

ACTUALIZACIONES

LEISHMANIASIS DIFUSA

GERZAIN RODRIGUEZ, * AUGUSTO CORREDOR, ** ELVIA CACERES, *** GONZALO CASSIANO, ****
CESAR ARROYO, ***** MARIA TERESA PALAU, *** JORGE BOSHELL. *****

Se presentan cuatro pacientes con leishmaniasis difusa, procedentes de cuatro regiones de Colombia, diagnosticados inicialmente mediante el estudio histopatológico. Dos casos tenían lesiones diseminadas, en una niña de 10 años y en un hombre de 80 años. Los otros dos casos, hombres de 33 y 62 años, presentaron lesiones nodulares iniciales que curaron con calor local y Glucantime. Todos tuvieron leishmaninas negativas. Se confirma que la entidad puede curar cuando no está diseminada. El calor local fue muy útil en un caso con lesión única inicial. La inoculación al hamster con macerados de biopsias de dos de los pacientes les originó prominentes "histiocitomas" en el hocico y las almohadillas plantares. En un caso no diseminado se identificó el parásito como *L. m. amazonensis* mediante isoenzimas. En el paciente de 80 años, el agente causal fue una cepa de *L. mexicana*. Ilustramos las lesiones clínicas, enfatizamos el aspecto típico de la imagen histopatológica e ilustramos y discutimos la relación leishmania-macrófago mediante imágenes de microscopía electrónica. Las características de la enfermedad y la literatura sobre la misma se revisa ampliamente.

SINONIMOS

Leishmaniasis anérgica tegumentaria difusa, leishmaniasis difusa (LD), leishmaniasis anérgica leproide, leishmaniasis cutánea pseudolepromatoide, leishmaniasis leproide, leishmaniasis nodular, leishmaniasis queloidea, leishmaniasis anérgica hansenoide.

INTRODUCCION

La LD se describió inicialmente en el Brasil en 1945 (1). La presentación e ilustración de un paciente boliviano (2) en 1948 y los

trabajos realizados en Venezuela desde esta misma época (3-8), así como los estudios sobre la enfermedad en Etiopía (9-13), han contribuido a definir que sus características principales son:

1. Lesiones nodulares numerosas, usualmente sin ulceración, que pueden afectar cualquier parte del tegumento, con excepción del cuero cabelludo.
2. Discreta infiltración y exulceración de la parte anterior de la mucosa nasal, sin perforación del tabique pero con compromiso laringofaríngeo tardío (8).

* Investigador Científico. Jefe Grupo de Patología INS. Profesor Asociado de Cátedra - Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional. Bogotá.

** Jefe Grupo de Parasitología INS. Profesor Asistente de Parasitología - Facultad de Medicina, Universidad Nacional. Bogotá.

*** Bacterióloga y Bióloga - Grupo de Parasitología INS.

**** Cirujano Plástico - Clínica del Meta. Villavicencio.

***** Médico Cirujano - Servicio Seccional de Salud de Nariño.

***** Jefe Grupo de Virología INS. Médico Patólogo, Clínica del Meta. Villavicencio.

3. Enorme número de amastigotes en los macrófagos vacuolados que forman los nódulos.
4. Reacción de Montenegro negativa.
5. Resistencia a todo tratamiento cuando las lesiones son generalizadas.
6. Ausencia de compromiso visceral y buen estado general a pesar de la profusión de lesiones cutáneas.
7. Ser producida por leishmanias del complejo mexicano en América o por *L. aethiops* en África (12).
8. Diseminación a partir de la lesión inicial por vía linfática o hematogena, que se presenta de inmediato o luego de períodos variables entre tres meses y once años, con un promedio de tres años (9).

La enfermedad ha sido descrita en Etiopía (9-11, 13), Israel (14), USA (15), México (16), República Dominicana (12, 17, 18), Honduras (19), Venezuela (3-8), Brasil (1, 20, 21), Ecuador (22) y Bolivia (2). Se han informado casos esporádicos de Irak, Kenya, Tanzania y Zambia (23). La enfermedad es ocasional. El mayor número de casos informados, treinta y tres, proviene de Etiopía (9), seguido de Venezuela con veinte (8).

En esta comunicación presentamos 4 pacientes con leishmaniasis difusa diagnosticados en el I.N.S. Dos de ellos presentaban formas iniciales que curaron con calor local y Glucantime.®

MATERIAL Y METODOS

1. Pacientes

CASO 1. Niña de 10 años de edad, natural y residente en Valledupar (Cesar).

Desde hace 2 años presenta lesiones papulosas aplanadas y nodulares en las rodillas, las piernas, la cadera y el tronco. La biopsia de piel fue diagnosticada como "Leishmaniasis" por lo cual se trató con 40

ampollas de Glucantime.® Mejoró pero las lesiones recurrieron al suspender el tratamiento; por eso se envía nueva biopsia en consulta al I.N.S., donde se diagnosticó LD (Fig. 14). La paciente ha recibido nuevos ciclos de Glucantime.® sin que sus lesiones desaparezcan por completo. En el curso de estos tratamientos, otra biopsia reveló que los amastigotes habían desaparecido pero los infiltrados histioplasmocitarios persistían (Figs. 18-19); en la misma época la reacción de Montenegro fue negativa y el intento de aislar el parásito en el hamster fue también negativo. La evolución final de la paciente se desconoce.

CASO 2. Hombre de 33 años, natural de San Martín (Meta) y residente en Granada (Meta). Desde hace 5 meses presenta lesión nodular en la cara (Figs. 1-3), eritematosa, firme, infiltrada, indolora, no ulcerada ni acompañada de adenopatía, que ha crecido progresivamente, hasta alcanzar ahora 3x2 cms.

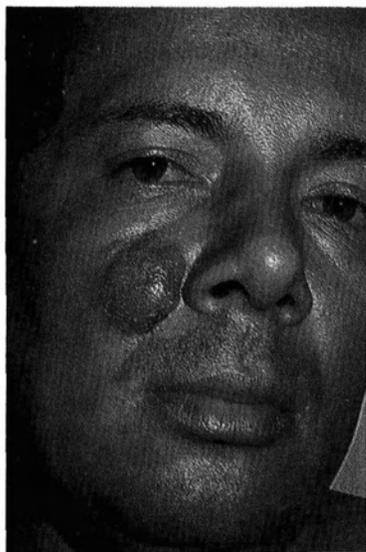
El paciente acostumbra salir de cacería nocturna a la vereda Chonaito y a la hacienda Veracruz de Granada. Ha recibido diversos tratamientos sin mejoría.

La biopsia reveló infiltrado dérmico masivo de histiocitos vacuolados y plasmocitos, con enorme número de amastigotes (Figs. 11, 17). La leishmanina fue negativa (Fig. 4).

El crecimiento de promastigotes en el cultivo fue exuberante y se identificaron por isoenzimas como *L. mexicana amazonensis*. El título de inmunofluorescencia indirecta fue 1:16 y las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada con SK-SD, tuberculina y candidina fueron positivas. La disfunción de inmunoglobulinas y el conteo de linfocitos T y B fueron normales.

Debido a la falta de antimoniales el paciente se trató durante un mes con calor local húmedo (41 °C, durante 1 hora, 2 veces al día), con mejoría notoria (Fig. 2). Después de esta terapia la biopsia reveló inflamación crónica y fibrosis, sin amastigotes (Figs. 20, 21).

LEISHMANIASIS DIFUSA



1

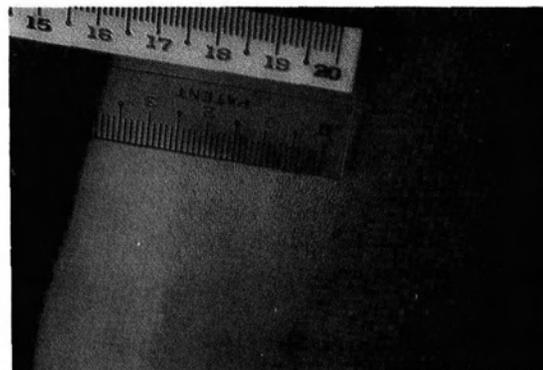


2

Figs. 1-4 Caso 2. Lesión inicial (Fig. 1), al mes de tratamiento con calor local (Fig. 2) y después de tratamiento con calor local y Glucantime (Fig. 3). Reacción de Montenegro con la cepa aislada del enfermo (Fig. 4).



3



4

Luego del mes de tratamiento con calor local únicamente, recibió Glucantime® a razón de 55 mg de la sal kilo-día, durante 4 ciclos de 10 días cada uno, con intervalos de 10 días entre cada ciclo, sin suprimir el calor local. El resultado fue la curación total (Fig. 3).

La leishmanina repetida 2 veces durante el tratamiento y una después del mismo fue negativa, inclusive la practicada con la cepa aislada del enfermo (Fig. 4).

CASO 3. Hombre de 62 años, natural y procedente de Rosas (Cauca). Desde hace 2 años presenta dos nódulos, uno en el

antebrazo derecho de 1.5 cms. de diámetro, firme, indoloro, no ulcerado, brillante, de borde neto, y otro de iguales características y de 3.5 cms. de diámetro mayor, en la cara interna de la rodilla derecha (Fig. 5). Con el diagnóstico clínico de neurofibroma se extirpó una lesión que fue fijada en alcohol y que consultada al I.N.S. se informó como LD (Fig. 15).

La reacción de Montenegro fue negativa. El germen causal no se aisló y el paciente curó con Glucantime.®

CASO 4. Hombre de 80 años de edad, natural y residente en Samaniego (Nariño)

de donde no ha salido en los últimos 50 años. Indigente, ha estado recluído en un ancianato durante los últimos 10 años. Consultó en 1984 por lesiones de 3 años de evolución, localizadas en la cara interna de los muslos, las rodillas, la cara anterior de las piernas,

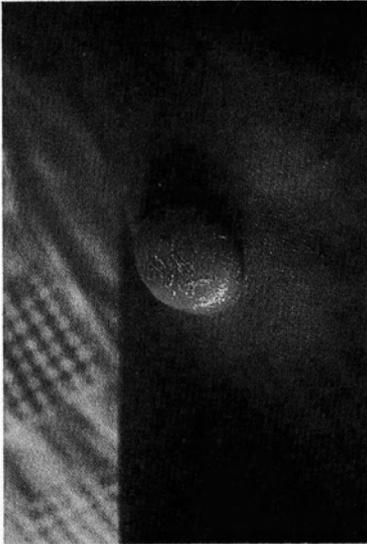


Fig. 5. Caso 3. Nódulo de la cara interna de la rodilla.

los antebrazos y el dorso de las manos, consistentes en placas eritematovioláceas y pápulas aplanadas; presenta un nódulo en la frente y otros en los pies, uno de ellos ulcerado (Figs. 6-8). Se sospechó lepra lepromatosa, pero la sensibilidad era normal y la baciloscopia de la linfa auricular y del moco nasal fue negativa. El paciente había sido tratado para TBC pulmonar hasta 6 años antes de la enfermedad actual. Tenía hepatomegalia discreta de 2 cm por debajo del reborde costal. El cuadro hemático y el parcial de orina fueron normales. Existía discreta hipergamaglobulinemia. La médula ósea fue normal, sin amastigotes. Se tomaron biopsias del dorso de la mano, el antebrazo y el pie que dieron una imagen histológica de LD (Figs. 12-13) y un cultivo francamente positivo en 6 días. La tipificación de los promastigotes utilizando 8 isoenzimas reveló una cepa de *L. mexicana* todavía no subclasificada. La reacción de Montenegro fue negativa.

El paciente falleció a causa de complicaciones broncopulmonares sin haber recibido terapia específica antileishmaniasis. No se hizo autopsia.



6



7



8

Figs. 6-8. Caso 4. Fig. 6: nódulo de la frente. Fig. 7: placas, pápulas y nódulos, uno de ellos ulcerado. Fig. 8: nódulo verrucoso y pápulas.

2. Inoculación al hamster.

La biopsia de una lesión aplanada de la rodilla de la paciente de Valledupar se maceró en un homogenizador con solución salina y se inoculó en la nariz y las almohadillas plantares de 4 hámsters. No se obtuvo lesión en los animales porque la enferma estaba recibiendo Glucantime.®

Los hamsters inoculados con macerado de la biopsia del paciente dos y con promastigotes aislados del paciente cuatro, desarrollaron lesiones prominentes a los 40 y 60 días respectivamente, (Figs. 9, 10) cuyo estudio histológico mostró histiocitomas ricos en amastigotes.

3. Histopatología

El diagnóstico de LD se estableció en todos los casos mediante el análisis histopatológico. Estudiamos tres biopsias de cada uno de los pacientes 1, 2 y 4 y todo un nódulo del paciente de Rosas (Cauca). En los casos 1, 2 y 4 se dispuso también de material bien preservado, fijado en glutaraldehído y ácido ósmico para estudio de microscopía electrónica. Los casos 3 y 4 fueron estudiados con anticuerpos monoclonales polivalentes, anti-amastigotes de leishmania, utilizando la técnica de avidina-biotina-PAP (24-27). Los hibridomas productores de estos

anticuerpos monoclonales fueron desarrollados por la doctora Diane McMahon-Pratt (26, 27).

El aspecto panorámico de la biopsia sugiere lepra lepromatosa (Figs. 11-12). El epitelio es normal o atrófico; puede o no estar separado por una banda de Unna (Fig. 13) del infiltrado dérmico que es masivo y de límite inferior definido, separado de la hipodermis por acúmulos plasmocitarios con algunos linfocitos. La célula básica del infiltrado es un macrófago de núcleo periférico con la mayor parte del citoplasma reemplazado por una gran vacuola que contiene los amastigotes y que corresponde a un fagolisosoma (28). El tamaño del macrófago alcanza 25 micras y el de la vacuola 15 (Figs. 11-17). Sólo en los casos 2 y 3 se ven ocasionales grupos de macrófagos no vacuolados que tratan de agruparse formando un granuloma mal definido de aspecto epitelioides, usualmente en el límite profundo de la biopsia.

Los plasmocitos son otro componente constante del infiltrado; tienden a rodear los vasos y originan frecuentes y grandes cuerpos de Russell. En el paciente con dos lesiones nodulares y 2 años de evolución se vió fibrosis amplia, focos con pocos macrófagos epitelioides y alguna célula gigante de tipo langhans; también había numerosas



9

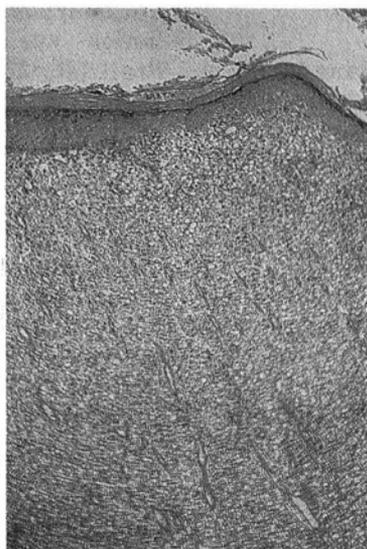


10

Figs. 9-10. "Histiocitomas" en los hámsters inoculados 40 días antes en el hocico y en las almohadillas plantares con macerado de la biopsia del paciente número 2 (Fig. 9) y a los 60 días de inoculados en el hocico con promastigotes aislados de la biopsia del paciente cuatro (Fig. 10).



11



12

Figs. 11-12. Aspecto típico de la imagen panorámica: infiltrados masivos e histiocitos vacuolados. HE. 63X. Casos 2 y 4 respectivamente.

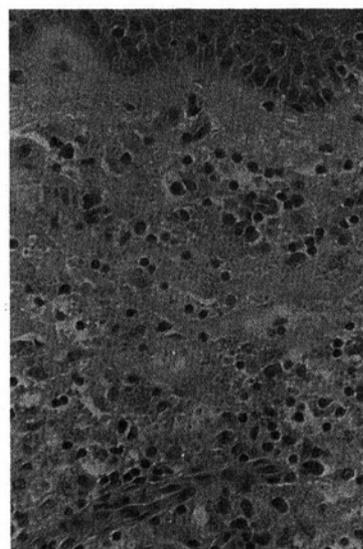


Fig. 13. Caso 4. Banda de Unna e histiocitos repletos de amastigotes. HE. 400X.

células gigantes con grandes vacuolas llenas de amastigotes. Esta es la primera vez que vemos amastigotes dentro de células gigantes en biopsias de leishmaniasis.

El cuadro general aquí descrito revela un aspecto histológico que va desde el polo constituido únicamente por grandes macrófagos vacuolados y plasmocitos, hasta el de un esbozo de granuloma epitelioides con pocos linfocitos. Se establece así una semejanza con el espectro histopatológico de la lepra (8-11, 18).

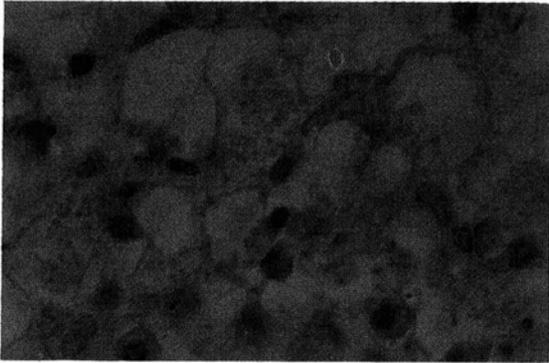
La relación leishmania-macrófago es particular (Figs. 20-26). El número de amastigotes por macrófago es en promedio mayor de 10; varía desde un parásito único hasta incontables; su tamaño fluctúa en los cortes desde 2,1 a 4 micras y en el frote directo entre 3 y 5 micras. Es el amastigote de mayor tamaño que hemos visto en leishmaniasis. Tienden a adosarse a la membrana de la vacuola del macrófago (Figs. 14-17, 22-24). Cuando son muy numerosos, o cuando el macrófago va a desintegrarse, "flotan" en la vacuola que tiene un aspecto ópticamente vacío (Figs. 25-26). Sólo en las fases iniciales de parasitismo, juzgado porque hay un solo amasti-

gote en la vacuola, se ve contenido denso de la misma (Fig. 22). La mayoría de los macrófagos están parasitados pero la mayor densidad de amastigotes se ve en la zona superficial subepidérmica de la biopsia (Fig. 13).

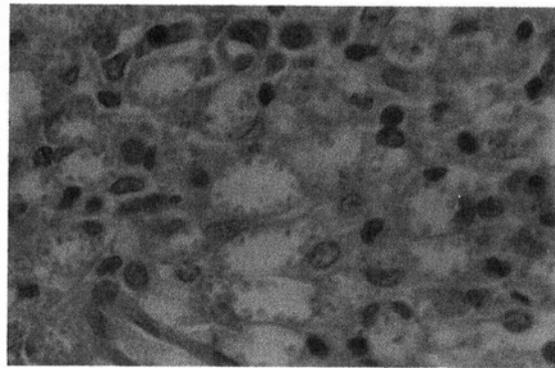
La microscopía electrónica no muestra signos de actividad lítica del macrófago que es muy rico en mitocondrias hacia la periferia de la vacuola (Figs. 22-26); no hay lisosomas abundantes ni se ve fusión fagolisosómica. No hay signos morfológicos de destrucción de los amastigotes como se han descrito en otras formas de leishmaniasis cutánea (28).

La unión del parásito a la membrana fagosómica es muy llamativa, se realiza por lo menos en dos tercios del amastigote y muestra una polaridad definida pues el parásito tiene su flagelo dirigido hacia el centro de la vacuola (Figs. 22-24); la unión es firme y deja un espacio apenas discernible con alta resolución; recuerda el *nexus*, unión comunicante o *macula communicans* (Figs. 22-24) (29). Su significado como medio de supervivencia del amastigote en el macrófago, de "comunicación" con el mismo, o de obtención de nutrientes es de interés en la

LEISHMANIASIS DIFUSA

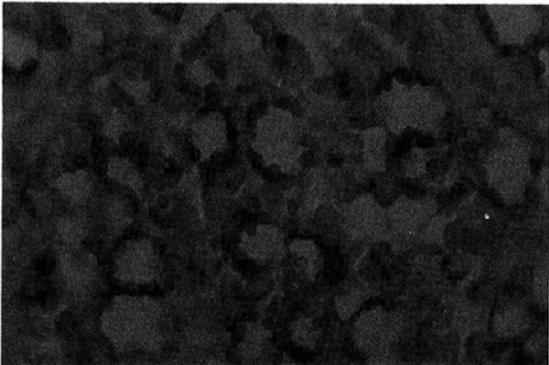


14

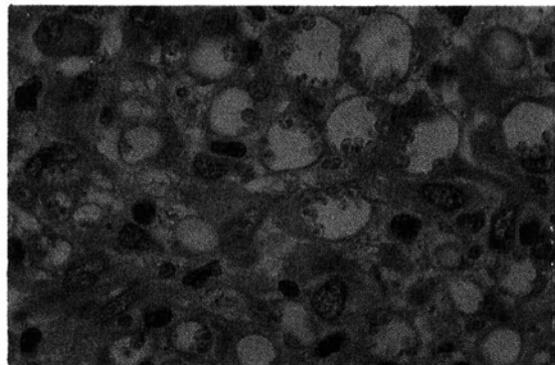


15

Figs. 14-15. Casos 1 y 3. Vacuolización histiocitaria extrema; amastigotes numerosos, adosados a la periferia de la vacuola en la Fig. 15. Plasmocitos entre los macrófagos. HE. 1000X.



16

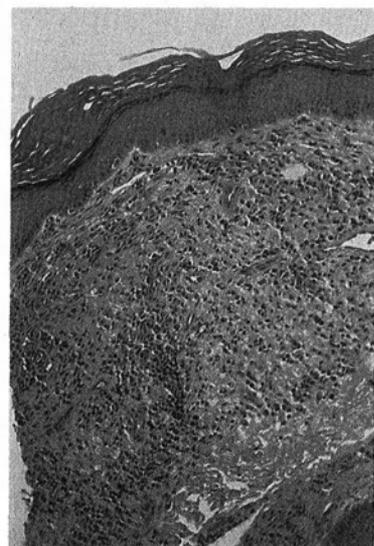


17

Fig. 16. PAP-Avidina-Biotina con anticuerpo monoclonal polivalente anti amastigotes de Leishmania. Todos los macrófagos están parasitados. La reacción antígeno-anticuerpo y su revelado, tiñe de pardo los amastigotes, que se ven adosados a la membrana del fagolisosoma. Contraste de fondo con verde de metilo. 1000X. Caso 4.

Fig. 17. Corte semifino de 1 micra, incluido en resinas y teñido con azul de toluidina. El tamaño de los amastigotes, su número por histiocito y su disposición adosados a la membrana de la vacuola se destacan nítidamente. 1000X. Caso 2.

Fig. 18. Persistencia del infiltrado dérmico a pesar del tratamiento con Glucantime. Caso uno. HE. 160X.



18

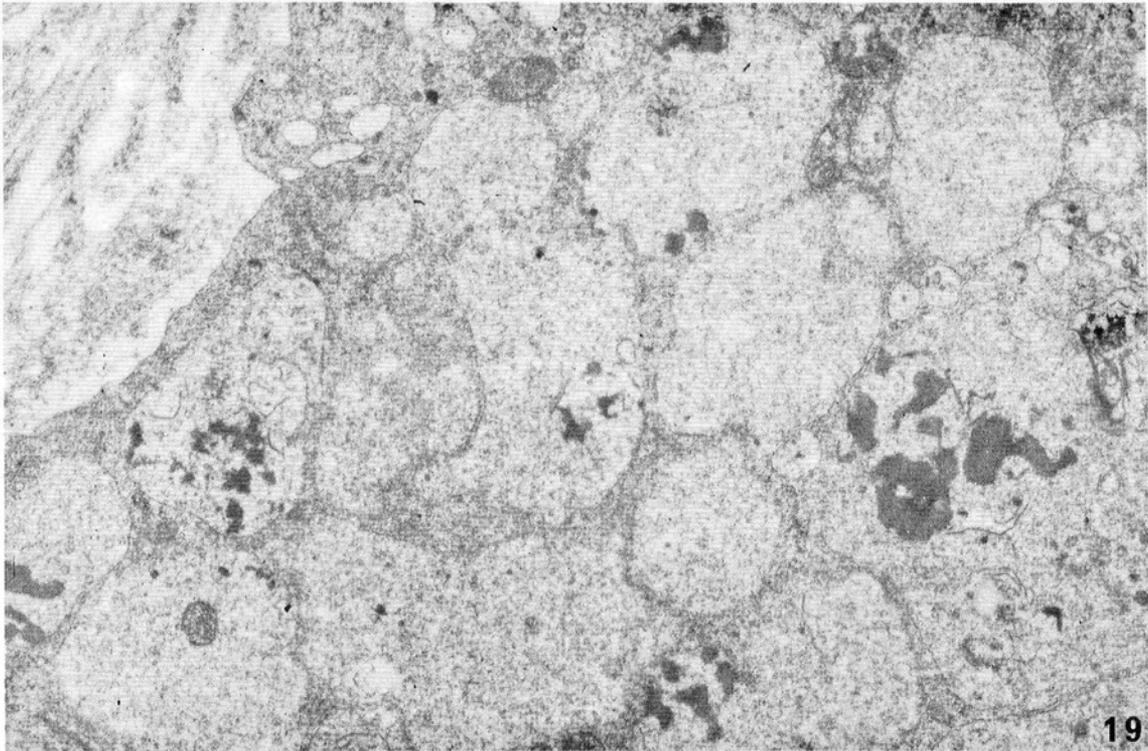
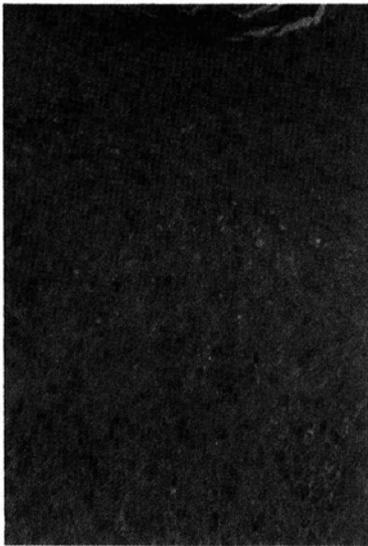
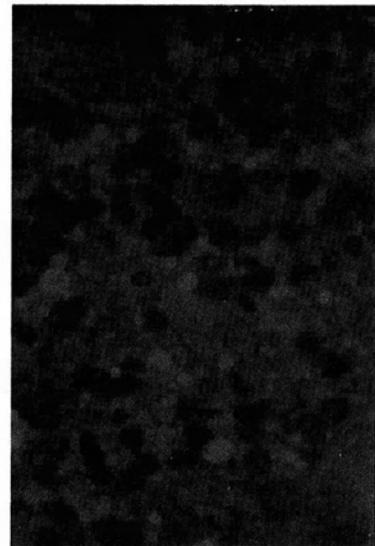


Fig. 19. Aspecto vacuolar y contenido granular denso del citoplasma de un macrófago de la biopsia mostrada en la figura 18. 15.000X.



20

Figs. 20-21. Caso 2. Fibrosis, microvacuolización histiocitaria, desaparición de los amastigotes e infiltrado plasmocitario luego de la terapia con calor local durante un mes. Biopsia procesada igual a la de la figura 17, del mismo paciente, con la cual debe compararse. 400X.



21

patogenia de la enfermedad pero lo desconocemos por completo.

La ultraestructura de los amastigotes dentro de las vacuolas es semejante en cada caso estudiado. Recalamos en los amastigotes del caso 2, la presencia de numerosos y prominentes cuerpos densos, a veces multivesciculares rodeados por una membrana, que parecen corresponder a lisosomas (Figs. 22-23).

La técnica avidina-biotina-PAP enfatiza aún más la abundancia de amastigotes y permite destacarlos mejor en el caso 3, en donde se teñían mal con HE, posiblemente por la fijación del espécimen en alcohol. (Fig. 16).

4. Histopatología post-tratamiento

En el primer caso es llamativa la persistencia del infiltrado histioplasmocitario sin que se vean amastigotes al microscopio de luz o electrónico (Figs. 18-19). La vacuolización de los macrófagos disminuye y la vacuola grande, única, se reemplaza por microvacuolas de contenido floculento (Fig. 19).

Se trata de formar un granuloma histiocitario que no se organiza plenamente. Los vasos son de endotelio prominente con reduplicación de la lámina basal. No hay fibrosis ni se ven mastocitos.

En el caso dos analizamos exhaustivamente una biopsia tomada al mes de recibir calor local únicamente; no pudimos demostrar amastigotes o indicios de su destrucción posiblemente porque este es un evento rápido que sigue a las aplicaciones iniciales del calor. Los macrófagos son microvacuolados como en el caso anterior y su contenido fagolisosómico es más aparente; es notorio el número de fibroblastos que depositan abundante colágeno; tampoco se observan mastocitos (Figs. 20-21).

DISCUSION

Todos los casos presentados demuestran la importancia de la biopsia en el diagnóstico de la LD especialmente en nuestro medio, porque la entidad no es frecuente y el

diagnóstico clínico puede ser difícil. La presencia de un granuloma histiocitario, muy rico en macrófagos grandes, con una vacuola amplia que contiene gran número de amastigotes y que se acompaña de plasmocitos, debe hacer sospechar LD. En el informe histológico debe constar esta sospecha y no es suficiente el diagnóstico de "leishmaniasis" solamente, como sucedió en el primer caso, porque no revela la magnitud del problema. Corresponde entonces al patólogo el diagnóstico inicial de la entidad, el cual se debe complementar con los estudios parasitológicos e inmunológicos pertinentes.

Los casos 1 y 4, avanzados y diseminados, ilustran la aparición de la enfermedad en edades extremas; en la República Dominicana la entidad se estudió en 3 hermanos de 4, 8 y 9 años; en uno de ellos comenzó a los 6 meses de edad y en los otros dos a los 2-3 años de edad (17, 18). El caso inicial de Convit y Lapenta comenzó a los 7 años y duró toda la vida del paciente (3-8).

El cuadro clínico de nuestro cuarto enfermo hizo pensar en lepra lepromatosa, como ha sucedido con otros pacientes de LD. Algunos de estos pacientes han sido tratados como enfermos de Hansen reclusándolos en leprosarios por largos períodos (2, 13, 16, 21). Todo esto por no someter el diagnóstico clínico a la confirmación histopatológica. Es interesante recordar que uno de los 33 casos estudiados por Bryceson en Etiopía tenía LD y lepra concomitantes (11).

Los casos 2 y 3 demuestran la dificultad del diagnóstico clínico en las etapas iniciales de la LD, caracterizadas por el aspecto nodular, vegetante, brillante y definido de las lesiones. Para el observador común es difícil aceptar estos casos como LD por la escasez y circunscripción de los nódulos. En nuestro criterio son casos de LD por: 1) aspecto nodular no ulcerado, 2) histopatología rica en histiocitos vacuolados repletos de amastigotes, 3) la negatividad de la leishmanina, 4) por los histiocitomas observados en el hamster y 5) la tipificación de la cepa aislada del caso 2 como *L. mexicana amazonensis*, porque este parásito posee marcada tendencia a producir esta enfermedad (30).

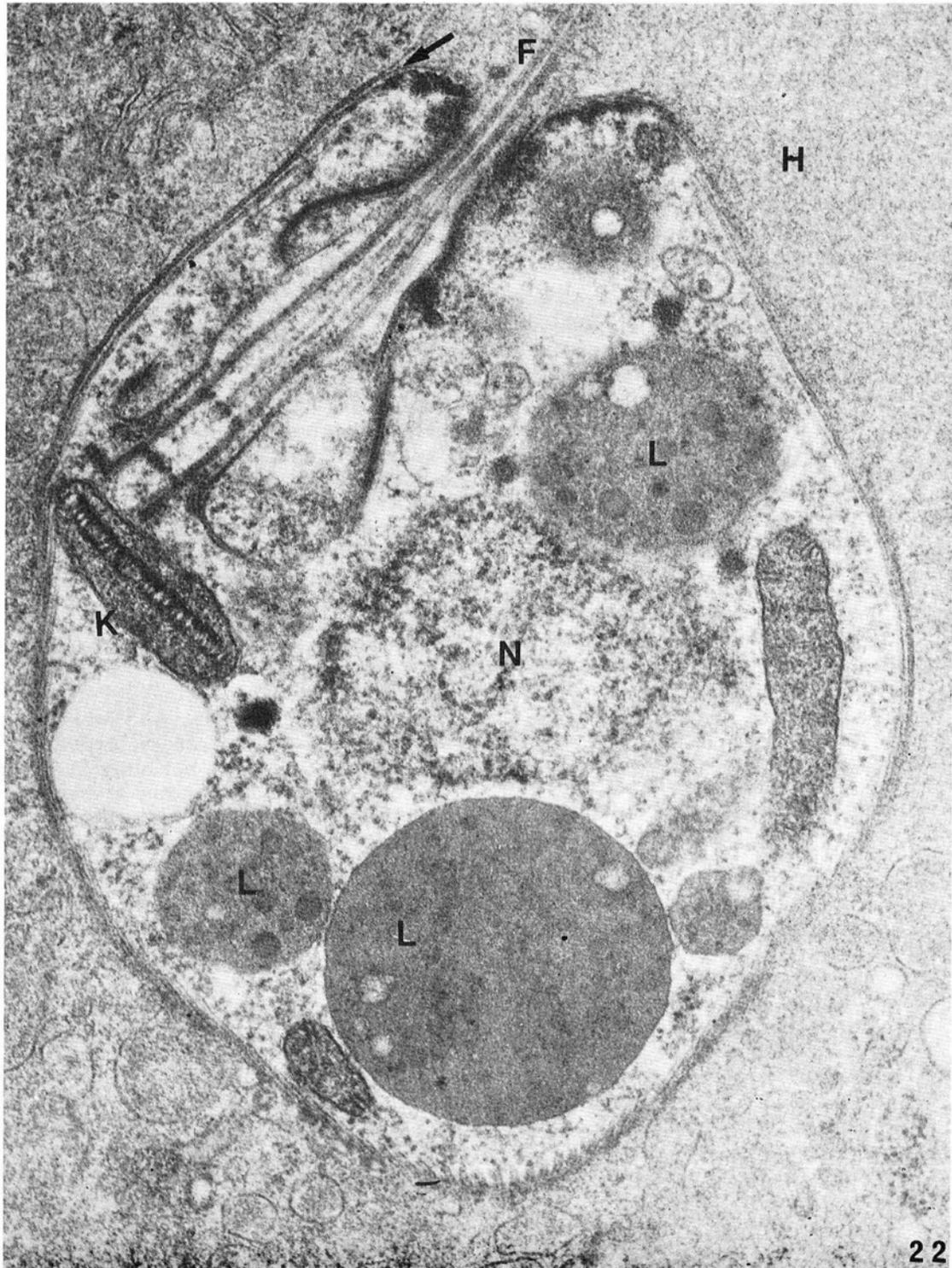


Fig. 22. Amastigote único en una vacuola histiocitaria (H) de contenido denso y a la membrana de la cual se adosa (flecha). F: flagelo, N: núcleo, L: gránulo denso, K: kinetoplasto. 47.000X.

LEISHMANIASIS DIFUSA

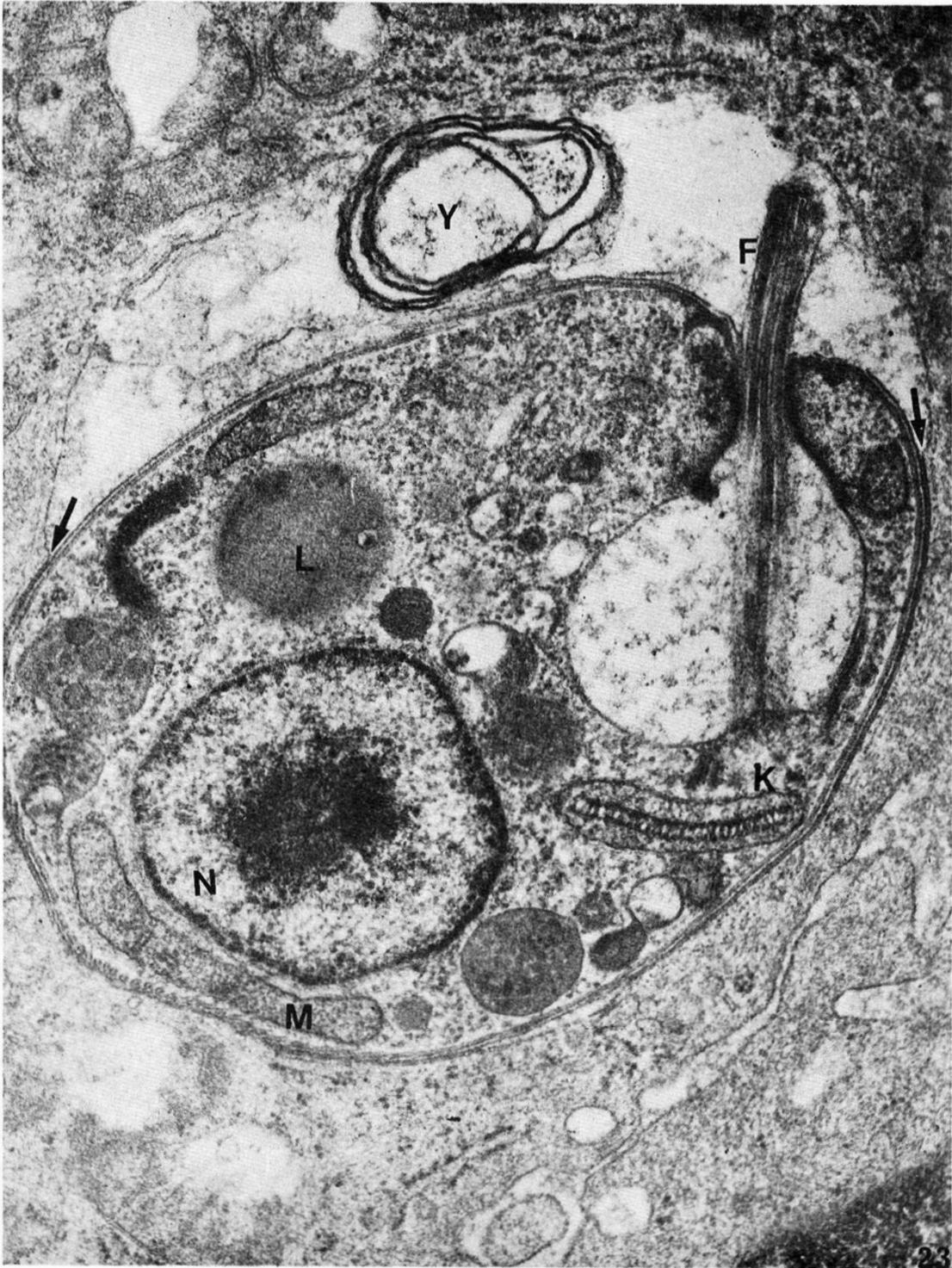


Fig. 23. Amastigote en la vacuola histiocitaria a la cual se adosa ampliamente. (flechas) F: flagelo, K: kinetoplasto, L: cuerpos densos, N: núcleo con nucleolo denso central, M: mitocondria, Y: figura mielínica. 43.000X.

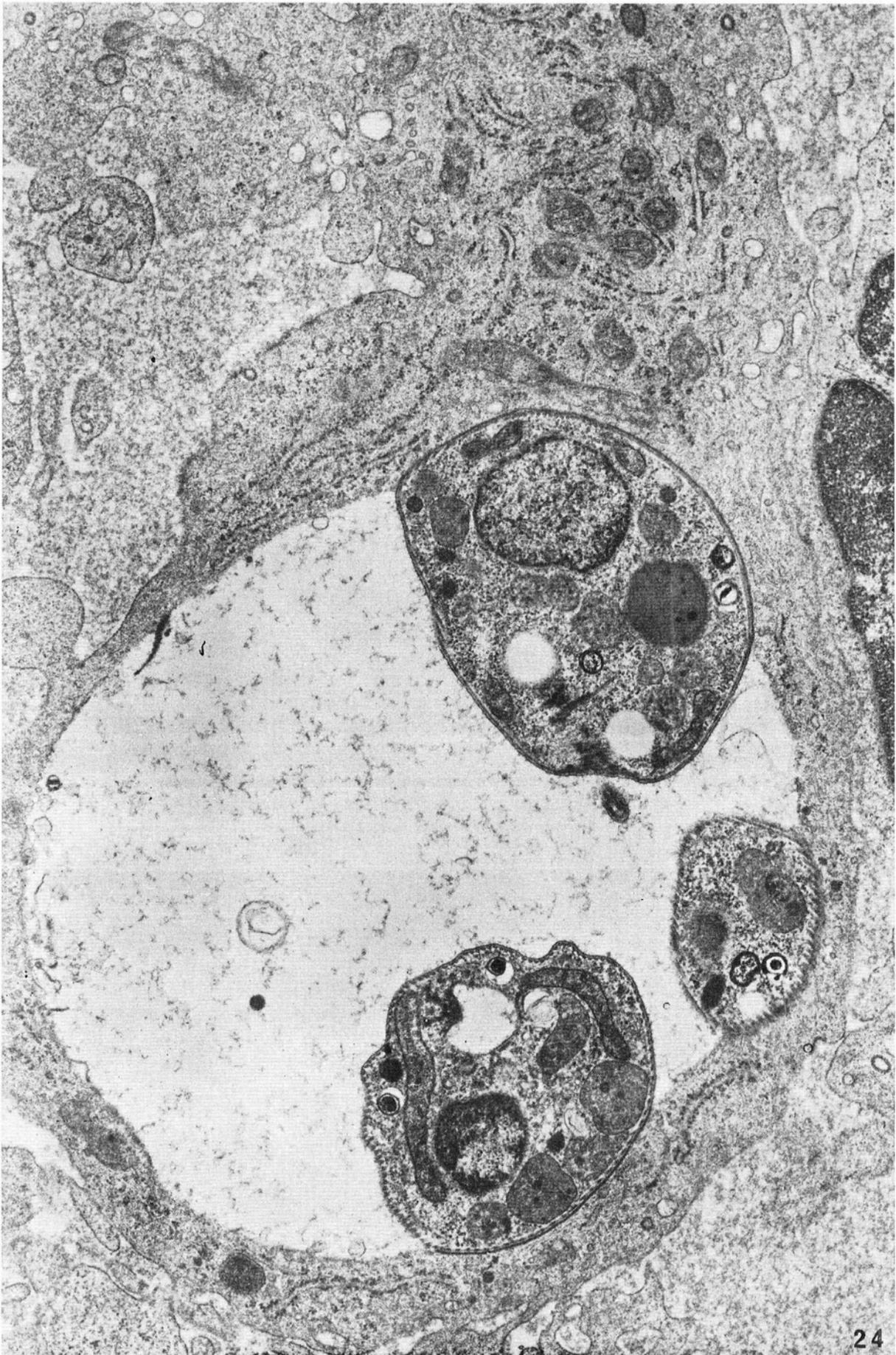
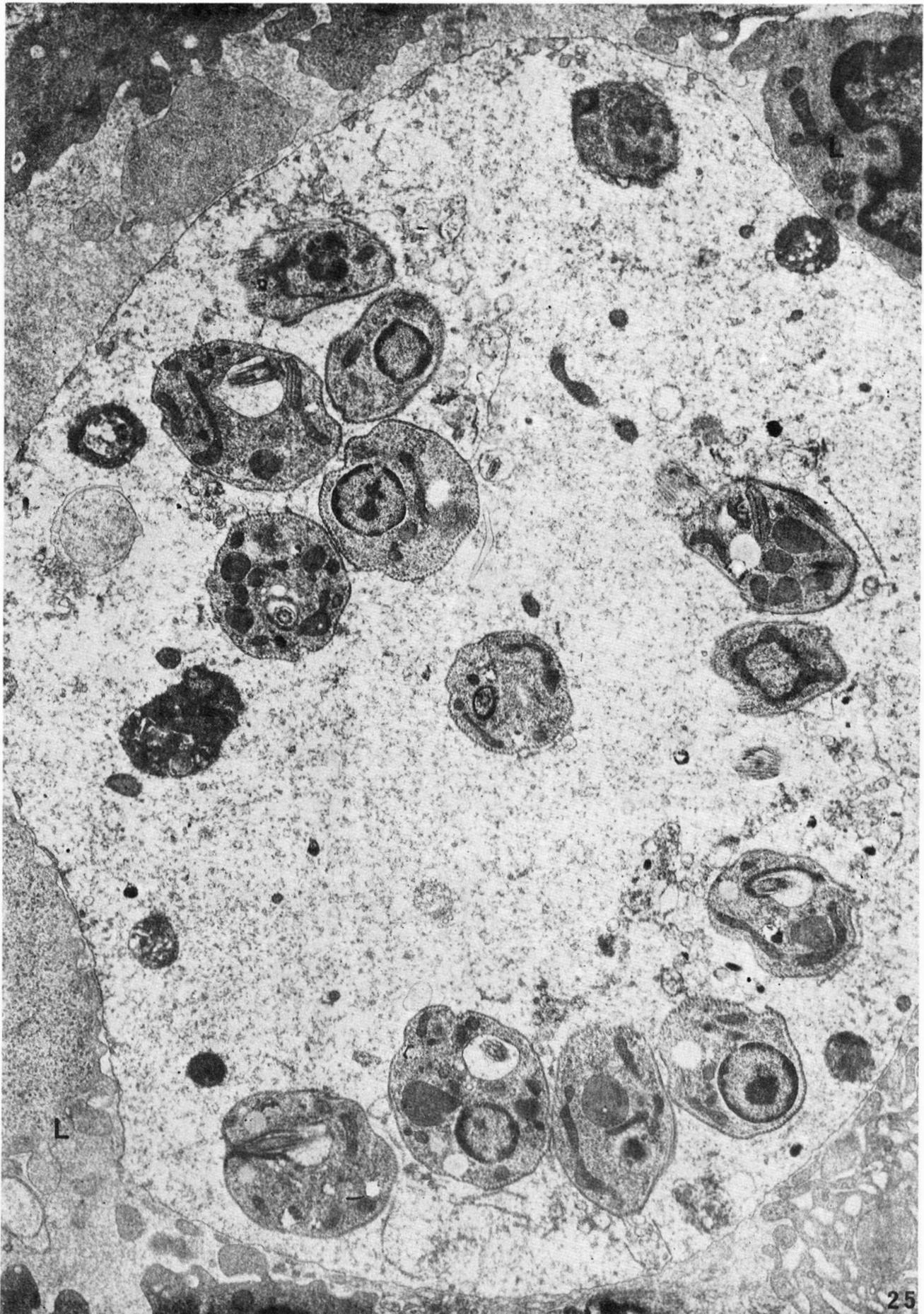
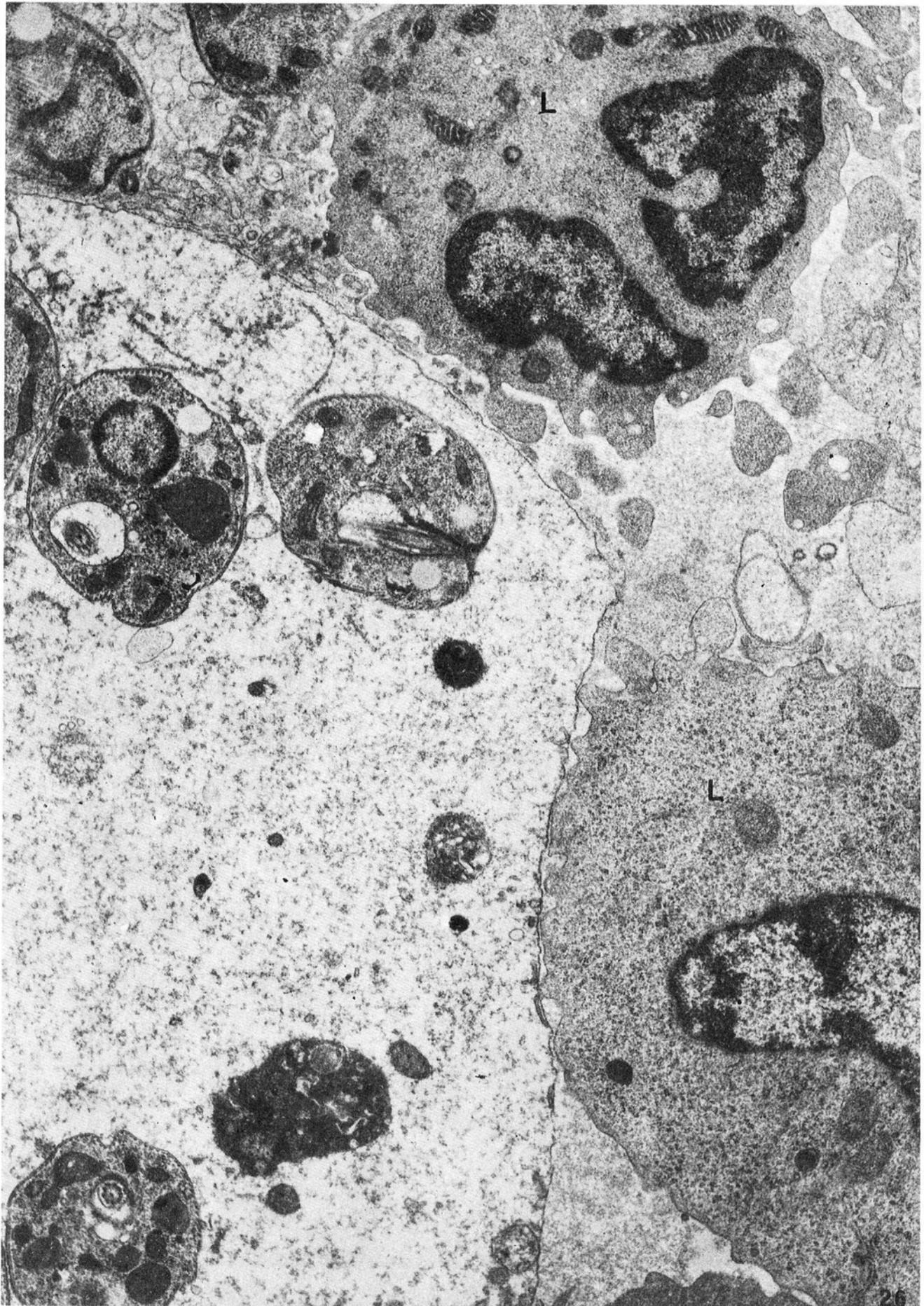


Fig. 24. Tres amastigotes se adosan a la membrana del fagosoma, que es de contenido claro. El citoplasma del macrófago es rico en retículo endoplásmico granuloso y mitocondrias. No tiene lisosomas ni presenta signos de activación. No se ve indicio alguno de lesión a los amastigotes. 27.000X.



Figs. 25-26. Dieciseis amastigotes se reconocen dentro de ésta gran vacuola que sugiere desintegración del macrófago (Fig. 25). Varios linfocitos (L) tocan la membrana del macrófago, imagen que se ve mejor en la figura 26, que es la prolongación del área inferior izquierda de la figura 25. Figura 25: 8600X. Figura 26: 12.000X.



De particular interés es la observación de Bryceson en Etiopía (9), según la cual la diseminación de la enfermedad puede ocurrir hasta 20 años después de la aparición de la lesión inicial. Esta generalmente era un nódulo semejante macroscópicamente a los presentados por nuestros pacientes 2 y 3.

Convit afirma que el paso de la pápula o nódulo inicial a la aparición de satélites es "largo, de años" (4).

Existen lesiones nodulares no ulceradas de leishmaniasis con clínica semejante a la de los casos 2 y 3 que no corresponden a LD. Son la biopsia y el Montenegro los exámenes de primera mano que orientan hacia el diagnóstico de la entidad. Si el nódulo carece de macrófagos vacuolados con numerosos amastigotes, se puede concluir que el caso no es LD.

En el caso uno el tratamiento con Glucantime® no fue efectivo. Las lesiones recidivaron al suspenderlo y la inflamación persistió; sin embargo, no se lograron demostrar amastigotes ni en las biopsias ni mediante la inoculación al hámster. Este hecho lo atribuimos a la acción parcial del medicamento. La persistencia de la inflamación puede explicarse por la presencia de antígenos leishmaniásicos residuales en las membranas celulares de los macrófagos o dentro de los plasmocitos del infiltrado (31). No existe explicación clara para la reaparición invariable de los amastigotes; este fenómeno podría explicarse mediante la persistencia de organismos resistentes bien sea en el ganglio linfático (8), o bien en algún macrófago dérmico. Ante la falta de respuesta inmune adecuada del huésped, proliferan y originan la recidiva.

Este trabajo confirma que las formas iniciales de LD son curables (4, 7, 8). El calor local empleado inicialmente como única forma de terapia en nuestro caso 2 mejoró al paciente induciendo la desaparición de los amastigotes, disminución de la reacción inflamatoria y depósito de tejido fibroso. El calor local ha sido la terapia más útil en otros casos de LD (23, 30) y experi-

mentalmente ha inducido la destrucción del parásito resistente a la acción de los macrófagos estimulados por linfoquina específica (32). Confirmamos pues que el calor local unido al Glucantime® cura la fase inicial de la leishmaniasis difusa.

Los factores que determinan la aparición de LD son confusos y posiblemente dependen tanto del huésped como del parásito; la situación es enteramente comparable a la lepra lepromatosa. La deficiencia inmunológica del huésped en la LD es específica para el germen (8, 11, 18) como se deduce de las reacciones cutáneas de hipersensibilidad retardada. En el huésped se ha demostrado que una célula mononuclear adherente, posiblemente un macrófago, es la responsable de la inhibición de la transformación blástica linfocitaria frente al antígeno leishmaniásico específico (18).

Por otra parte en Venezuela la *Leishmania mexicana pifanoi* se ha encontrado sólo en los casos de LD y no en lesiones leishmaniásicas usuales y en el Brasil, 6 de 20 casos de leishmaniasis producidos por *L. m. amazonensis* fueron LD (30). Experimentalmente se pueden producir lesiones difusas en el curí inoculado con *L. enrietti* si se interfiere con el drenaje linfático cutáneo. Se impide así la información y la respuesta inmune oportuna del ganglio linfático regional (33). Esta observación apoya la hipótesis de Bryceson que atribuye la difusión de las lesiones de sus pacientes al frecuente compromiso linfático que presentaban (11).

ABSTRACT

The clinical and histopathologic picture of four patients with diffuse leishmaniasis (DL) from four different areas of Colombia are presented. The initial diagnosis was made by histopathology in all of them. A 10 year old girl and an 80 year old male had disseminated lesions; the other two cases were two men of 33 and 62 years old who presented with nodular lesions treated successfully with local heat and Glucantime (R). The four cases had a negative Montenegro test. We confirm that DL may be cured when treated early before it becomes a disseminated disease.

Local heat was a powerful tool in treating one of the two cases with a unique nodular lesion. *L. m. amazonensis* was identified in this case by culture and isoenzyme analysis and *L. mexicana* was identified in the 80 year old patient by the same procedures. Hamsters inoculated with suspensions of the ground biopsies developed huge mouth and footpad histiocytomas. We illustrate the clinical aspects of the disease and discuss the histopathology and the electronmicroscopic leishmania-macrophage relationships. An overview of the characteristics of this entity and a review of the literature are presented.

AGRADECIMIENTOS Y RECONOCIMIENTOS

El caso uno fue presentado como trabajo libre al XXI Congreso de la Sociedad Colombiana de Patología - Cartagena, 1979 por el doctor José del C. Peniche. El caso tres nos fue gentilmente consultado por la doctora Ligia Castro, Profesora de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad del Cauca. La doctora Castro nos suministró también la figura 5. Los datos clínicos de este paciente los debemos a los doctores Juan Carlos Caicedo M., Médico Rural y Edgar Altuzarra, Profesor de Dermatología de la Universidad del Cauca. El doctor Donald Minter de London School of Hygiene and Tropical Medicine confirmó la identificación de la especie aislada del paciente dos como *L. m. amazonensis*. La doctora Diane McMahon-Pratt del Department of Epidemiology and Public Health, Yale University, School of Medicine, nos suministró amablemente los anticuerpos monoclonales usados en el estudio de estos casos. La Clínica del Meta de Villavicencio colaboró gentilmente en la atención médica brindada a nuestro segundo paciente.

Este trabajo se realizó con los auspicios del Instituto Nacional de Salud de Colombia y del Grant AI-20108 del National Institute of Health, U.S.A.

BIBLIOGRAFIA

1. 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: 97.
2. Prado Barrientos, L. Um caso atipico de Leishmaniose cutaneo mucosa (espundia). Mem. Inst. O. Cruz. 1948, 46: 415.
3. Convit, J., y Lapenta, P. Sobre un caso de Leishmaniasis tegumentaria de forma diseminada. Rev. Policlínica Caracas, 1948, 18 (100): 153.
4. Convit, J. Leishmaniasis tegumentaria difusa. Nueva entidad clinicopatológica y parasitaria. Rev. Sanidad Asist. Soc., 1958, 23: 1.
5. Convit, J., y col. Leishmaniasis tegumentaria difusa. Nueva entidad clinicopatológica y parasitaria. Arch. Venez Med Trop Parasitol Med. 1959, 3 (1): 218.
6. Medina, R. y Romero, J. Estudio Clínico y Parasitológico de una nueva cepa de Leishmania. Arch Venez Med Trop Parasitol Med., 1959, 3 (1): 298.
7. Convit, J., and Kerdel-Vegas, F Disseminated Cutaneous Leishmaniasis. Arch Dermatol. 1965, 91: 439.
8. Convit, J. et al. Diffuse Cutaneous Leishmaniasis: A disease due to an immunological defect of the host. Trans. Roy Soc. Trop. Med. Hyg. 1972, 66 (4): 603.
9. Bryceson, A.D.M. Diffuse Cutaneous Leishmaniasis in Ethiopia: I. The clinical histological features of the disease. Trans. Roy Soc. Trop. Med. Hyg. 1969, 63 (6): 708.
10. Bryceson, A.D.M. Diffuse Cutaneous Leishmaniasis in Ethiopia. II. Treatment. Trans. Roy Soc. Trop. Med. Hyg. 1970, 64 (3): 369.
11. Bryceson, A.D.M. Diffuse Cutaneous Leishmaniasis in Ethiopia. III. Immunological studies. IV. Pathogenesis. Trans. Roy Soc. Trop. Med. Hyg. 1970, 64 (3): 380.
12. Schnur, L.F., et al. On the identity of the parasite causing Diffuse Cutaneous Leishmaniasis in the Dominican Republic Trans. Roy Soc. Trop. Med. Hyg. 1983, 77 (6): 756.

LEISHMANIASIS DIFUSA

13. Balzer, R.J. et al. Leishmaniose Cutané Pseudolepromateuse en Ethiopie. Bull Soc. Pathol. Exot. 1960, 53: 293.
14. Cohen, H.A. Induction of delayed type sensitivity to leishmania parasite in a case of leishmaniasis cutanea diffusa with BCG and Cord-factor (Trehalose 6-6 dimycolate). Acta Dermatovener. 1979, 59 (6): 547.
15. Simpsom, M.H. et al. Disseminated anergic cutaneous Leishmaniasis: an autochthonous case in Texas and the Mexican states of Tamaulipas and Nuevo Leon. Arch Dermatol. 1968, 97: 301.
16. Ibarra, G., y col. Leishmaniasis lepromatoide. Dermatología (Mex). 1981, 25 (3): 484.
17. Bogaert Diaz, H y col. Leishmania Tegumentaria Americana: reporte de los primeros tres casos. Rev. Dominic. Dermatol. 1975, 9: 19.
18. Petersen, E.A. et al. Specific inhibition of lymphocyte proliferation responses by adherent suppressor cells in diffuse cutaneous leishmaniasis N. Engl. J. Med. 1982. 306 (7): 387.
19. Corrales, P.H., y Laines, HN. Leishmaniasis cutánea diseminada. Revisión del tema e informe del primer caso en Honduras. Medic. Cutanea. 1968, 3 (2): 119-124.
20. Nery-Guimaraes, F. Estado atual dos conhecimentos da "forma lepromatoide" da leishmaniose tegumentar (LT). O Hospital (Rio). 1965, 67 (1): 71.
21. Silva, D, Maroja, R. y cols. Leishmaniose anérgica hansenoide. Dermatol. Iberolatino-amer, 1972, XIV (4): 485.
22. Zerega, PF. Sobre un caso de Leishmaniasis tegumentaria difusa. Rev. Ecuator. Hig. Med Trop. 1961, 18 (1): 17.
23. Marinkelle, C.J. The control of leishmaniasis. Bull Who. 1980, 58 (6): 807.
24. Croker, B.P., Kuhn, R.E. Immunohistochemical detection of Trypanosoma cruzi in tissues of mice with experimental Chagas disease. Histochem. 1983, 77: 195.
25. Livni, N. et al. Immunoperoxidase method of identification of Leishmania in routinely prepared histological sections. Virchows Arch. A (Pathol Anat.), 1983, 401: 147.
26. Memahon-Pratt, D. et al. Monoclonal antibodies that distinguish subspecies of Leishmania braziliensis. J. Immunol. 1982, 129 (3): 926.
27. Memahon-Pratt, D. et al. Subspecies and Species - Specific antigens of Leishmania mexicana characterized by monoclonal antibodies. J. Immunol. 1985, 134 (3): 1935.
28. Rodríguez, G. Leishmaniasis. Biomédica (Bogotá) 1983, 3 (3): 77.
29. Simionescu, M., et al. Segmental differentiations of cell junctions in the vascular endothelium. The microvasculature. J. Cell Biol, 1975, 67: 863.
30. Lainson, R. The American leishmaniasis: some observations on their ecology and epidemiology. Trans. Roy Soc. Trop. Med. Hyg., 1983, 77 (5): 569.
31. Sells, P., Goldring, O.L. Plasma cells in the draining lymphnodes of cutaneous leishmaniasis patients contain Leishmania antigen. An Trop. Med. Parasitol. 1985, 79 (2): 215.
32. Scott, P. et al. Resistance to macrophage-mediated killing as a factor influencing the pathogenesis of chronic cutaneous leishmaniasis J. Immunol. 1983, 131 (2): 966.
33. Kadikar, DMH, Soulsby, EJJ. Model for disseminated cutaneous leishmaniasis. Science. 1975, 190: 1198.