

# LEISHMANIA HOY

Por Lluís Ferrer y Xavier Roura

## La *Leishmania* y el flebotomo (Capítulo 1)

Lluís Ferrer, med vet, PhD, Dipl ECVD (1). Xavier Roura, med vet, PhD, Dipl ECVIM-CA. (2)

(1) Miembro del grupo LeishVet. Facultad de Veterinaria, Universitat Autònoma de Barcelona.

(2) Miembro del Grupo de Estudio de la Leishmaniosis Canina (GSLC). Hospital Clínic Veterinari, Universitat Autònoma de Barcelona.

La leishmaniosis canina está causada por *Leishmania infantum* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae), un protozoo caracterizado por la presencia de un evidente orgánulo mitocondrial llamado kinetoplasto. Estos protozoos fueron identificadas al inicio del siglo XX en países del área del Mediterráneo y posteriormente se detectaron en Oriente Medio, Asia Central y China.

Una especie genéticamente indistinguible de *L. infantum* es *L. chagasi*, que está reconocida como el agente causal de la leishmaniosis visceral en el continente Americano, en especial en Brasil



### Así es el parásito

*Leishmania* es un género de parásitos dixénicos que completan su ciclo biológico en dos hospedadores: dentro de las células del sistema mononuclear fagocitario de un vertebrado que actúa como reservorio y en el tubo digestivo de un insecto flebotomo, que actúa como vector. *Leishmania* dentro del vector recibe el nombre de promastigote (figura 1). El parásito es alargado con un tamaño variable de 15 a 20 mm de largo por 1,5 a 3 mm de ancho y presenta un largo flagelo (figura 2). Ésta también es la forma que se encuentra en los cultivos.

Figura 1. Promastigotes de *Leishmania* en el intestino de un flebotomo.  
(Foto: Prof. Luigi Gradoni, Istituto Superiore di Sanità, Italia)

En el interior de las células del huésped, *Leishmania* recibe el nombre de amastigote (figura 3). Esta forma es ovoide, sin flagelo libre, y tiene un tamaño de 2 a 5 mm de largo por 1,5 a 2,5 mm de ancho (figura 4).

La estructura externa de la *Leishmania* la forma una membrana plasmática que en la parte anterior se repliega formando el reservorio del flagelo, del que nace éste pasando por encima del cuerpo basal. La estructura tiene consistencia gracias a la presencia de un citoesqueleto formado por el sistema microtubular subpedicular.

## Metabolismo de *Leishmania*

El mantenimiento energético de la *Leishmania* es complejo, pero le permite una gran capacidad adaptativa a diferentes medios. Las principales rutas metabólicas de obtención de energía son la glicólisis y el ciclo de los ácidos tricarboxílicos.

Se han demostrado también en el parásito la presencia de otras rutas metabólicas como la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos y la glucogenólisis. También es importante destacar del metabolismo de *Leishmania* la falta de capacidad de síntesis de bases púricas y la ineficacia del metabolismo anaerobio.

La multiplicación del parásito se realiza por división binaria longitudinal. La multiplicación en el interior de los macrófagos del hospedador genera la rotura de los mismos y la colonización de otras células [1,2].

En el interior existen diferentes orgánulos, el más importante de los cuales es una mitocondria muy ramificada y con una sección llamada kinetoplasto que contiene parte del ADN del parásito. Además, *Leishmania* tiene un núcleo con un único nucléolo que contiene el resto del ADN. El retículo endoplásmico alrededor del núcleo y el aparato de Golgi cerca del kinetoplasto completan los orgánulos fundamentales del parásito.

Las estructuras del promastigote y del amastigote, son muy parecidas, la única diferencia radica en que en el amastigote hay un menor número de orgánulos y así, carece de flagelo libre y sistema microtubular subpedicular.

## Ciclo biológico de *Leishmania*

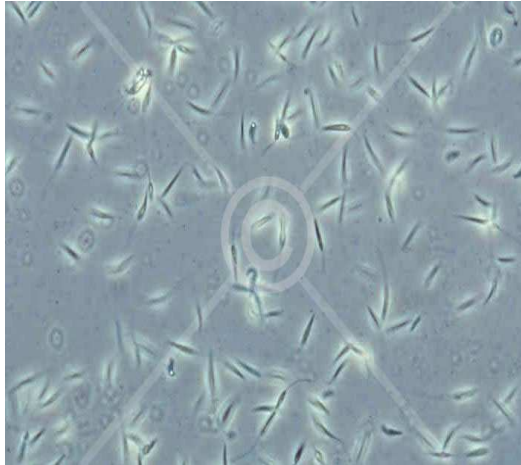


Figura 2. Cultivo de promastigotes de *Leishmania*.  
(Foto: Prof. Luigi Gradoni, Istituto Superiore di Sanità, Italia)

El ciclo de la transmisión se inicia cuando el insecto vector, la hembra del flebótomo (*Diptera: Psychodidae*) (figura 5), succiona sangre de un vertebrado -usualmente un perro-, en la que se encuentran amastigotes de *Leishmania*. Éstos se multiplican y transforman en promastigotes en el tubo digestivo del mosquito, que pasarán a localizarse en la probóscide del insecto para su posterior inoculación a otro hospedador. Este ciclo dura de 4 a 20 días.

Posteriormente a la inoculación en la piel (intradérmica) de un nuevo vertebrado, los promastigotes son fagocitados por los macrófagos del tejido conectivo y en el interior de los lisosomas de éstos se produce la transformación a amastigote y su multiplicación posterior. En dicha transformación influyen varios factores, siendo los más importantes la temperatura (35 °C) y el pH.

Los amastigotes se replican en los macrófagos y los destruyen, e infectan progresivamente un número siempre mayor de fagocitos. La diseminación del parásito en el organismo del perro y el eventual desarrollo de la enfermedad dependen del tipo y de la eficiencia de la respuesta inmunitaria del perro infectado [1,2].

## Epidemiología

En los focos de leishmaniosis canina de los países del Mediterráneo la prevalencia de la infección varía entre el 2% y el 60%. En estudios sobre la presencia de la inmunidad específica célula-mediada frente a la *Leishmania* incluso han demostrado prevalencias mucho más altas [3,5]. La prevalencia de la enfermedad, sin embargo, es mucho menor dado que una gran proporción de los perros infectados no desarrollan signos clínicos.

Los vectores de la leishmaniosis son miembros del género *Phlebotomus* en el Viejo Mundo y del género *Lutzomyia* en el Nuevo Mundo. En el foco endémico de la zona del Mediterráneo los principales flebotomos vectores son *Phlebotomus perniciosus*, *P. ariasi*, *P. perfiliewi*, *P. neglectus* y *P. tobbi* [6-14], todos estos tienen una actividad crepuscular y nocturna que se extiende desde mitad de la primavera hasta finales del otoño. Los flebotomos son pequeños insectos de 2-3 mm de tamaño que están distribuidos por todos los continentes, entre el paralelo 50 °N y 40 °S. Se localizan entre el nivel del mar y los 1.500 metros. El principal vector en el Nuevo Mundo es *L. longipalpis*, que es activo durante todo el año.

Desde el punto de vista epidemiológico, hasta los años ochenta todas las regiones del noroeste de España eran consideradas libres de la leishmaniosis canina. A partir del inicio de los noventa se ha demostrado un aumento en la incidencia de la leishmaniosis canina en las zonas endémicas y han aparecido pequeños focos de casos de leishmaniosis canina en áreas tradicionalmente no endémicas.

### Otras formas de transmisión menos frecuentes



Bien es cierto que existen otros insectos vectores y que se han descrito esporádicamente transmisiones directas (secreciones, jeringuillas, intrauterinas y transfusiones sanguíneas) pero aún no se conoce la verdadera importancia de estas vías de transmisión.

Sin embargo, recientemente han aparecido algunas hipótesis sobre la transmisión directa de la *Leishmania* de perro a perro para tratar de explicar algunos focos de infección en perros "foxhounds" en Estados Unidos y Canadá [15].

Lo mismo está ocurriendo en otros países europeos como Italia y donde hay evidencias publicadas de esta impresión clínica. Por tanto, parece que en países endémicos de leishmaniosis canina como España o Italia hay una rápida expansión de esta enfermedad hacia latitudes más septentrionales, constituyendo en estas áreas un problema emergente de medicina veterinaria [16-19].

## Imágenes

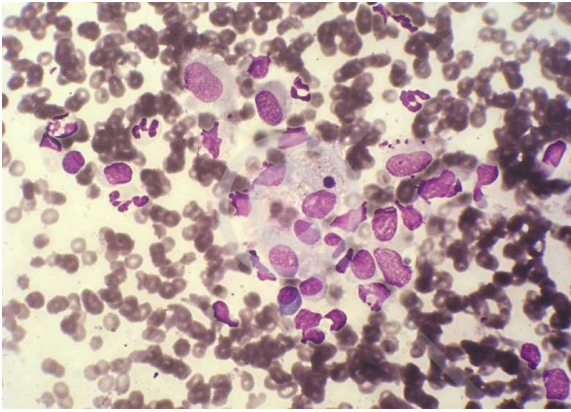


Figura 3. Amastigotes de Leishmania. (Foto: Lluís Ferrer y Xavier Roura)

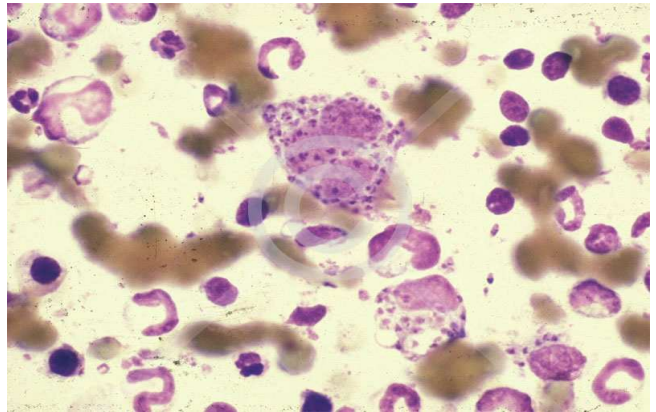


Figura 4. Amastigotes de Leishmania. (Foto: Lluís Ferrer y Xavier Roura)



Figura 5. Hembra de flebotomus ingiriendo sangre. (Foto: Prof. Michele Maroli, Istituto Superiore di Sanità, Italia)

## Bibliografía

1. Chang KP, Fong D, Bray, RS. Biology of Leishmania and leishmaniasis. En: KP. Chang y RS. Bray, editores. Leishmaniasis. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V.: 1-30, 1985.
2. Chance ML, Evans DA. The leishmaniasis-The agent. In: Protozoal Diseases. Gilles HM Ed., Arnold: London: 419-425, 1999.
3. Cabral M, O'Grady J, Alexander J: Demonstration of Leishmania specific cell mediated and humoral immunity in asymptomatic dogs. Parasite Immunol. 14(5):531-539, 1992.
4. Cabral M, O'Grady JE, Gomes S, Sousa JC, et al.: The immunology of canine leishmaniasis: strong evidence for a developing disease spectrum from asymptomatic dogs. Vet Parasitol 76(3):173-180, 1998.
5. Solano-Gallego L, Lull J, Ramos G, Riera C, et al.: The Ibiza hound presents a predominantly cellular immune response against natural Leishmania infection. Vet Parasitol 90(1-2):37-45, 2000.
6. Bettini S, Gramiccia M, Gradoni L, Atzeni MC: Leishmaniasis in Sardinia. II. Natural infection of Phlebotomus perniciosus Newstead, 1911, by Leishmania infantum Nicolle, 1908 in the province of Cagliari. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 80: 458-459, 1986.
7. Maroli M, Gramiccia M, Gradoni L: Natural infection of sandfly Phlebotomus perfiliewi with Leishmania infantum in a cutaneous leishmaniasis focus of the Abruzzi region, Italy. Trans R Soc Trop Med Hyg 81:596-598, 1987.

8. Maroli M, Gramiccia M, Gradoni L, Ready P, et al.: Natural infections of phlebotomine sandflies with Trypanosomatidae in central and south Italy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 82: 227-228, 1988.
9. Maroli M, Gramiccia M, Gradoni L, Troiani M, et al.: Natural infection of *Phlebotomus perniciosus* with an enzymatic variant of *Leishmania infantum* in the Campania region of Italy. *Acta Trop* 57: 333-335, 1994.
10. Léger N, Gramiccia M, Gradoni L, Madulo-Leblond G, et al.: Isolation and typing of *Leishmania infantum* from *Phlebotomus neglectus* on the island of Corfu, Greece. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 82: 419-420, 1988.
11. Léger N., Depaquit J., Ferte H., Rioux J.A., et al.: Phlebotomine sandflies (Diptera-Psychodidae) of the isle of Cyprus. II- Isolation and typing of *Leishmania* (*Leishmania infantum* Nicolle, 1908 (zymodeme MON 1) from *Phlebotomus* (*Larroussius*) *tobbi* Adler and Theodor, 1930. *Parasite* 7(2):143-146, 2000.
12. Garifallou A, Hadjiantoniou M, Schnur LF, Yuval B, et al.: Epidemiology of human and canine leishmaniasis of the island of Zakinthos. In: *Leishmaniasis*. Ed: DT Hart Plenum Publishing Corporation: 1011-1015, 1989.
13. Izri MA, Belazzoug S: *Phlebotomus* (*Larroussius*) *perfiliewi* naturally infected with dermatotropic *Leishmania infantum* at Tenes, Algeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 87(4): 399, 1993.
14. Aransay AM, Testa JM, Morillas-Marquez F, Lucientes J, Ready PD. Distribution of sandfly species in relation to canine leishmaniasis from the Ebro Valley to Valencia, northeastern Spain. *Parasitol Res* 94(6): 416-20, 2004.
15. Duprey ZH, Steurer FJ, Rooney JA, et al. Canine visceral leishmaniasis, United States and Canada, 2000-2003. *Emerg Infect Dis* 12: 440-446, 2003.
16. Pozio E, Gradoni L, Gramiccia M: La leishmaniosis canine en Italia de 1910 a 1983. *Ann Parasitol Hum Comp* 60: 543-553, 1985.
17. Capelli G, Baldelli R, Ferroglio E, Genchi C, et al.: Monitoring of canine leishmaniasis in northern Italy: an update from a scientific network. *Parassitologia* 46: 193-197, 2004.
18. Rossi L, Baldelli R, Capelli G, Ferroglio E, et al. Leishmap: the network for monitoring the spread of canine leishmaniasis and its vectors in northern Italy. *Proc. Third World Congress on Leishmaniasis, Palermo-Terrasini*: 201, 2005.
19. Lucientes J, Palmero J, Guarga JL, Gracia MJ, Peribáñez MA, Zárate J, Castillo JA. Risk of transmission of canine leishmaniosis in eastern Spain. *Vet Rec* 156(23):743-744, 2005.

# LEISHMANIA HOY

Por Lluís Ferrer y Xavier Roura

## Mecanismos patogénicos en la leishmaniosis canina (Capítulo 2)

La leishmaniosis canina es una enfermedad caracterizada por una gran diversidad de signos clínicos. La infección puede cursar de forma subclínica o progresar ocasionando lesiones generalizadas y graves. Como veremos, el amplio espectro de presentaciones clínicas es el reflejo de la diversidad de la respuesta inmunitaria que se origina en el perro.

Lluís Ferrer, med vet, PhD, Dipl ECVD (1). Xavier Roura, med vet, PhD, Dipl ECVIM-CA. (2)

(1) Miembro del grupo LeishVet. Facultad de Veterinaria, Universitat Autònoma de Barcelona.

(2) Miembro del Grupo de Estudio de la Leishmaniosis Canina (GSLC). Hospital Clínic Veterinari, Universitat Autònoma de Barcelona.

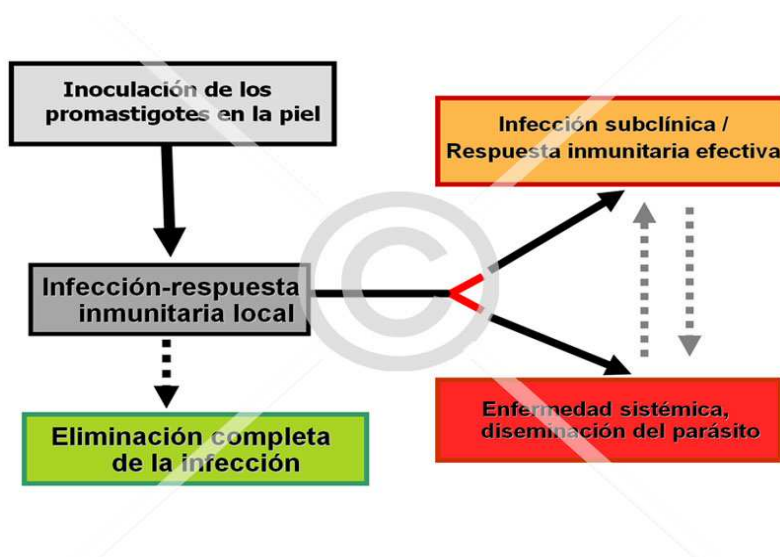


Figura 1. ¿Qué ocurre cuando el flebotomo inocular la *Leishmania* en la piel?

Una vez que el flebotomo inocular la *Leishmania* en la piel del perro (figura 1), el parásito es fagocitado por los macrófagos dérmicos y desencadena una respuesta inmunitaria-inflamatoria local de tipo innato, no específica.

Es posible, aunque no se ha podido demostrar de forma fehaciente en el perro, que en algunos individuos la infección acabe aquí y la respuesta elimine totalmente a los parásitos. En la mayoría de perros, sin embargo, la infección local se mantiene y extiende, cuando menos hasta el nódulo linfático regional.

A la vez, el perro va montando una respuesta inmunitaria específica. En la gran mayoría de perros, la respuesta es efectiva en el control de la infección. Macrófagos y células dendríticas presentan los antígenos de *Leishmania* y se activan clones de linfocitos Th-1 específicos que producen, entre otras citoquinas, gamma-interferón, un potente activador de los macrófagos vía la producción de óxido nítrico (figura 2).

Se cree que en estos perros sólo persiste un número reducido de parásitos en células no productoras de óxido nítrico (por ejemplo, fibroblastos) y, por tanto, no hay progreso de la infección, ni lesiones, ni signos clínicos. Esta respuesta es el resultado de siglos de convivencia entre perros y *Leishmania*. Ambas especies se han adaptado evolutivamente, de forma que la infección subclínica permite al parásito disponer de reservorios y al perro también le resulta conveniente puesto que una infección persistente mantiene activado el sistema inmunitario.

## De la infección local a la generalizada

En un porcentaje menor de perros, la infección local evoluciona hacia la generalización. La respuesta inmunitaria que se desarrolla en estos animales es predominantemente de tipo humoral, resultado de la activación de clones de linfocitos T helper-2 (Th2), que conducen a la producción de inmunoglobulinas específicas (figura 2). Estas inmunoglobulinas (sobre todo IgG e IgM), aunque alcanzan títulos muy elevados, no resultan protectoras y la infección progresa, apareciendo lesiones y signos clínicos.

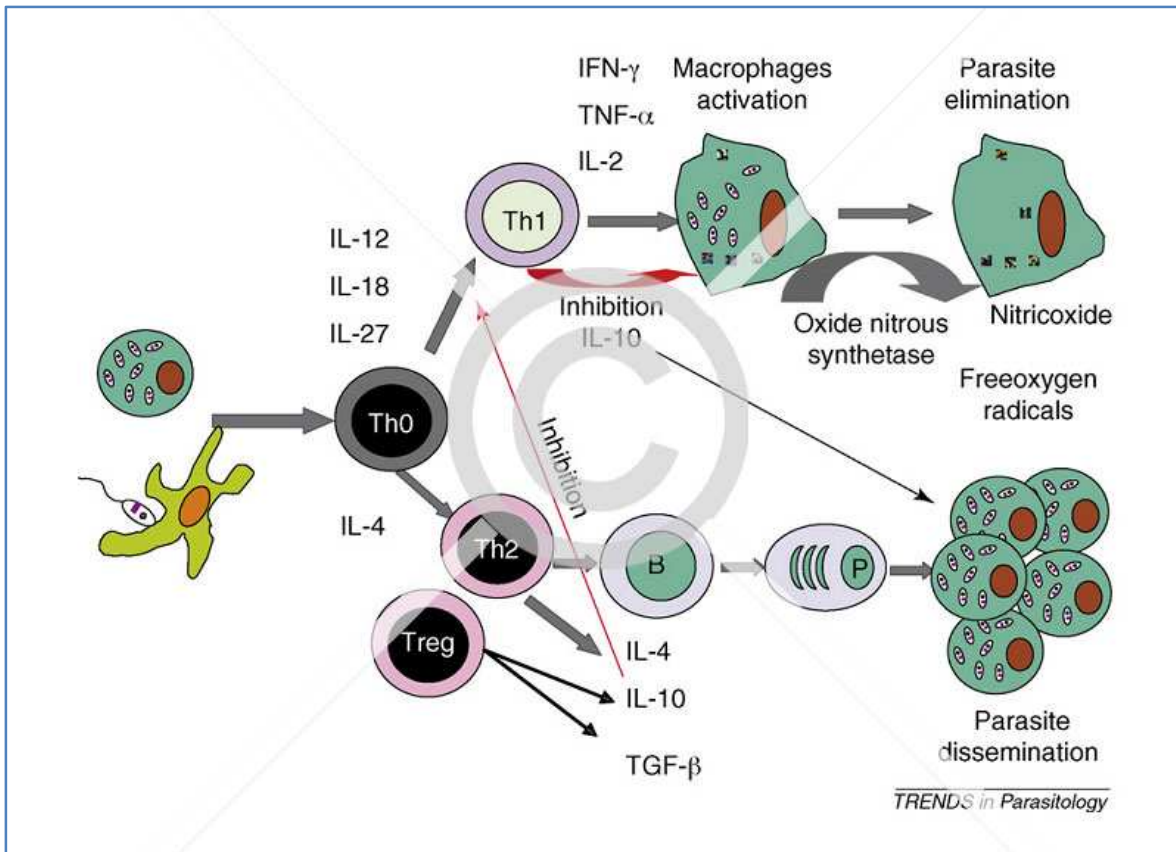


Figura 2. Respuesta inmune celular frente a *Leishmania*.

La razón por la cual algunos perros controlan la infección y otros no, es algo que no se conoce bien. Se supone que la genética de cada individuo es el factor fundamental. De hecho, en algunas razas, aunque la infección sea frecuente, la leishmaniosis clínica es muy rara (Podenco Ibicenco) y en otras, la leishmaniosis clínica grave es una evolución común (Bóxer, Pastor Alemán o Rottweiler).

La situación, sin embargo, no es ni permanente ni inmutable: es posible que una infección controlada se descompense y evolucione hacia una leishmaniosis clínica. Factores como otra enfermedad grave (neoplasia, infección, trastorno hormonal) o bien la administración de terapias inmunosupresoras son causas probadas de esta transformación.

En la literatura científica se han descrito numerosos casos de asociación de leishmaniosis canina con otros procesos (linfomas, hemangiosarcoma, pénfigo...), que muy probablemente son el resultado de la inmunodepresión y activación de una infección subclínica.

De igual forma, las terapias actuales (antimoniato de meglumina o miltefosina y alopurinol) producen una reducción de la carga parasitaria y una consecuente modificación de la respuesta inmunitaria que pasa del modelo Th2 a una respuesta cada vez más efectiva, de tipo Th1.

## Síntomas y lesiones de leishmaniosis clínica

En los perros con leishmaniosis clínicas, las lesiones son muy diversas y son la consecuencia de la puesta en marcha de una multitud de mecanismos patogénicos. En la figura 3 pueden verse los más importantes.

La reacción de fase aguda y la inflamación granulomatosa son constantes, en mayor o menor grado, en casi todos los casos y son responsables de signos clínicos comunes (astenia, fiebre, adelgazamiento, algunas lesiones cutáneas, atrofia muscular-miositis...).

Un mecanismo muy importante es la producción de inmno complejos. Los complejos inmunitarios, formados por inmunoglobulinas (IgG, IgM) y antígeno de *Leishmania* o autoantígenos (histonas) circulan y acaban por depositarse en puntos especiales de la circulación sanguínea como son los glomérulos, los vasos de pequeño calibre, la uvea o las membranas sinoviales, causando glomerulonefritis, vasculitis, uveitis y sinovitis-artritis (figuras 4 y 5). Obviamente, no en todos los casos se producen inmno complejos ni tampoco lesiones en todos los órganos citados.

### Glomerulonefritis

La glomerulonefritis por inmno complejos es uno de los mecanismos patogénicos más graves de la leishmaniosis canina. La glomerulonefritis causa proteinuria grave que puede llevar un síndrome nefrótico e incluso puede progresar a una nefritis que provoque insuficiencia renal muy grave.

No se sabe muy bien por qué unos perros desarrollan inmno complejos patogénicos y otros no. Algunos datos parecen indicar que los perros que presentan título de anticuerpos elevados de forma sostenida está más predispuestos a desarrollar lesiones inmno mediadas y deben vigilarse más.

Otros mecanismos que también contribuyen, en algunos perros, al cuadro clínico característico de la leishmaniosis son los trastornos hemostáticos (trombopatía), la producción de autoanticuerpos, la depresión de la eritropoyesis (anemia de enfermedad crónica) o la inmunosupresión (figuras 7 y 8). Al final, en cada perro la enfermedad es diferente y la gravedad de la misma, también.

## Imágenes

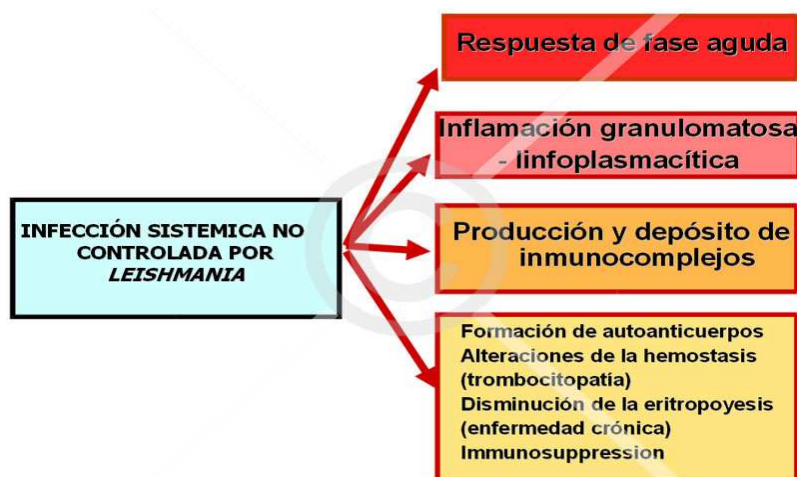
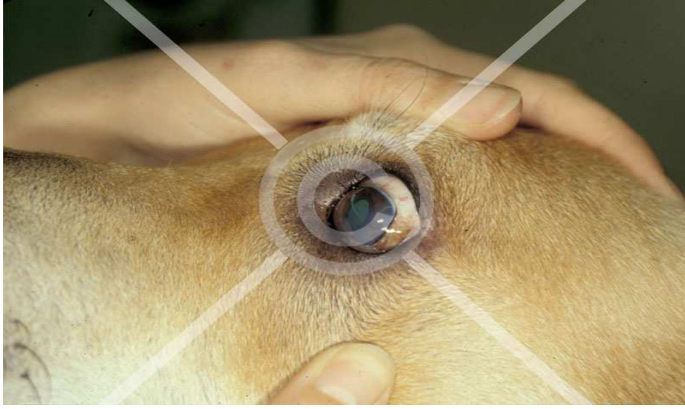


Figura 3. Mecanismos patogénicos más importantes frente a leishmaniosis.





*Figura 4. Uveitis en un perro con leishmaniosis.*



*Figura 5. Lesiones cutáneas ulcerativas, consecuencia de una vasculitis, en un perro con leishmaniosis.*



*Figura 6. Dermatitis exfoliativa y ulcerativa en un perro con leishmaniosis.*



*Figura 7. Epistaxis y dermatitis exfoliativa en un caso de leishmaniosis canina. El perro presenta también una evidente atrofia de la masa muscular.*



*Figura 8. Pioderma profunda secundaria la inmunodepresión causada por la leishmaniosis.*

## Bibliografía

1. Baneth G, Koutinas AF, Solano-Gallego L, Bourdeau P, Ferrer L. Canine leishmaniosis-new concepts and insights on an expanding zoonosis: part one. *Trends in Parasitology* 24, 324-330 (2008)
2. Paltrinieri S, Solano-Gallego L, Fondati A, Lubas G, Gradoni L, Castagnaro M, Crotti A, Maroli M, Oliva G, Roura X, Zatelli A, Zini E. Guidelines for diagnosis and clinical classification of leishmaniasis in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association* 236 (11), 1185-1191, (2010)
3. Solano-Gallego L, Koutinas A, Miró G, Cardoso L, Pennisi MG, Ferrer L, Bourdeau P, Oliva G, Baneth G. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. *Veterinary Parasitology*, 165, 1-18, (2009)