

Enfermedad del Sueño,
Mal de Chagas y
Leishmaniasis

PROTOZOOS

Phylum Sarcomastigophora:

Subphylum Mastigofora (flagelos)

Orden Trichomonadida (*Trichomonas*)

Orden Diplomonadida (*Giardia*)

Euglenozoa

Orden Euglenida: *Euglena sp.* (vida libre)

Orden Kinetoplastida: Trypanosomátidos ←



Subphylum Sarcodina (amoeboides)

Orden Amoebida (*Entamoeba*)

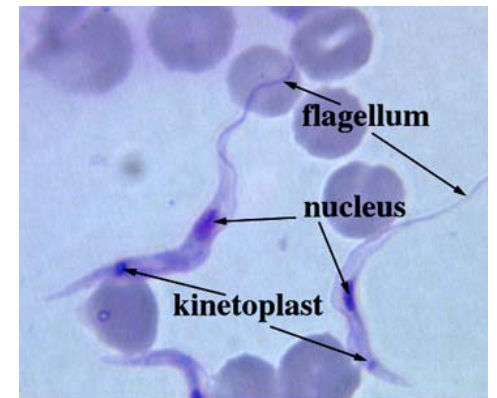
Phylum Apicomplexa (no móviles) o Sporozoa

Orden Eucoccidiorida

Plasmodium

Toxoplasma

Coccidios



Phylum (?) Microsporidia

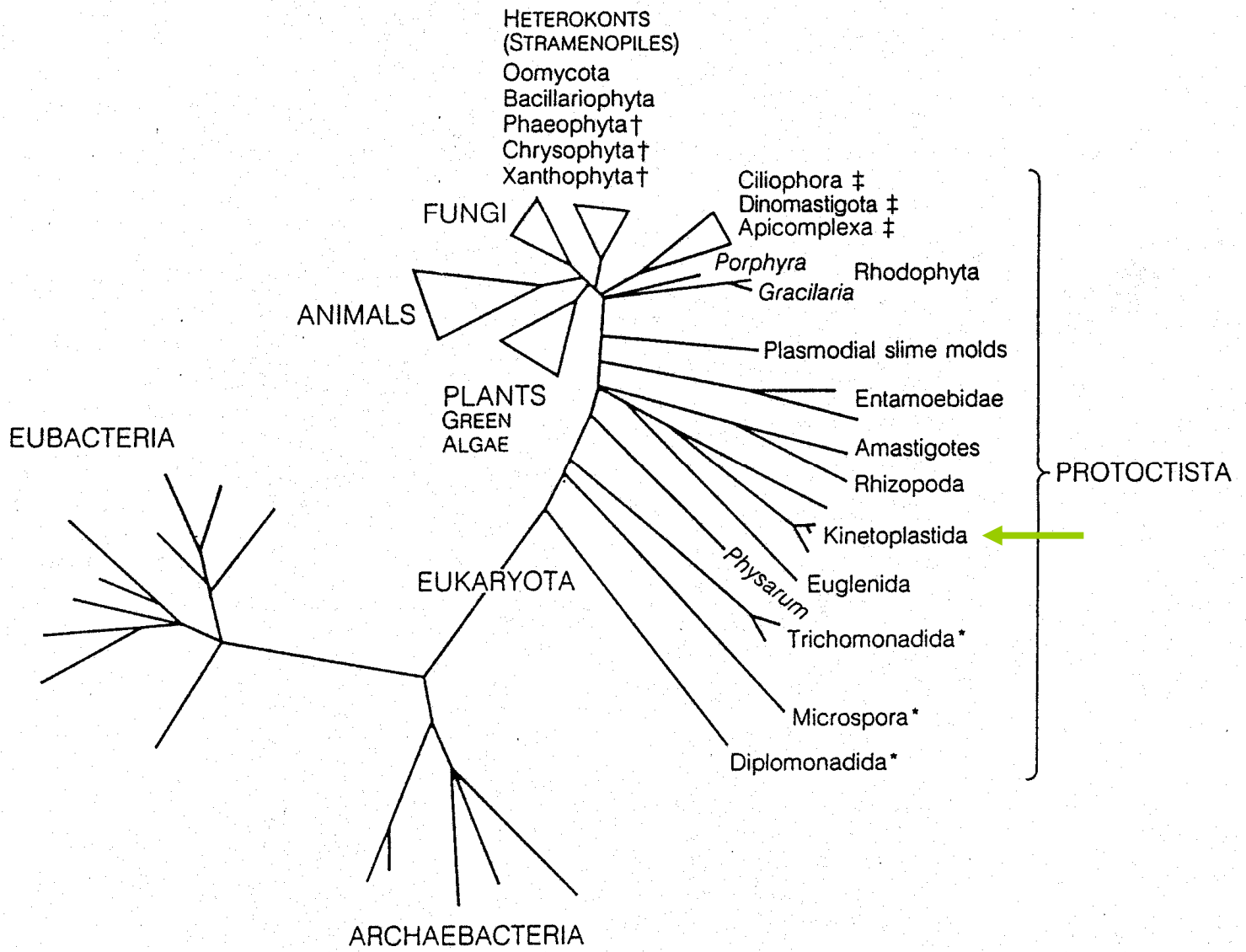
Phylum Ciliophora (móviles, ciliados)

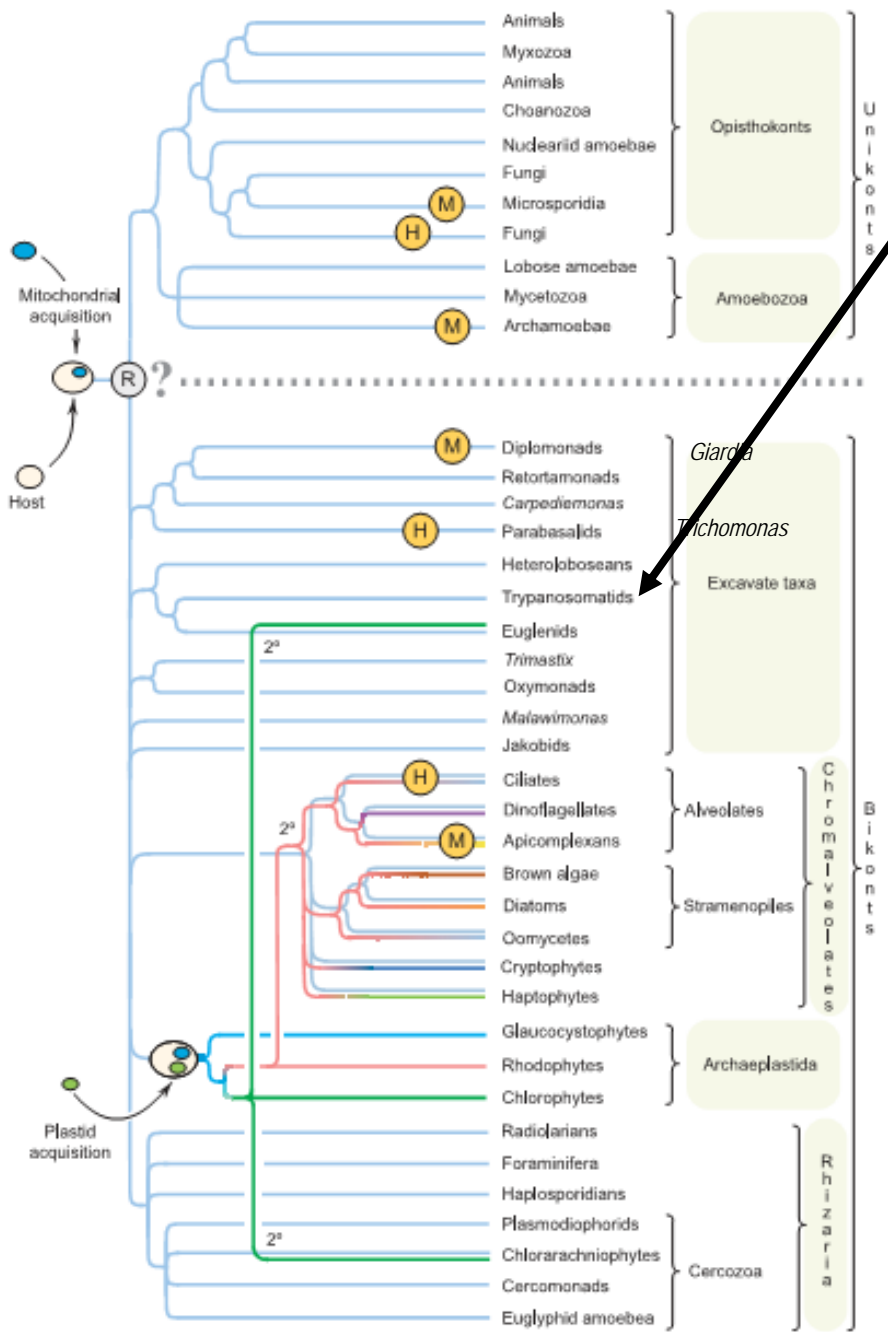
Balantidium coli

No patógenos: ciliados del rumen:

Paramecium

Tetrahymena





Euglenozoa:

Euglénidos: *Euglena*

Kinetoplástidos:

Bodónidos (dos flagelos, generalmente vida libre)

Bodo (vida libre)

Cryptobia (parasito de vertebrados acuáticos)

Trypanoplasma (idem. Transm. por sanguijuelas,

Trypanosomátidos (un flagelo, todos parásitos):

digeneicos { *Trypanosoma* (vertebrados y artrópodos)
Leishmania (vertebrados y artrópodos)

Phytomonas (plantas y artrópodos)

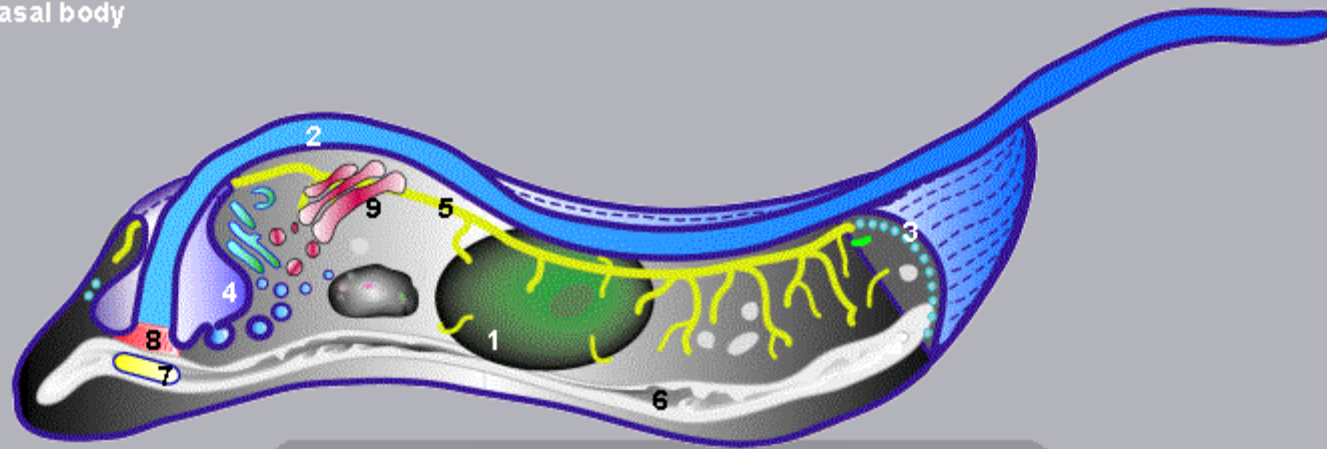
Crithidia (artrópodo)

Blastocrithidia (artrópodo)

monogeneicos { *Leptomonas* (artrópodo)

Herpetomonas (artrópodo)

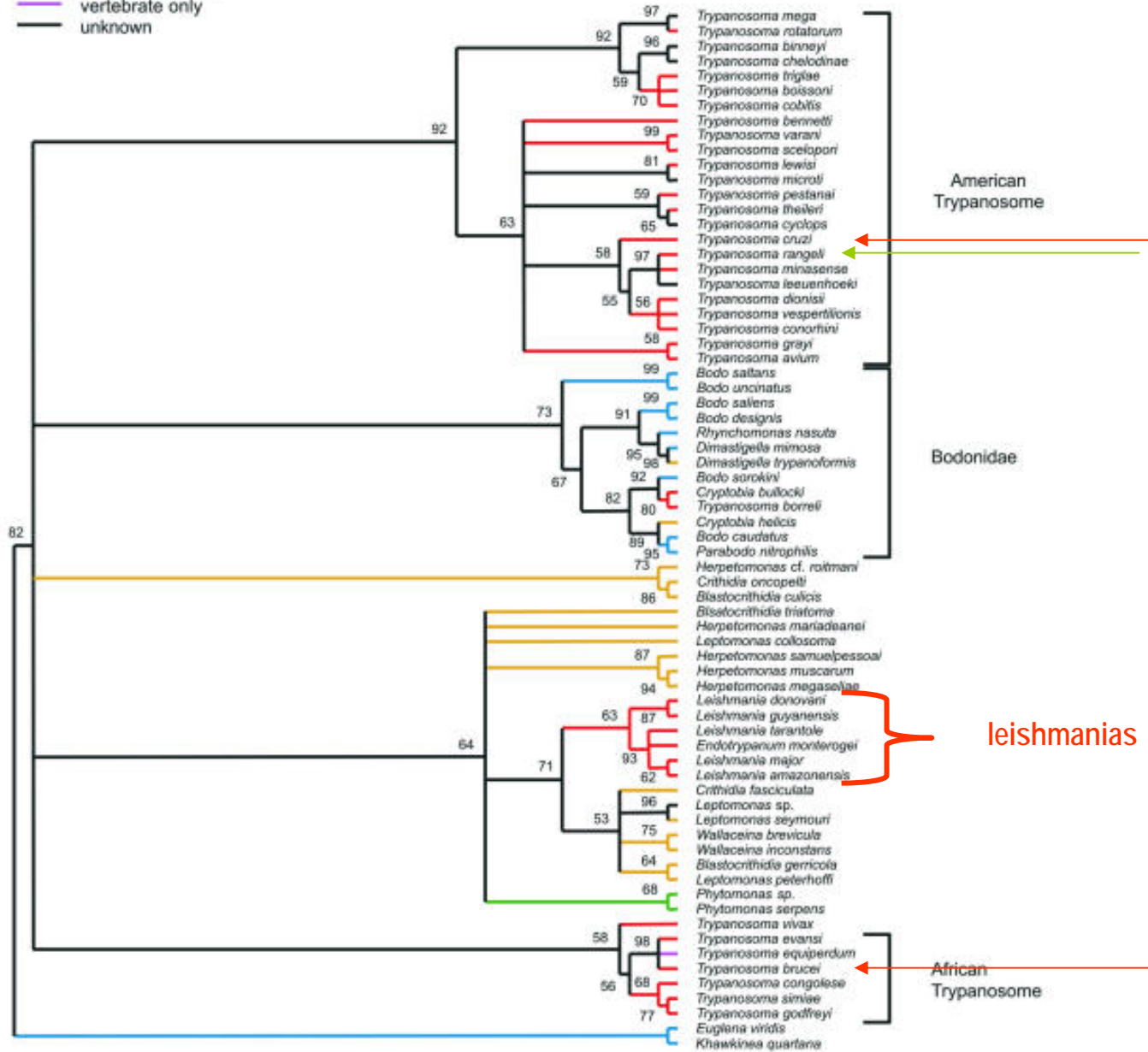
- 1 nucleus
- 2 flagellum
- 3 subpellicular microtubules
- 4 flagellar pocket
- 5 endoplasmic reticulum
- 6 mitochondrion
- 7 kinetoplast
- 8 basal body

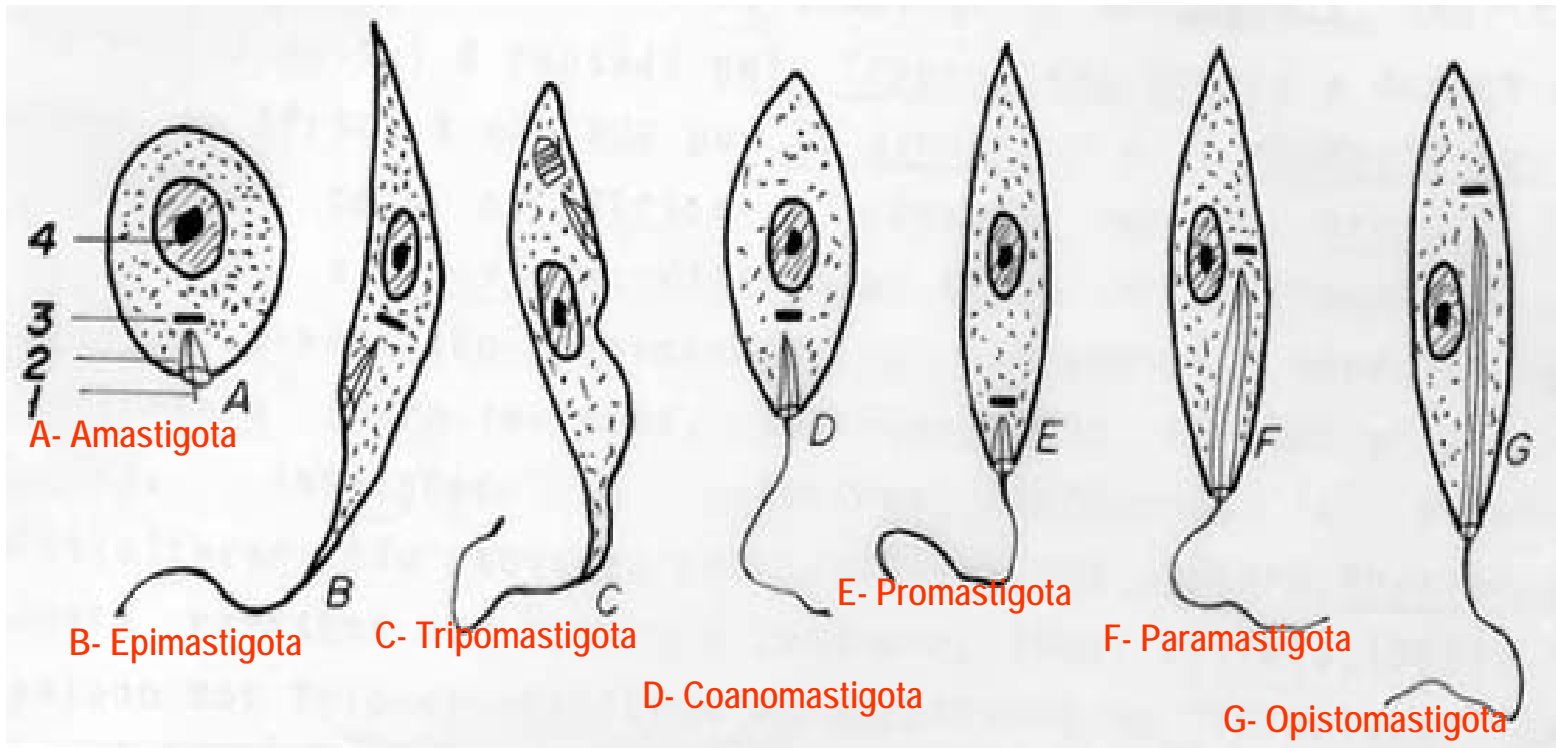


Markus Engster
Ludwig-Maximilians-Universitaet
Muenchen

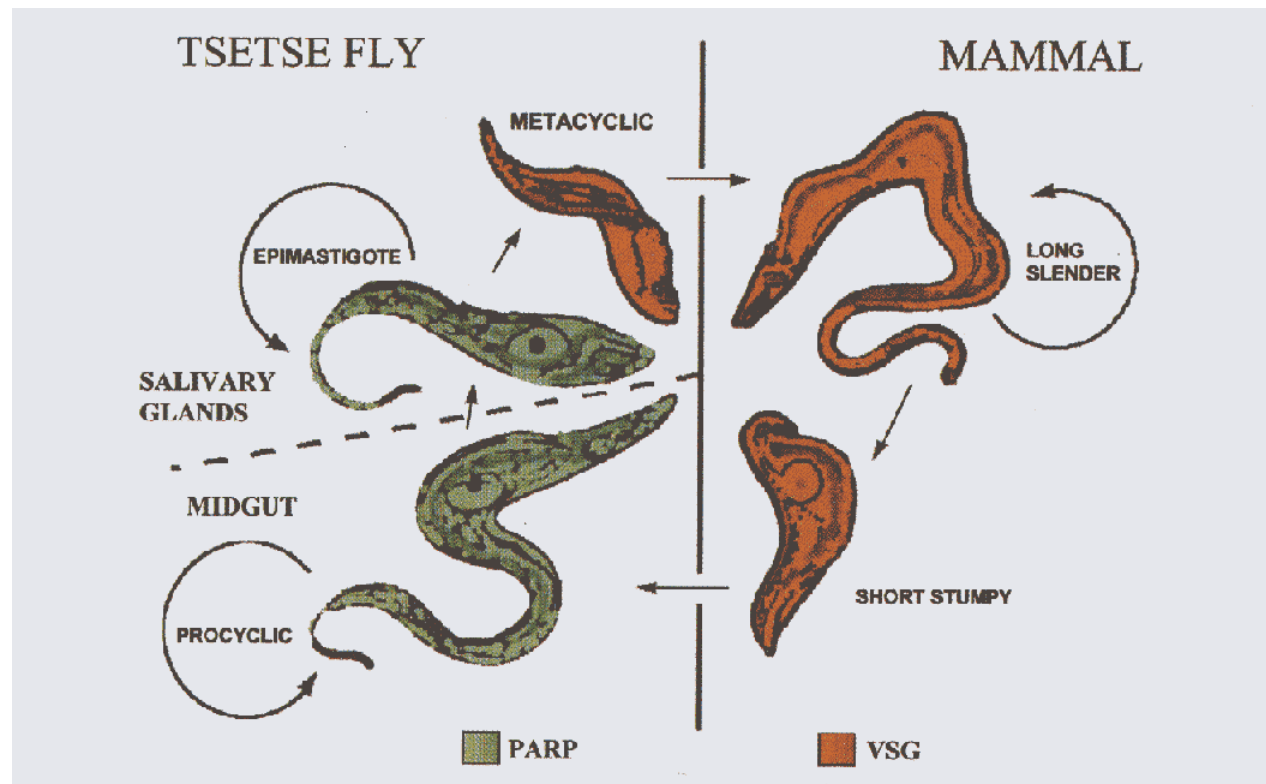
© Engster 2000

- free-living
- plant-invertebrate
- vertebrate-invertebrate
- invertebrate only
- vertebrate only
- unknown





Ciclo de vida de *T. brucei*



Parasitemia por *T. brucei*

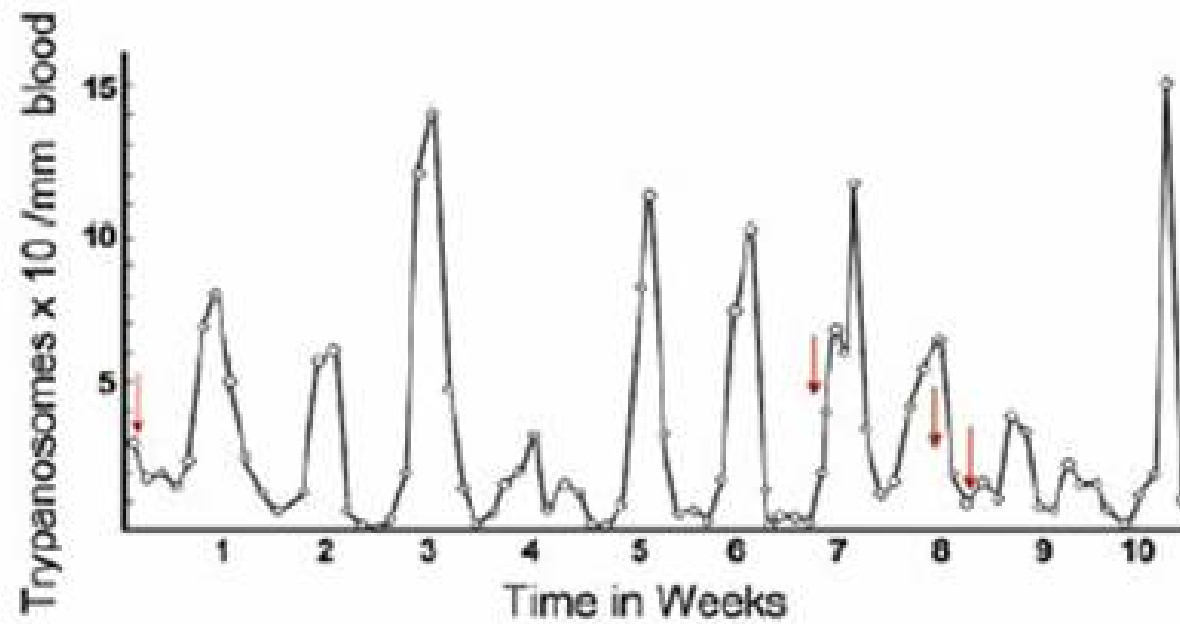
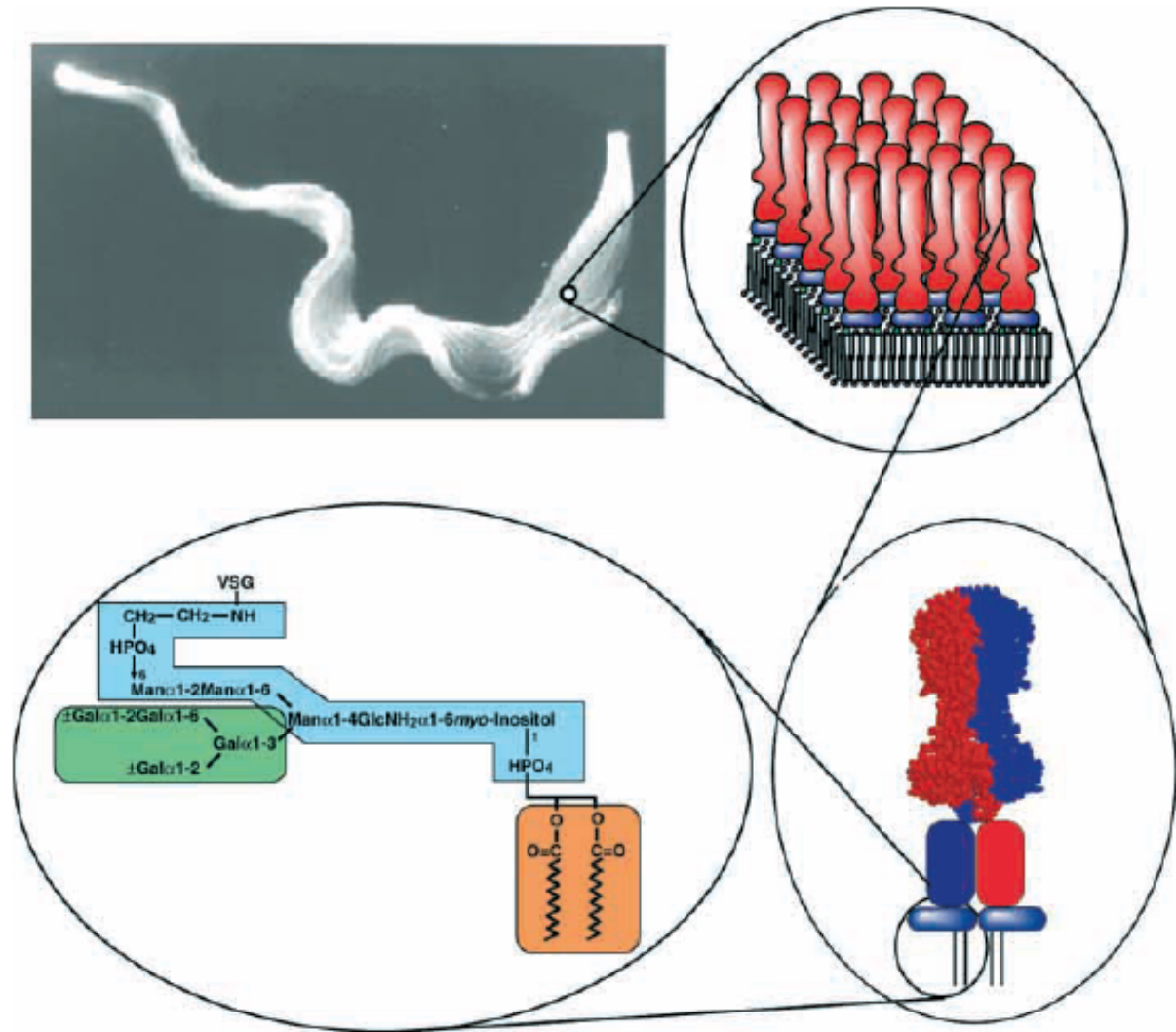
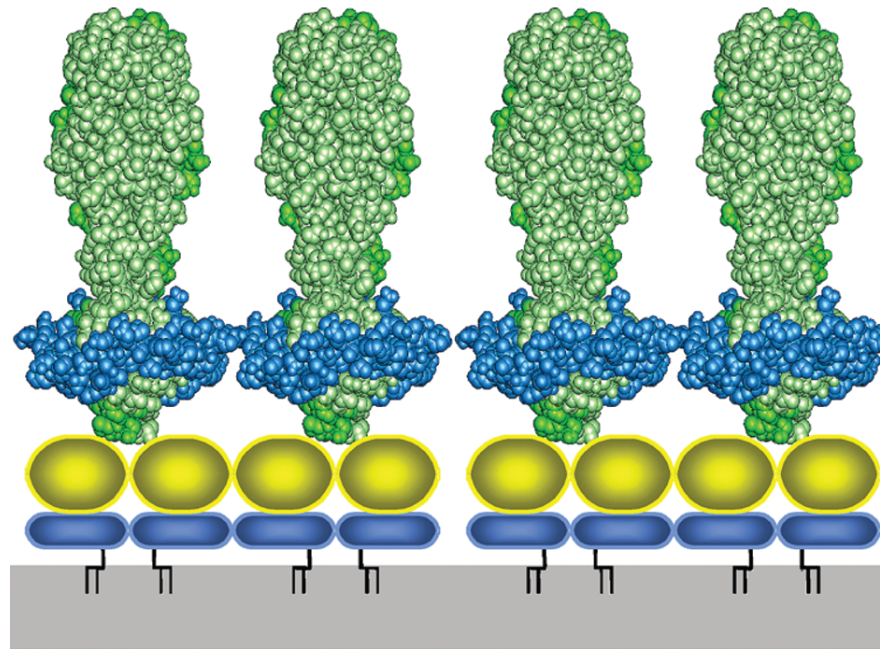


Fig. 2. The role of the African trypanosome and the VSG coat in providing the first GPI structure. A scanning electron micrograph (courtesy of Michael Duszenko) of a bloodstream form of *T. brucei* (top left) is shown next to a cartoon model (top right) of a 20 nm×20 nm section of the plasma membrane (Ferguson, 1997). The structure of a VSG dimer, based on the N-terminal crystal structure (Blum et al., 1993), is shown (bottom right) next to the primary structure of the GPI anchor (Ferguson et al., 1988) (bottom left). The section of the GPI anchor structure shown in blue is conserved throughout the eukaryotes. The galactose side-chain (shown in green) and the fatty acids of the PI moiety, which are both myristate (shown in pink), are unique to VSGs.



Elevation



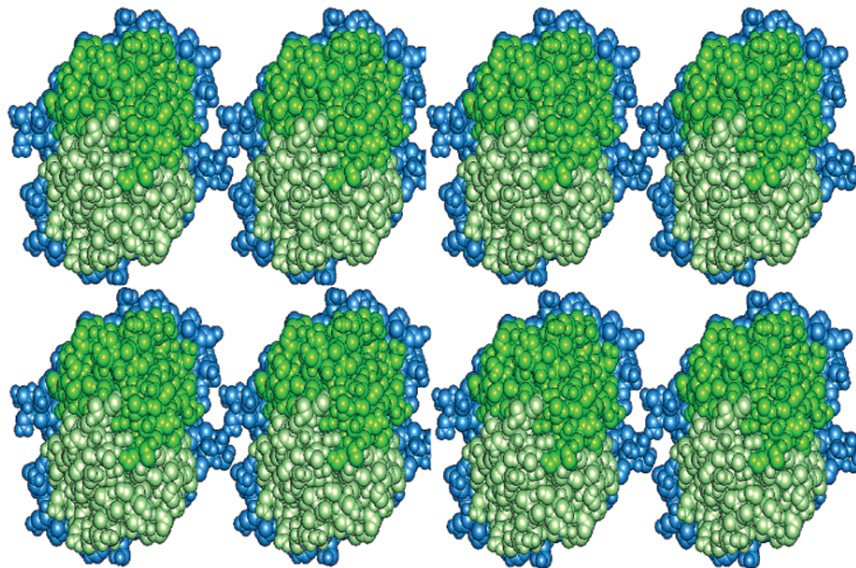
N-terminal domain

Hips (widest point)

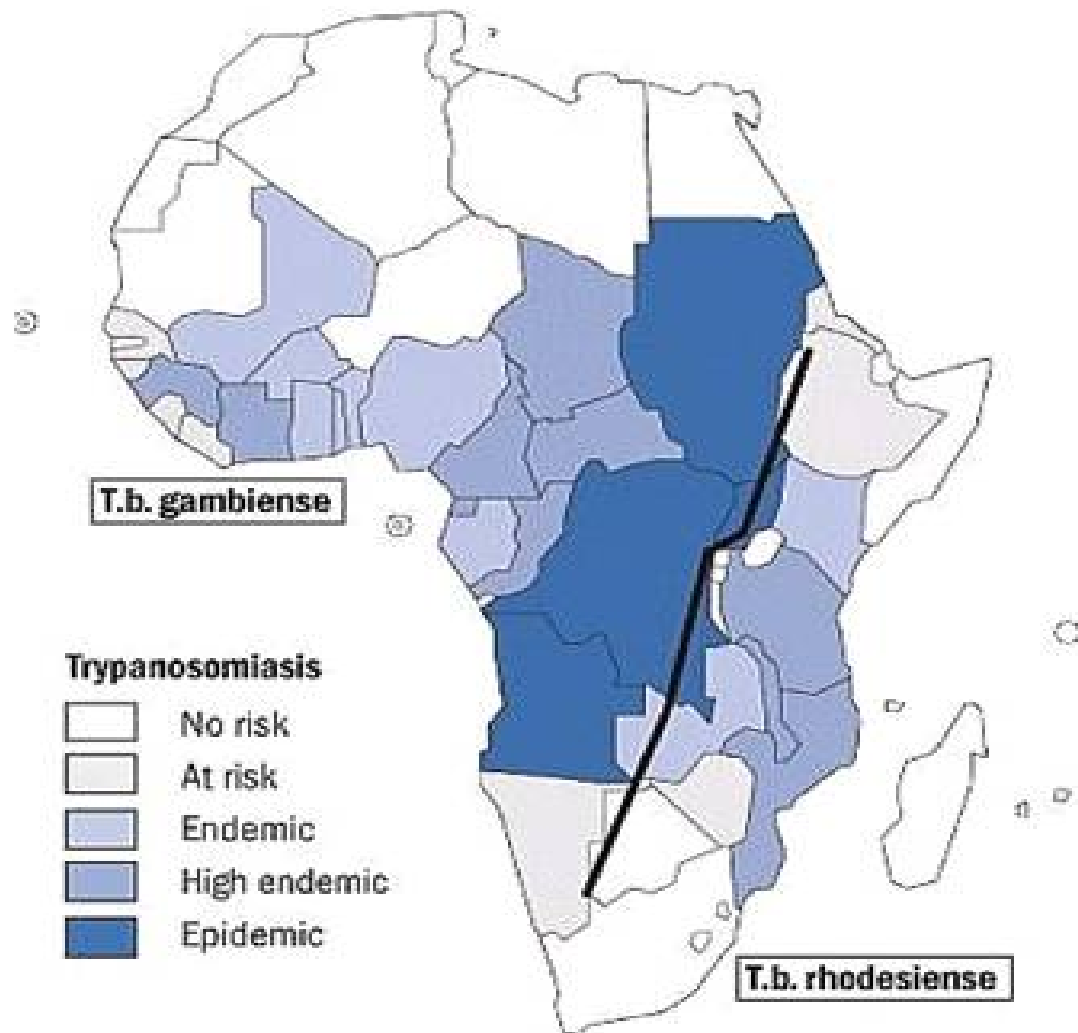
C-terminal domain

GPI-anchor

Plan



VSG dimer



Complejo Brucei: *Trypanosoma brucei brucei* (rumiantes y otros mamíferos)

Trypanosoma brucei rhodesiense (humanos y otros mamíferos)

Trypanosoma brucei gambiense (humanos y otros mamíferos)

Ciclo de vida y Morfología

El ciclo comienza cuando una mosca tse-tse toma sangre de un mamífero infectado e ingiere formas tripomastigotas redondeadas ("stumpy") del parásito.

Este se diferencia a una forma alargada conocida como tripomastigota procíclico, en el intestino medio del insecto.

Las formas procíclicas se multiplican en el intestino medio y posterior y luego de dos semanas los parásitos migran a la glándula salival de la mosca.

Allí el parásito se fija al epitelio de la glándula y se diferencia a la forma epimastigota que sigue multiplicándose. En esta etapa se cree que puede haber intercambio genético entre células de epimastigotes aledaños, a modo de reproducción sexual, al menos en una ínfima población de parásitos.

En dos a cinco días los epimastigotes terminan por diferenciarse a tripomastigotes metacíclicos, que constituyen la forma infectiva.

Estos tripomastigotes son introducidos en el torrente sanguíneo del mamífero junto con la saliva de la mosca en el momento de la picadura.

En sangre, el tripomastigote (alargado o "slender") se multiplica por fisión binaria longitudinal, es circulante y no produce infecciones intracelulares.

La parasitemia aumenta rápidamente hasta que el sistema inmunológico del paciente controla momentáneamente la proliferación. Los tripomastigotes están cubiertos por una densa capa de glicoproteínas antigénicas (VSG), de membrana plasmática. Cuando la parasitemia llega a un mínimo, una pequeña población de parásitos empieza a proliferar nuevamente. Esta población está constituida por clones celulares que han logrado expresar una nueva VSG en su superficie con nuevas propiedades antigénicas, lo que les permite evadir el sistema inmunológico. Este fenómeno se conoce como "variación antigénica". Estas oleadas de parasitemia son características de la enfermedad y se producen con picos cada 7-14 días. Cuando la parasitemia es muy elevada se encuentran parásitos en sangre, linfa e incluso en fluido cerebro-espinal.

Una pequeña población de tripomastigotes sufren una diferenciación a la forma redondeada o "stumpy". Estos organismos conservan la forma básica de un tripomastigote pero son más cortos y anchos, poseen todavía la membrana ondulante, pero su flagelo no emerge de ella, perdiendo movilidad. No son replicativos. Esta es la forma infectiva para la mosca y la que reestablece el ciclo si es ingerida por el insecto.

Patología

La enfermedad del sueño o tripanosomiasis africana es provocada por tripanosomas del complejo *Trypanosoma brucei* del cual existen tres subespecies:

Trypanosoma brucei brucei: no infectiva en humanos pero causante de graves perjuicios económicos por afectar al ganado vacuno (enfermedad conocida como *nagana*).

Trypanosoma brucei gambiense: causante de afecciones graves en humanos, en África Centro-Occidental.

Trypanosoma brucei rhodesiense: causante de afecciones humanas graves, fulminantes, en África Centro-Oriental. Se lo considera una variante de *T. b. brucei* y como tal infecta a los mismos animales (ganado vacuno y venados autóctonos). Dado que las especies de *Glossina* de esta región tienen preferencia por estos animales constituyen el reservorio natural de la enfermedad y complica su erradicación.

La tripanosomiasis causada por *T. b. gambiense* tiene un curso largo y crónico, siendo fatal luego de la invasión del sistema nervioso central, lo cual ocurre luego de varios años. Luego que el hospedero es infectado por una mosca, se produce un chancro en la región de entrada que se desarrolla en pocos días y se resuelve espontáneamente al cabo de dos semanas. Los tripomastigotas pasan al torrente sanguíneo donde se multiplican, permaneciendo por meses en baja parasitemia, asintóticamente. La detección del protozoo es dificultosa. Este es el comienzo del estadio I de la enfermedad y en esta etapa puede revertir espontáneamente.

La parasitemia aumenta y la sintomatología se evidencia cuando hay invasión de nódulos linfáticos. Las olas de parasitemia descritas anteriormente coinciden con picos febriles y sudoración nocturna, dolor de cabeza y muscular, seguidos de períodos asintomáticos. En los períodos febriles el parásito puede ser visto con facilidad en frotis de sangre. El estadio II comienza con la invasión del sistema nervioso central. Esto va acompañado de cambio de personalidad, meningoencefalitis, apatía, confusión, fatiga y somnolencia, terminando en coma y muerte, frecuentemente producida por infecciones secundarias, debido a la inmunosupresión concomitante. Estos últimos síntomas son responsables del nombre de la enfermedad.

La tripanosomiasis causada por *T. b. rhodesiense* tiene un curso corto, agudo, pudiendo causar la muerte en pocos meses. Transcurre con parasitemias más elevadas y la invasión del sistema nervioso ocurre mucho más rápidamente. La muerte puede ocurrir al principio del estadio II, probablemente sin relación con el daño neurológico.

Incidencia: existen 55 millones de personas en riesgo de contraer la enfermedad en 36 países del África Sub-Sahariana y al menos 300 000 infectados, cifra que se incrementa con 50 000 nuevos casos por año.

Vectores: El vector de la enfermedad es la mosca tse-tse, nombre vulgar que agrupa a insectos del género *Glossina*. *G. morsitans* es la especie transmisora en África Centro-Oriental (*T. b. rhodesiense*, *T. b. brucei*) mientras que *G. palpalis* transmite *T. b. gambiense* en el Oeste. Tanto la hembra como el macho son hematófagos, por lo que ambos son igualmente importantes en la dispersión de la enfermedad.

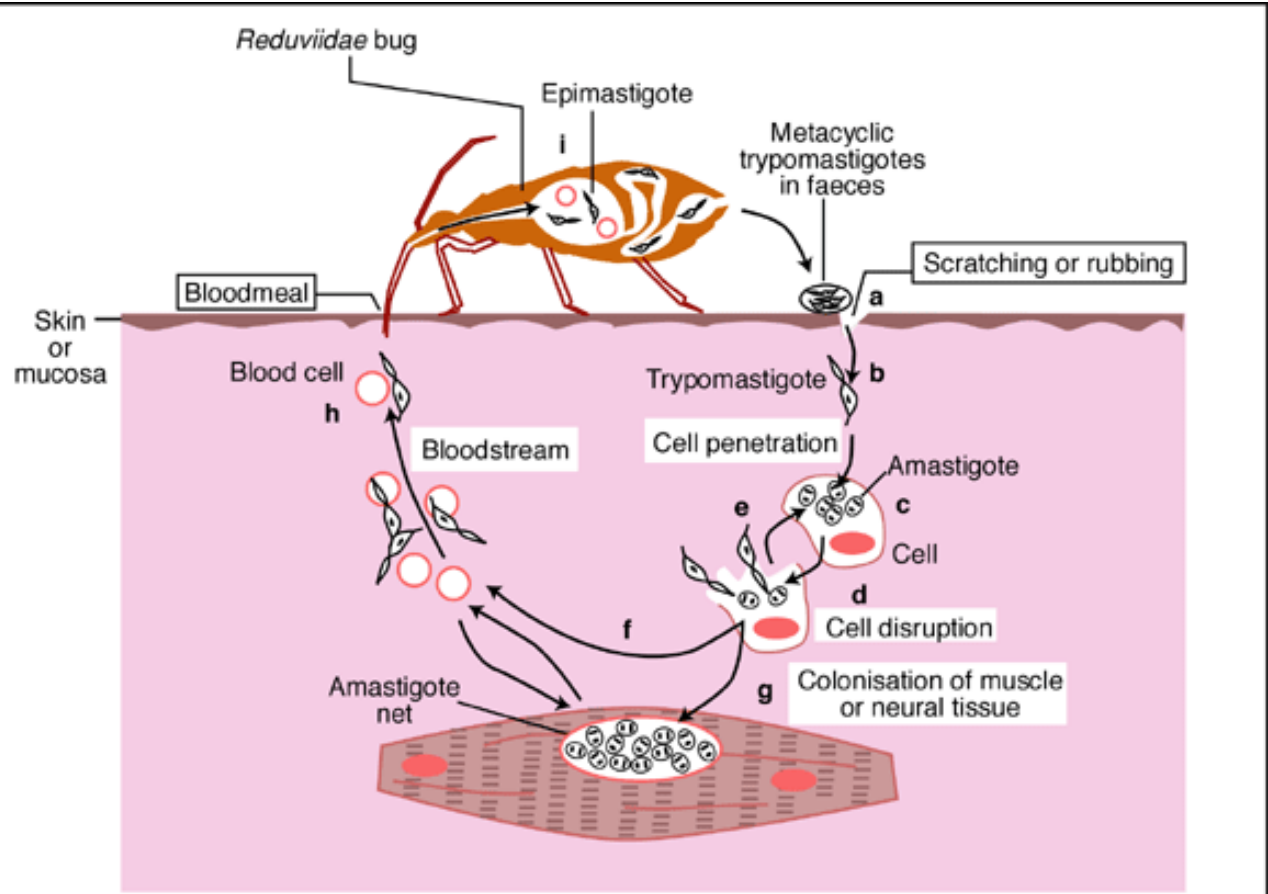
Diagnóstico

Ciclos febriles, agrandamiento de nódulos linfáticos, especialmente en la parte posterior del cuello, salpullido eritematoso y retardo en la sensación de dolor.

El diagnóstico definitivo depende de la demostración de la presencia del parásito en sangre, linfa y líquido cefalorraquídeo, lo cual se lleva a cabo mediante la observación de frotis teñidos con M.G.G o Giemsa. Aunque el uso de métodos indirectos no sería necesario por la alta parasitemia, existen ensayos (ELISA) que pueden ser utilizados, fundamentalmente para el control o seguimiento post-medicación.

Trypanosoma cruzi





Schematic representation of the life cycle of the flagellate protozoan *Trypanosoma cruzi*

Expert Reviews in Molecular Medicine ©2002 Cambridge University Press



Triatoma infestans



Barbeiro

Panstrongylus sp.



Rhodnius prolixus

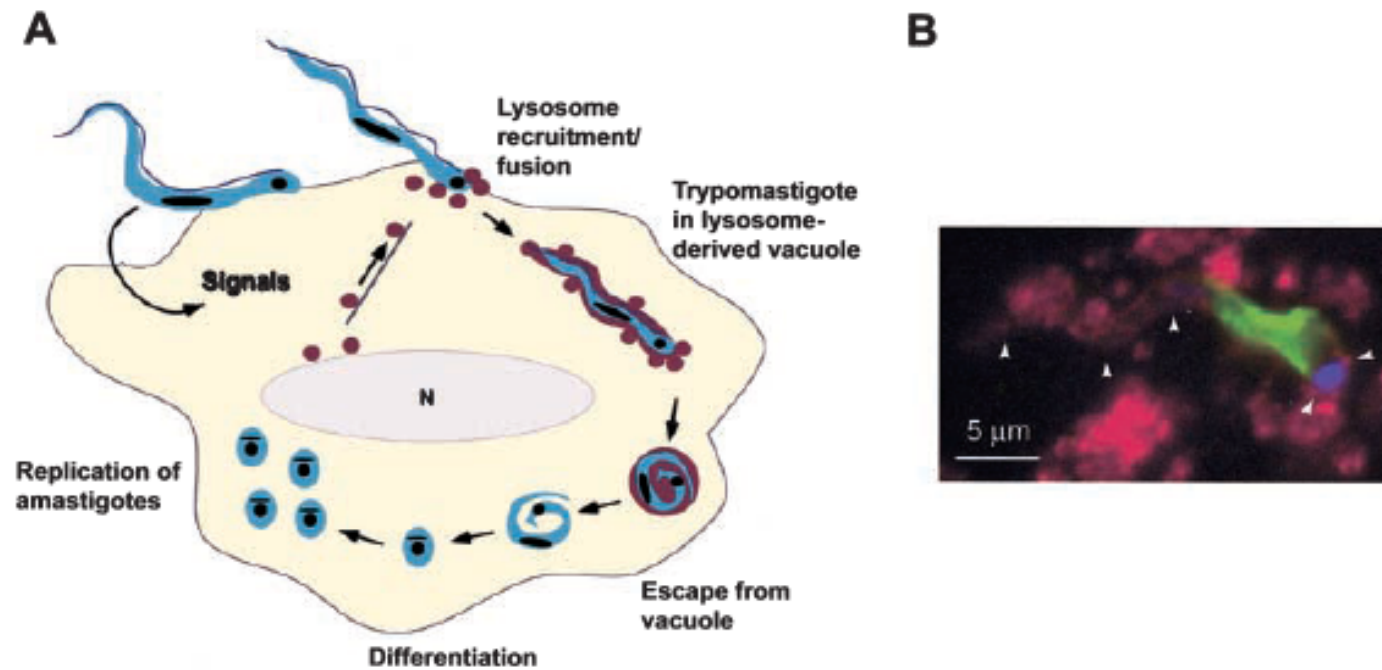
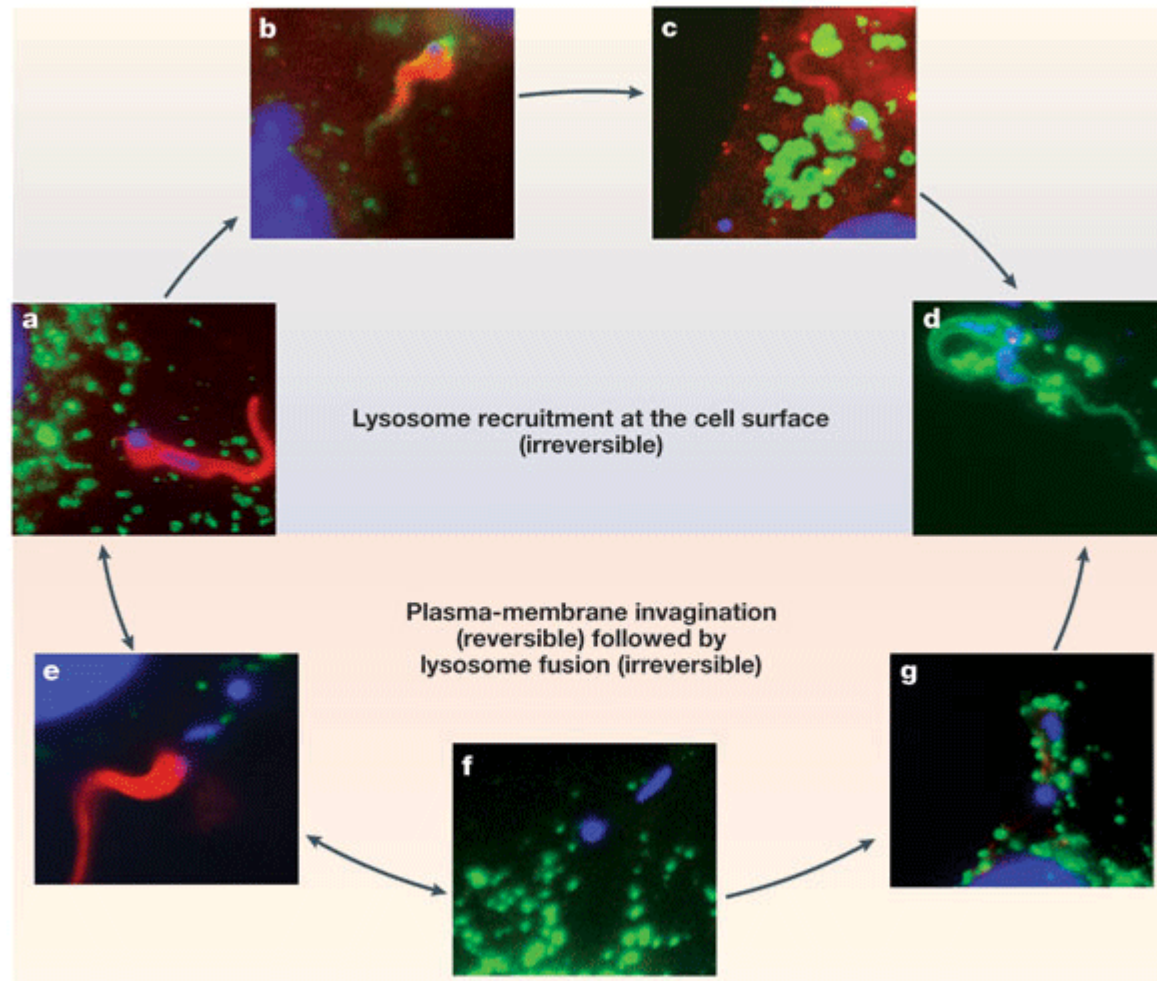


Fig. 1. Invasion by *T. cruzi* involves early recruitment of host cell lysosomes.

A. Schematic representation of the *T. cruzi* intracellular infection cycle: trypomastigotes associate with the surface of mammalian cells, trigger signalling pathways that lead to the localized recruitment and fusion of host cell lysosomes with the plasma membrane and generation of a lysosome-derived parasitophorous vacuole. Parasites are released into the cytoplasm following disruption of the vacuole, differentiate to replicative amastigote forms and begin to divide at ~24 h post infection.

B. Immunofluorescence staining demonstrating co-localization of host cell lamp-1 (red), a lysosomal marker, with partially internalized *T. cruzi* trypomastigote (extracellular portion stained green) in a primary rat cardiomyocyte.



Copyright © 2005 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Microbiology

The images illustrate the steps involved in the two known pathways of *T. cruzi* entry into non-phagocytic cells. Parasites outside cells are stained in red, host-cell lysosomes are stained in green, and parasite and host-cell DNA are stained in blue. Top panel: (a) shows an extracellular trypomastigote (red) attached to the host-cell surface. Through intracellular signaling, trypomastigotes recruit lysosomes to the attachment site, while remaining extracellular (b,c). Subsequent gradual fusion of lysosomes generates the parasitophorous vacuole, which tightly surrounds the parasite (d); no reversal of entry is observed in this case. Bottom panel: *T. cruzi* promotes invagination of the host-cell plasma membrane (e,f), an event that can lead to complete internalization or escape of the parasite back into the extracellular medium. Note that when the trypomastigote is partially intracellular, only the extracellular portion stains in red. During this plasma-membrane-invagination process, lysosomes are also progressively recruited for fusion (g), leading to formation of a stable parasitophorous vacuole (d). When lysosome fusion is blocked, the entry process can be reversed, with the release of infective trypomastigotes back into the extracellular media.

Morfología: Este parásito se presenta bajo 3 formas morfológicas:

Tripomastigote:

Tiene forma fusiforme con extremos afinados, con un tamaño de 20 μ m.

Posee un núcleo central con un kinetoplasto ubicado en posición posterior al núcleo.

Posee un flagelo que nace del kinetoplasto y contornea a una membrana ondulante que recorre todo el cuerpo del parásito. Este flagelo se hace libre en la extremidad anterior.

Representan la forma infectiva no replicativa del parásito. Los tripomastigotes presentes en la sangre del hospedero mamífero son denominados tripomastigotes sanguíneos, mientras que aquellos presentes en el intestino posterior del hospedero intermediario (vector) se denominan tripomastigotes metacíclicos

Epimastigote. Posee un núcleo central y un kinetoplasto del cual emerge un flagelo y membrana ondulante Sin embargo, a diferencia del anterior, el kinetoplasto se halla en posición anterior con respecto al núcleo y la membrana ondulante es corta. Aspecto fusiforme y tamaño similar al tripomastigote. Se halla en el intestino medio de triatominos y en los medios de cultivo. Es la forma replicativa en el insecto.

Amastigote: Tiene forma ovoide, de 2 a 3 μ m de diámetro. Núcleo central y kinetoplasto, flagelo no emergente. Es de localización intracelular y constituye la forma de multiplicación en los mamíferos.

Ciclo Biológico

Presenta un ciclo evolutivo complejo en el cual intervienen 2 hospederos: un hospedero vertebrado (mamíferos placentarios y marsupiales) y un hospedero intermediario o insecto vector. Con respecto a este último en nuestro medio el más común es el *Triatoma infestans* o vinchuca pero a lo largo del continente americano existen otras especies de insectos hematofágicos que pueden actuar como vectores de este parásito.

Los insectos vectores se infectan al ingerir sangre con tripomastigotes de individuos parasitados. En el lumen del intestino medio del insecto los parásitos se multiplican activamente como epimastigotes, por fisión binaria. Al cabo de 15-30 días se desarrollan tripomastigotes en el intestino posterior del triatoma.

Cuando el insecto infectado pica al mamífero deposita sus deyecciones con tripomastigotes metacíclicos que atraviesan la piel por el sitio de la picadura o por las mucosas.

En el mamífero los tripomastigotes primeramente son captados por células fagocíticas presentes en los tejidos cercanos al sitio de ingreso y se diferencian a amastigotes. Estos se multiplican por fisión binaria y repletan la célula que termina por romperse, liberando los parásitos en forma de tripomastigotes. Los tripomastigotes liberados se diseminan por el torrente sanguíneo hacia los tejidos donde pueden infectar todo tipo de células nucleadas.

El ciclo se completa cuando un insecto ingiere sangre con tripomastigotes.

Epidemiología.

El ciclo de *T. cruzi* puede definirse como domiciliario, peridomiciliario y salvaje. En los ciclos domiciliario y peridomiciliario, intervienen también animales domésticos, como perros, que mantienen los niveles de infección en vinchucas. Este ciclo se desarrolla principalmente en viviendas precarias (adobe) que facilitan la presencia del vector. El ciclo salvaje se desarrolla principalmente con animales salvajes, en mamíferos tanto placentarios como marsupiales. Las cepas de *Trypanosoma cruzi* aisladas han sido divididas en dos grandes grupos (*T. cruzi*I y *T. cruzi*II). El complejo *T. cruzi*I agrupa cepas provenientes mayoritariamente del ciclo salvaje y suelen tener un menor grado de patogenicidad para el hombre. Las cepas del grupo *T. cruzi*II provienen mayoritariamente del ciclo domiciliario y peridomiciliario y se pueden clasificar en varios subgrupos de distinto grado de patogenicidad para el hombre.

Patología. Enfermedad de Chagas-Mazza

Constituye un problema importante para la salud pública en diversos [países Latinoamericanos](#). Es una parasitosis que debe tenerse muy en cuenta debido a la severidad e irreversibilidad de las lesiones cardíacas y de otros órganos, que provocan invalidez y mortalidad entre los grupos económicamente activos.

Incidencia: Existen 100 millones de personas en riesgo de contraer la enfermedad, en 21 países americanos y más de 18 millones de infectados, con una mortalidad de 50 000 casos por año.

Vías de transmisión:

- Infección vectorial (por deyecciones de los triatominos infectados)

- Infección transplacentaria.

- Transfusiones.

- Transplante de órganos.

- Infección accidental (ej: laboratoristas, individuos que faenan)

Chagas adquirido:

Período agudo: La gran mayoría de los individuos adquieren la infección sin manifestaciones clínicas evidentes y sólo alrededor del 5% de los infectados hacen la etapa aguda sintomática. El principal signo clínico de este período es el chagoma de inoculación que habitualmente se produce en la cara pero también puede afectar otros sitios. A nivel ocular este chagoma se conoce con el nombre de Complejo oftalmoganglionar o signo de Romaña-Mazza y se caracteriza por ser unilateral y bipalpebral, elástico, de color violáceo. Generalmente los chagomas pueden ir acompañados de fiebre y adenopatías satélites. En este período también puede haber compromiso visceral más frecuente en los niños. Este período tiene una duración variable, de tres a cuatro meses.

Período latente o indeterminado: es prácticamente asintomático. Hay una disminución de parásitos en sangre, con localización en órganos como corazón, vísceras huecas, SNC y otras vísceras ricas en SRE. Este período puede durar toda la vida del individuo o pasar a la forma crónica de la enfermedad.

Periodo crónico: al cabo de 10 años o más de la primoinfección se puede manifestar la patología más grave.

Miocarditis chagásica: se estima que sólo alrededor del 30% de los individuos chagásicos sufre el compromiso cardíaco en la etapa crónica de la enfermedad. El miocardio es atacado por el parásito desde el período agudo y sus células se continúan destruyendo durante el transcurso de la enfermedad. Se cree que en el período crónico la destrucción celular puede ocurrir también por mecanismos autoinmunes, pero también se ha detectado presencia de nidos de amastigotes en células cardíacas de individuos infectados por lo que no se descarta un efecto patológico directo debido a la presencia de parásitos. Se ve afectada particularmente la zona de ventrículos y resulta en una cardiomegalia.

Vísceras huecas (esófago o colon): Se producen megaesófago y megacolon. Se cree que esto resulta de una alteración de las fibras del sistema nervioso lo que produciría atonía de las células musculares con extensión y dilatación. A nivel de esófago esto termina en disfagia. A nivel de colon se producen grandes bolos que no pueden ser eliminados porque el peristaltismo está alterado. Las cepas existentes en nuestra región no producen este tipo de patología que es más común en el norte de América del Sur y Centroamérica

SNC. Puede haber compromiso del Sistema Nervioso Central generalmente en individuos inmunocomprometidos. Puede aparecer este compromiso como una reactivación de un Chagas crónico en un paciente con SIDA.

Si bien la etiología de las diferentes manifestaciones de la patología chagásica no es del todo comprendida, existe en todas ellas un fuerte componente inmunopatológico.

Chagas congénito:

En una embarazada chagásica *el Trypanosoma cruzi* atraviesa la placenta a los cuatro meses, una vez que los trofoblastos de la placenta se han alterado y permiten el paso de tripomastigotes. Por lo tanto se producen fetopatías y no embriopatías. Puede producirse nacimiento prematuro, el bebé puede nacer con bajo peso o con compromiso general de vísceras, hepatomegalia, esplenomegalia y compromiso del SNC. En algunos casos el bebé puede nacer con peso normal y desarrollar luego hepato y esplenomegalia.

Respuesta del hospedador:

La primera barrera de protección del hospedador son las células fagocíticas de los tejidos, sin embargo, el parásito es capaz de escapar de la vesícula fagocítica y de desarrollarse en el interior de estas células. Es por esto que al comienzo de la infección el número de parásitos en sangre crece en forma exponencial. En un primer momento el mecanismo inmune más importante es la acción de macrófagos.

Entre la primera y segunda semana de infección comienza a producirse IgM. Entre la segunda y tercer semana comienza a producirse IgG con un pico a la sexta semana. La aparición de anticuerpos está asociada con la disminución de la parasitemia. Sin embargo los parásitos nunca son eliminados completamente, ya que existen células infectadas en tejidos profundos que pueden liberar tripomastigotes esporádicamente.

Diagnóstico

Es importante conocer en qué período de la enfermedad se encuentra el paciente para seleccionar la metodología a utilizar.

Si se sospecha que el paciente se encuentra en el **período agudo**, por ejemplo porque presenta un chagoma de inoculación o sospecha de haber sido picado por una vinchuca o se trata de un hijo de una madre chagásica y el bebé presenta bajo peso al nacer, hepato y esplenomegalia, se buscarán técnicas que permitan el hallazgo de los tripomastigotes en sangre periférica. Entre estas técnicas encontramos:

- Gota fresca

- Gota gruesa

- Extendido de sangre

- Strout / MicroStrout

Cuando se sospecha que un individuo puede estar cursando el **período crónico** de la enfermedad, las técnicas de elección son aquellas que permiten determinar anticuerpos contra *T. cruzi* en suero, es decir se trata de métodos indirectos.

Técnicas indirectas:

- Aglutinación de partículas de látex

- Aglutinación directa

- Hemoaglutinación indirecta

- Reacción de fijación de complemento o reacción de Machado-Guerreiro (en desuso)

- Enzimoimmunoensayo (ELISA)

- Inmunofluorescencia indirecta (IFI)

Debido al inconveniente de las reacciones cruzadas y la variabilidad antigénica de las distintas cepas, para realizar el diagnóstico serológico es necesario realizar más de una prueba. Se aconseja que entre las 3 pruebas de elección se encuentre la técnica de ELISA y la de IFI. El diagnóstico de certeza positivo o negativo se obtiene cuando hay concordancia entre, al menos, dos pruebas.

Existen 4 técnicas que sirven para **ambos períodos**, pero varían en su sensibilidad:

- Xenodiagnóstico

- Inoculación en animales sensibles

- Hemocultivo

- Reacción de la polimerasa en cadena (PCR)

Tipificación de cepas:

Trypanosoma cruzi constituye una compleja población de parásitos. Cuando se estudian las cepas aisladas se observa una gran variedad en la morfología, virulencia, distinta susceptibilidad a los agentes quimioterápicos, etc. Esto condujo al estudio de las características bioquímicas e isoenzimáticas de las cepas de *T. cruzi*. El análisis de isoenzimas por electroforesis o zimodema, ha permitido caracterizar las poblaciones de *T. cruzi* y relacionarlas con las diferencias sintomatológicas que producen.

Trypanosoma rangeli

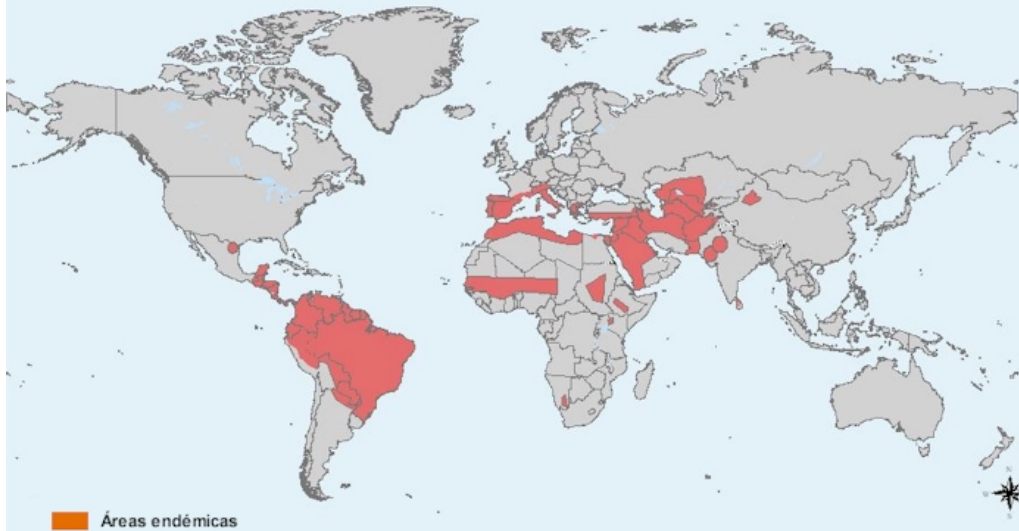
Americano, distribución similar

Reduvidos, pero salival (no stercorarial)

Coinfecciones en humanos, no patógeno

Antigenicidad cruzada con *T. cruzi*

Distribución mundial de la Leishmaniasis cutánea



Distribución mundial de la Leishmaniasis Visceral



Fuente: O.M.S 2005

Leishmaniasis

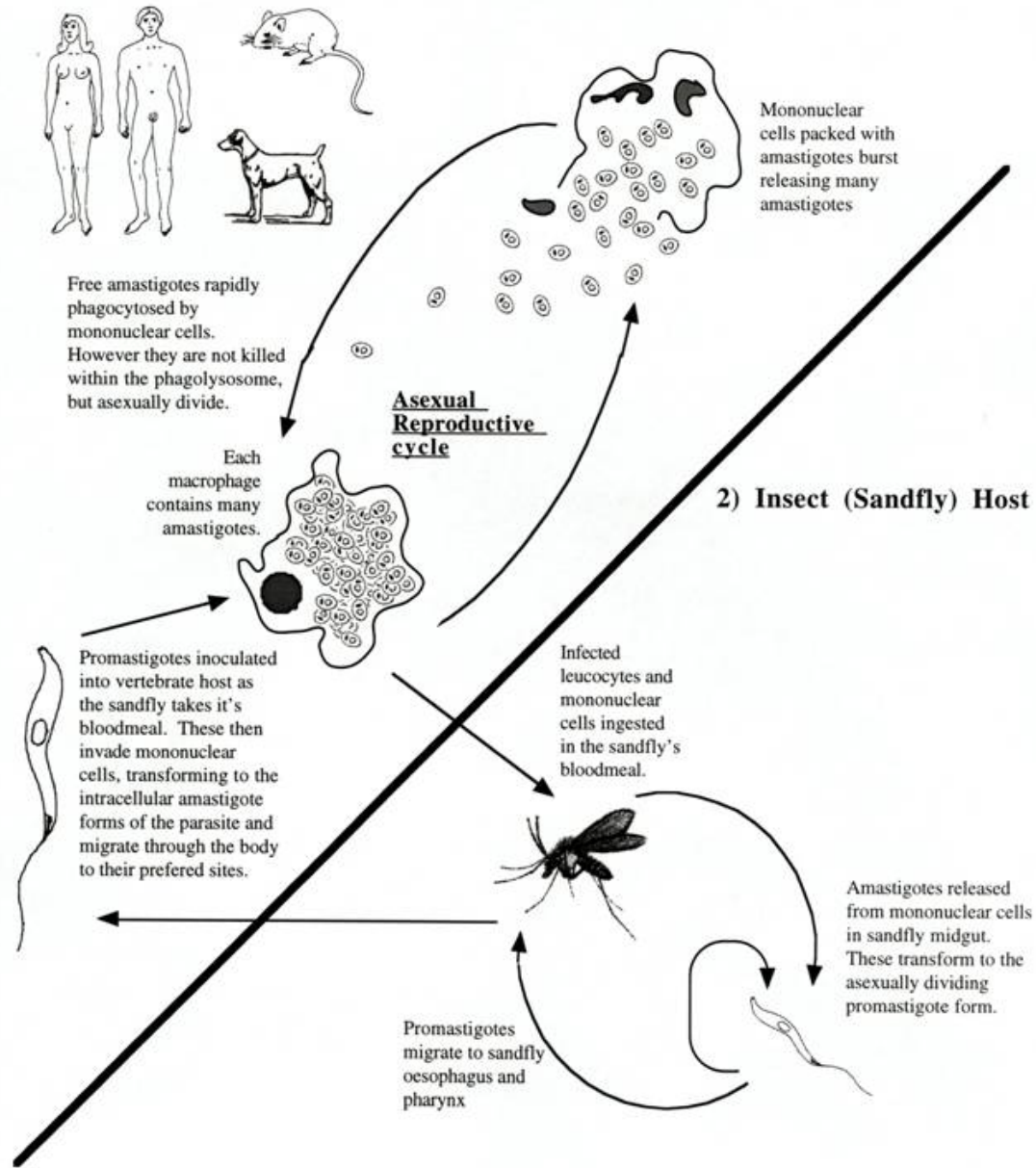


Table 8.1 Taxonomic classification of *Leishmania* parasites pathogenic for humans^a

Taxon	Old World ^b (Vector = <i>Phlebotomus</i> sp.)				New World ^c (Vector = <i>Lutzomyia</i> sp.)			
Family	Trypanosomatidae							
Genus	Leishmania							
Subgenus	Leishmania				Leishmania		Viannia	
Complex	<i>L. major</i>	<i>L. tropica</i>	<i>L. aethiopica</i>	<i>L. donovani</i>	<i>L. donovani</i>	<i>L. mexicana</i>	<i>L. braziliensis</i>	<i>L. guyanensis</i>
Species	<i>L. major</i>	<i>L. tropica</i>	<i>L. aethiopica</i>	<i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i>	<i>L. chagasi</i>	<i>L. mexicana</i> <i>L. venezuelensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>L. amazonensis</i> <i>L. pifanoi</i>	<i>L. braziliensis</i> <i>L. peruviana</i> <i>L. colombiensus</i> <i>L. lainsoni</i> <i>L. shawi</i> <i>L. naiffi</i>	<i>L. guyanensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>Cutánea</i>
Hybrid species ^d							<i>L. braziliensis</i> / <i>L. panamensis</i> <i>L. braziliensis</i> / <i>L. guyanensis</i>	

^a The classification scheme is based on biochemical and molecular characteristics.
^b Animal parasites of the Old World (*L. arabica*, *L. tunisiana*, and *L. gerardi*) have not been listed.
^c Animal parasites of the New World (*L. arispezoi*, *L. curiati*, *L. fontinai*, *L. dunn*, *L. equatorialis*, and *L. berigi*) are not shown; although human infection with this genera has not yet been identified, there is often a time lag between the discovery of new animal genera and confirmation of human infection. In many cases, the relevant vectors have been found to bite humans as well as the normal animal hosts.
^d Strains with phenotypic and genotypic characters of two species have been recorded in different geographic areas of Latin America, either they represent strains that originated from a common ancestor or they are the result of genetic exchange.

Leishmania leishmania sp. Los promastigotas desarrollan en la parte anterior del tracto digestivo del insecto

Leishmania viannia sp. Los promastigotas desarrollan en la parte anterior del tracto digestivo del insecto

Taxonomía

El género *Leishmania* está constituido por diversas especies y subespecies que se agrupan en dos subgéneros de acuerdo al ciclo biológico del protozoo en el insecto vector. En el subgénero *Leishmania* el desarrollo del protozoo está restringido a la porción anterior del tracto digestivo del insecto, mientras que en el subgénero *Viannia* el parásito se desarrolla en la segunda y tercera porción del tracto digestivo, antes de migrar a la glándula salival del vector. Como la morfología de las diferentes especies es muy similar se recurre a diferentes criterios para taxar.

Criterios Bioquímicos: análisis de isoenzimas y de DNA.

Criterios Inmunológicos: con anticuerpos monoclonales específicos de cada especie

Criterios Comportamentales: requerimientos nutricionales en medios de cultivo;
comportamiento en el vector y en el paciente.

Distribución geográfica.

Morfología

El parásito presenta dos estadios en su ciclo evolutivo

El amastigoto de forma redonda o esférica, de 2-5 μ m de diámetro.

Núcleo redondo, kinetoplasto en forma de bastón y sin flagelo libre.

Es la forma intracelular del parásito y proliferativa en el vertebrado.

El promastigoto, de forma fusiforme, de 14-20 μ m de largo y 2-4 μ m de ancho. Esta forma se encuentra en el tubo digestivo del vector y en los cultivos del parásito.

Ciclo biológico

Hospederos: Los vectores son mosquitos del género *Phlebotomus* (en el viejo mundo) y *Lutzomyia* (nuevo mundo), donde solo las hembras son hematófagas. Los reservorios son el hombre, perros, roedores y algunos otros mamíferos.

Cuando uno de los mosquitos vectores ingiere sangre de un animal u hombre infectado con *Leishmania* pueden ingerir células conteniendo amastigotos.

Los amastigotos se transforman en promastigotos en el intestino del mosquito, donde se multiplican en un gran número por fisión binaria.

Al cabo de ocho días el promastigoto, que es la forma infectante, migra a la faringe del vector. En las nuevas tomas de sangre estos mosquitos inoculan el parásito en el hombre o animal picado.

En el hombre o animal los promastigotos son fagocitados y se transforman en amastigotas, los que se multiplican en el interior de las células del sistema fagocítico mononuclear. Su distribución en macrófagos de la piel o viscerales dependerá del tropismo de la especie de parásito infectante.

Patología y diagnóstico

Histoparasitosis producida por protozoos del género *Leishmania*, de localización intracelular (macrófagos). Tiene localización cutánea o visceral. Es transmitida por la picadura de insectos dípteros de la familia *Phlebotomidae*. Existen reservorios domésticos y silvestres.

Incidencia: 12 millones de infectados en todo el mundo, 350 millones de personas en riesgo en 81 países, 1,5 millones de nuevos casos de leishmaniasis cutánea y 500 000 de leishmaniasis visceral por año.

Se pueden distinguir tres formas clínicas de la infección: cutánea, mucocutánea y visceral.

Leishmaniosis visceral

Las especies involucradas son *L. donovani* y *L. infantum* en el viejo mundo y *L. chagasi* en las Américas.

En la lesión de puerta de entrada se ve que los ganglios regionales están inflamados y presentan parásitos amastigotos en su interior. Los órganos abundantes en sistema fagocítico mononuclear, como el bazo, hígado, médula ósea y ganglios linfáticos son los que se encuentran fundamentalmente comprometidos. Se manifiesta por tanto hepato y esplenomegalia. En la médula ósea la presencia de los amastigotos induce la disminución en la generación de la serie roja y blanca. La piel suele presentar nódulos, ulceraciones e hiperpigmentación.

El período de incubación oscila entre 1 a 5 meses.

Sintomatología:

El comienzo de la enfermedad rara vez es brusco y suele aparecer con fiebre a la que se le agrega hemorragias nasales, gingivales o intestinales y luego puede aparecer hepato-esplenomegalia. Pueden aparecer microadenopatías, lesiones ulcerativas y a la palidez de la piel se le agregan zonas de hiperpigmentación (Kala-azar, nombre en India de la enfermedad producida por *L. donovani*, en sánscrito significa enfermedad negra) en las que se pueden encontrar los parásitos. Pueden presentarse molestias digestivas con pérdida de apetito que lleva al adelgazamiento y empeoramiento del cuadro del paciente.

Diagnóstico:

Se debe hacer diagnóstico diferencial con virosis, malarías u otras patologías que se presenten con hepato-esplenomegalia. El hemograma revela anemia normocítica normocrómica con leucopenia, con neutropenia y trombopenia.

El diagnóstico parasitológico directo se realiza por punción de médula ósea, ganglios, bazo o hígado. Con el material extraído de las punciones es posible realizar cultivos en medios apropiados o inocular animales susceptibles.

Es característica y frecuente la hipergamaglobulinemia por lo cual se han realizado pruebas serológicas.

Leishmaniasis cutánea y mucocutánea o tegumentaria:

Los reservorios del parásito son animales silvestres y domésticos principalmente roedores y perros. En la lesión de puerta de entrada se presenta una inflamación con presencia de histiocitos que contienen los amastigotos, los cuales se dividen e invaden a otras células. Al cabo de unos días aparecen ulceraciones en la piel que llegan hasta el tejido subcutáneo. Las úlceras son circulares, de bordes bien nítidos y adquieren un color violáceo.

Las lesiones de mucosas son causadas por *L. braziliensis* y se observan en la zona de la orofaringe, apareciendo inicialmente en la mucosa del tabique nasal y se extiende posteriormente a la rinofaringe y paladar. Esta afección típicamente americana surge en un 10% de los pacientes que han experimentado leishmaniasis cutánea por *L. braziliensis*, pudiendo ser concomitante con este tipo de lesión o incluso, luego que éstas han cicatrizado. Ocasionalmente toma todo el resto de la boca. Al comienzo las lesiones comienzan con la formación de granulomas, posteriormente se forman ulceraciones y puede llegar a la mutilación de los cartílagos nasal y faríngeo (nariz de tapir).

Sintomatología:

La lesión cutánea típica es la úlcera. Al inicio en el sitio de la picadura aparece un eritema pruriginoso y posteriormente se forma una pápula en la que más tarde aparece una ulceración y se forma una costra. La lesión no tiende a cicatrizar y por el contrario se va extendiendo. Las lesiones suelen ser indoloras a no ser que se infecten, que es bastante común. En la lesión infectada aparece un exudado blanco y de mal olor. Aparece linfangitis. La calidad de las lesiones depende del tipo de *Leishmania* siendo la más agresiva *L. braziliensis*.

Diagnóstico:

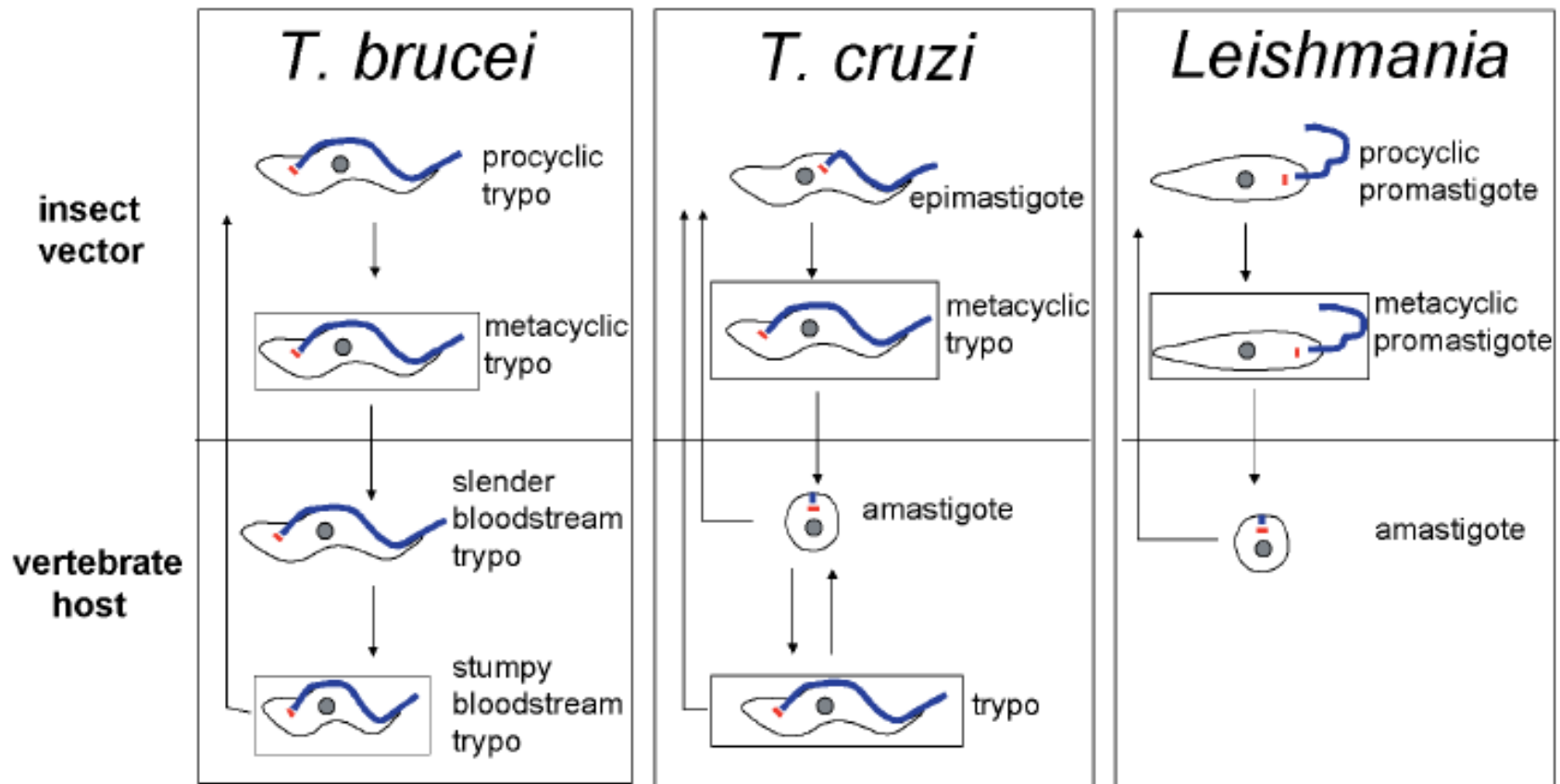
El diagnóstico de las lesiones mucosas debe diferenciarse de las micosis que producen este tipo de lesiones. El diagnóstico suele hacerse de forma directa por observación microscópica de frotis de una muestra sacada del borde de las lesiones ulcerosas y teñidas con hematoxilina. La observación debe hacerse con objetivo de inmersión. En las lesiones recientes y no tratadas el hallazgo de los amastigotos es frecuente.

Con el material obtenido de las lesiones se pueden realizar cultivos o inoculación en animales susceptibles.

Existen pruebas de hibridación de ácidos nucleicos o se pueden utilizar anticuerpos monoclonales.

*La intradermorreacción o prueba de Montenegro tiene una sensibilidad del 90% y consiste en la inoculación intradérmica de un lisado de promastigotos de *Leishmania* obtenidas en cultivo. El resultado positivo lo da la aparición de una pápula al cabo de 48 hs.*

Se pueden realizar pruebas serológicas en búsqueda de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta o ELISA. Estas pruebas dan reacción cruzada con la enfermedad de Chagas y Kala-azar.



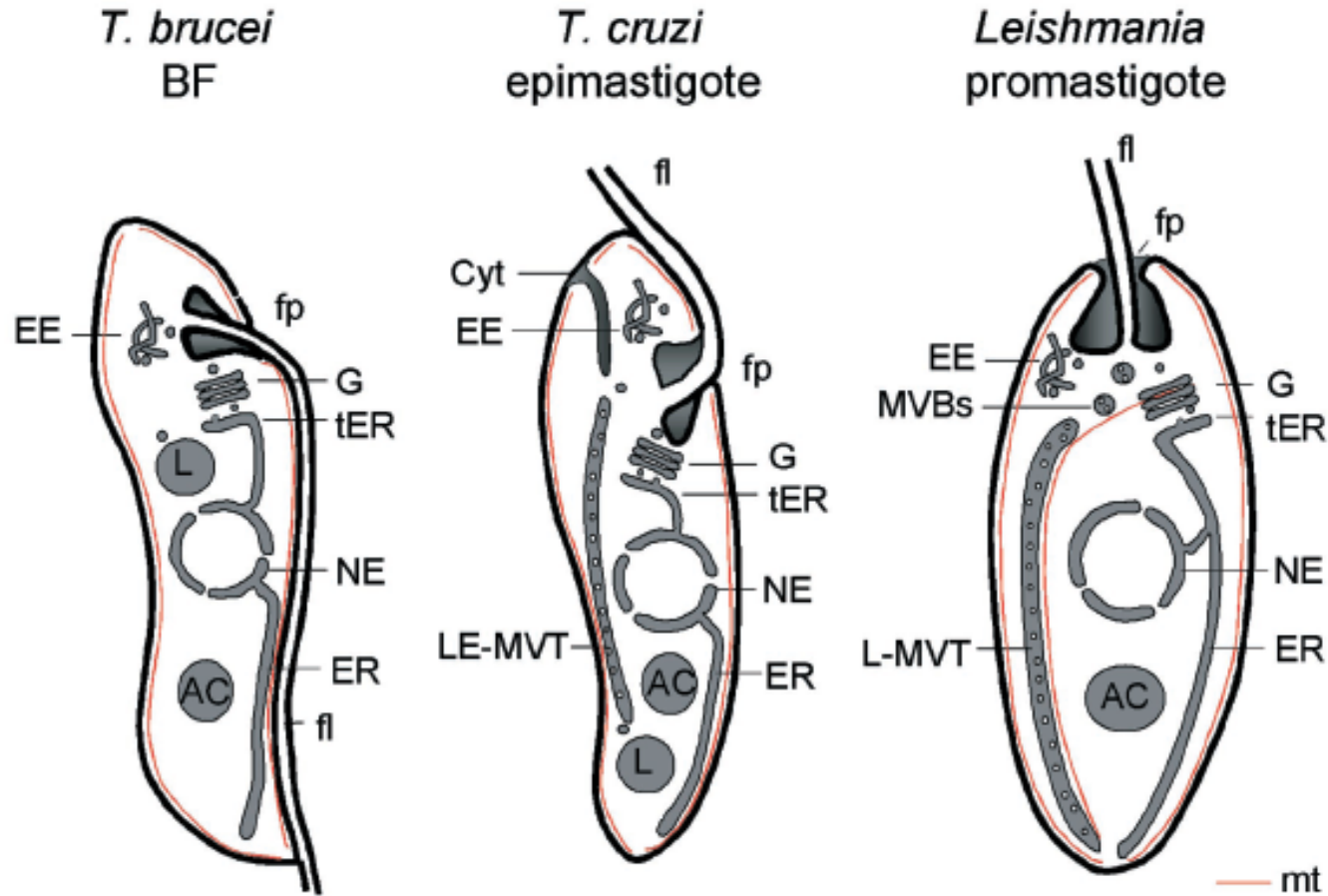


FIG. 3. Schematic representations of the secretory and endocytic organelles of *T. brucei* BF, *T. cruzi* epimastigotes, and *Leishmania* promastigotes. Most of the organelles involved in secretion and the early endocytic pathway are organized around the flagellar pocket. Significant stage- and species-specific differences exist in the organization and morphology of late-endosome and lysosomal organelles that are highlighted in these schemes. In all cases, the ER comprises the nuclear envelope (NE) and a cortical reticulum (ER) that is connected to the specialized tER proximal to the Golgi apparatus (G) and the flagellar pocket (fp). Early endosomes (EE; depicted as a complex tubule-vesicle network) are also invariably located near the flagellar pocket. In *T. brucei* BF, the nature of late endosomes has not been clearly defined and mature lysosomes have a predominantly perinuclear location. In *Leishmania* promastigotes, a population of MVBs, which may correspond to late endosomes, forms near the Golgi apparatus and fuses with the lysosome-MVT (L-MVT), which extends along the anterior-posterior axis of the cell. In *T. cruzi* epimastigotes, a morphologically related MVT functions as an intermediate, late-endosome (LE-MVT) compartment that transports markers from the cytostome (Cyt; a second invagination in the plasma membrane that is specialized for endocytosis) to the mature lysosomes at the aflagellate end of the cell. Acidocalcisomes (AC) constitute a second class of acidified vacuoles which contain resident proteins that are initially synthesized in the ER. fl, flagellar; mt, microtubules. See the text for references.