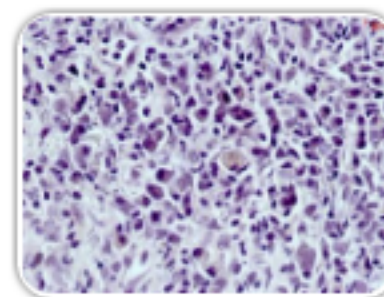
5. Dependiendo de la especie de *Leishmania* involucrada la infección puede manifestarse clínicamente como lesión cutánea, mucosa o visceral.

Patogénesis: Histopatología

1. En el desarrollo de leishmaniasis cutánea o mucosa la presencia del parásito en el tejido puede ocasionar una reacción inflamatoria granulomatosa crónica.
2. Se observa también atracción de un gran número de células específicas y no específicas, con predominio de los fagocitos (neutrófilos y macrófagos).
3. La activación de los macrófagos puede promover la liberación de factores inflamatorios como el interferón-gamma (IFN-g) y se favorece la extravasación de células y fluidos desde los vasos sanguíneos hacia el sitio de infección y su acumulación en el tejido, ocasionando edema e induración local.



Presencia de célula gigante y granuloma en lesión de leishmaniasis cutánea localizada. Gomes CMC y Laurenti MD. Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo-Brasil.

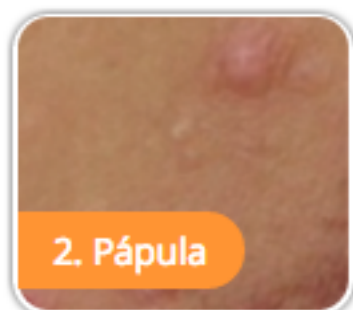


Presencia de infiltrado linfoplasmocitario en lesión de leishmaniasis cutánea localizada. Gomes CMC y Laurenti MD. Facultad de Medicina da Universidad de São Paulo-Brasil.

Vamos a ver el desarrollo de lesión en la leishmaniasis



Piel

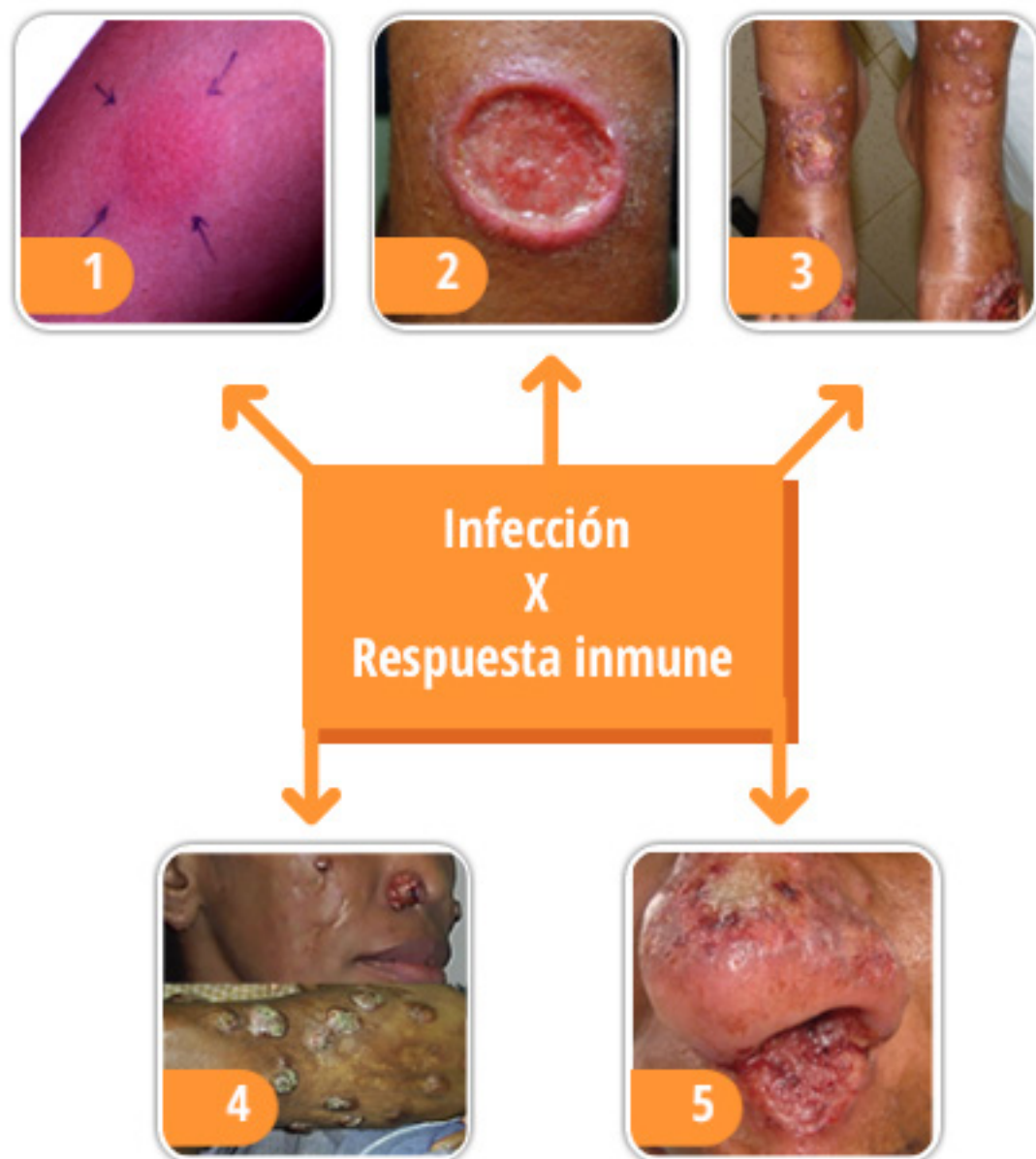


1. En el sitio de la picadura aparece inicialmente una mácula
2. La mácula evoluciona a pápula.
3. La lesión continúa creciendo y se desarrolla un nódulo. El nódulo es producido por la masa dérmica que contiene macrófagos vacuolados con abundantes parásitos de *Leishmania* y un infiltrado linfocitario.
4. Los nódulos crecen en tamaño y ocurre necrosis en el centro de la reacción granulomatosa, la cual es inducida por la respuesta inmune, dando como resultado una úlcera. Las úlceras crecen y se tornan costrosas, redondeadas, con bordes levantados y eritematosos, fondo limpio y son indoloras.
5. Por último, luego de eliminado el parásito, ya sea porque la respuesta inmune fue efectiva o por acción del tratamiento específico contra *Leishmania*, se inicia la resolución de la lesión, dando lugar a la cicatrización.

Después de la infección y respuesta inmune (explica diapositiva siguiente)

El espectro de infección y enfermedad en los focos naturales de transmisión de *Leishmania* es muy amplio:

- ▶ En el grupo de individuos infectados por alguna de las diferentes especies de *Leishmania*, algunos no desarrollan signos clínicos y permanecen asintomáticos y pueden presentar reacción de Montenegro positiva (1) (infección subclínica).
- ▶ Otros desarrollan enfermedad que en algunos casos se puede resolver fácilmente, con pocas manifestaciones clínicas, y otros desarrollan lesiones cutáneas simples (2) o formas más graves como leishmaniasis cutánea diseminada (3), leishmaniasis cutánea difusa (4) y leishmaniasis mucosa (5).



Desarrollo de lesiones

	1	2	3
Forma clínica	 Leishmaniasis mucosa	 Leishmaniasis cutánea	 Leishmaniasis cutánea difusa
Cantidad de parásitos	+	Parásitos en las lesiones ++	++++
Resultado de la prueba de Montenegro	Fuertemente reactiva	Prueba de Montenegro Reactiva	No reactiva

Es importante observar la relación entre la forma clínica, la cantidad de parásitos y el resultado de la Prueba de Montenegro

El desarrollo de lesiones cutáneas o mucosas depende del parásito y también de la respuesta del hospedero.

Puede haber diferentes manifestaciones clínicas caracterizadas por la respuesta inmune (prueba de Montenegro) y presencia del parásitos en la lesión:

1. Polo hiperérgico, identificado en la forma mucosa. Es caracterizado por una prueba de Montenegro fuertemente positiva y pocos parásitos en la lesión

2. Forma intermedia, identificada en la forma cutánea, caracterizada por prueba de Montenegro débilmente positiva y presencia de parásitos en la lesión.

3. Polo anérgico, identificado en la forma cutánea difusa, caracterizado por prueba de Montenegro no reactiva y gran cantidad de parásitos en las lesiones.

Es importante enfatizar que la especie de *Leishmania* infectante y la respuesta inmune desencadenada por el hospedero influyen en las diferentes respuestas y manifestaciones clínicas y pueden variar desde formas benignas y autolimitadas de leishmaniasis cutánea hasta las formas más graves como la leishmaniasis mucosa y la leishmaniasis cutánea difusa.

En las Américas, las leishmaniasis del subgénero *Viannia* (*L. (V) braziliensis*, *L. (V) panamensis* y *L. (V) guyanensis*) tienen la capacidad de invadir las mucosas naso-orofaríngeas y producir el cuadro de leishmaniasis mucosa.

Otras especies, como *L. (L) amazonensis*, *L. (L) venezuelensis*, *L. (L) mexicana* y *L. (L) pifanoi* pueden ocasionar la leishmaniasis cutánea difusa.

La *L. (V) panamensis* y *L. (V) braziliensis* pueden ocasionar la leishmaniasis cutánea diseminada.

L. (L) infantum produce las formas cutánea atípica y visceral.



Forma mucosa



Forma cutánea difusa



Forma cutánea diseminada



Forma cutánea atípica



Forma visceral

Vamos a fijar el aprendizaje?

El control de la infección o desarrollo de lesiones por diferentes especies de *Leishmania* depende de factores determinantes del hospedero, con la participación de elementos de la respuesta inmune innata y adaptativa. Estos elementos, como sistema complemento, neutrófilos y citocinas, son capaces de eliminar el parásito y controlar la infección. Sin embargo, el parásito puede escapar de la respuesta innata y entonces es necesaria la participación de células de la respuesta adaptativa, como linfocitos T ayudadores y citotóxicos para el control de la infección.

El parásito puede escapar de la respuesta inmune del hospedero y establecer la infección y desarrollar lesión cutánea o mucosa. Dependiente de la especie de *Leishmania* y también de la respuesta celular del hospedero, puede haber polos de manifestaciones clínicas, caracterizados por fuerte o débil prueba de Montenegro y escasa o abundante cantidad de parásitos.



Actividad de integración final

Ejercicios:

Completadas la lectura y estudio en esta Unidad, le invitamos a que recupere sus anotaciones y ponga en práctica el aprendizaje ejecutando los ejercicios propuestos.

- ▶ Escogencia múltiple
- ▶ Verdadero o falso
- ▶ Correlaciones - Enumeración
- ▶ Esquemáticos

Esperamos que este estudio haya resultado significativo para sus prácticas... y esperamos pueda continuar profundizando su aprendizaje en las temáticas de este campo de acción.

