

Espectro Clínico –Histológico e inmunológico de la Leishmaniasis tegumentaria Americana

Dr. Antonio J. Rondón Lugo

Coordinador Comité de Bioética Inst. Biomedicina
Universidad Central de Venezuela

www.antoniorondonlugo.com

rondonlugo@yahoo.com

Caracas - Venezuela

Leishmaniasis

Ciclo de Vida:

Amastigote
en fagolisosoma del
macrófago del hospedador



Promastigote metacíclico
en proboscis del insecto vector

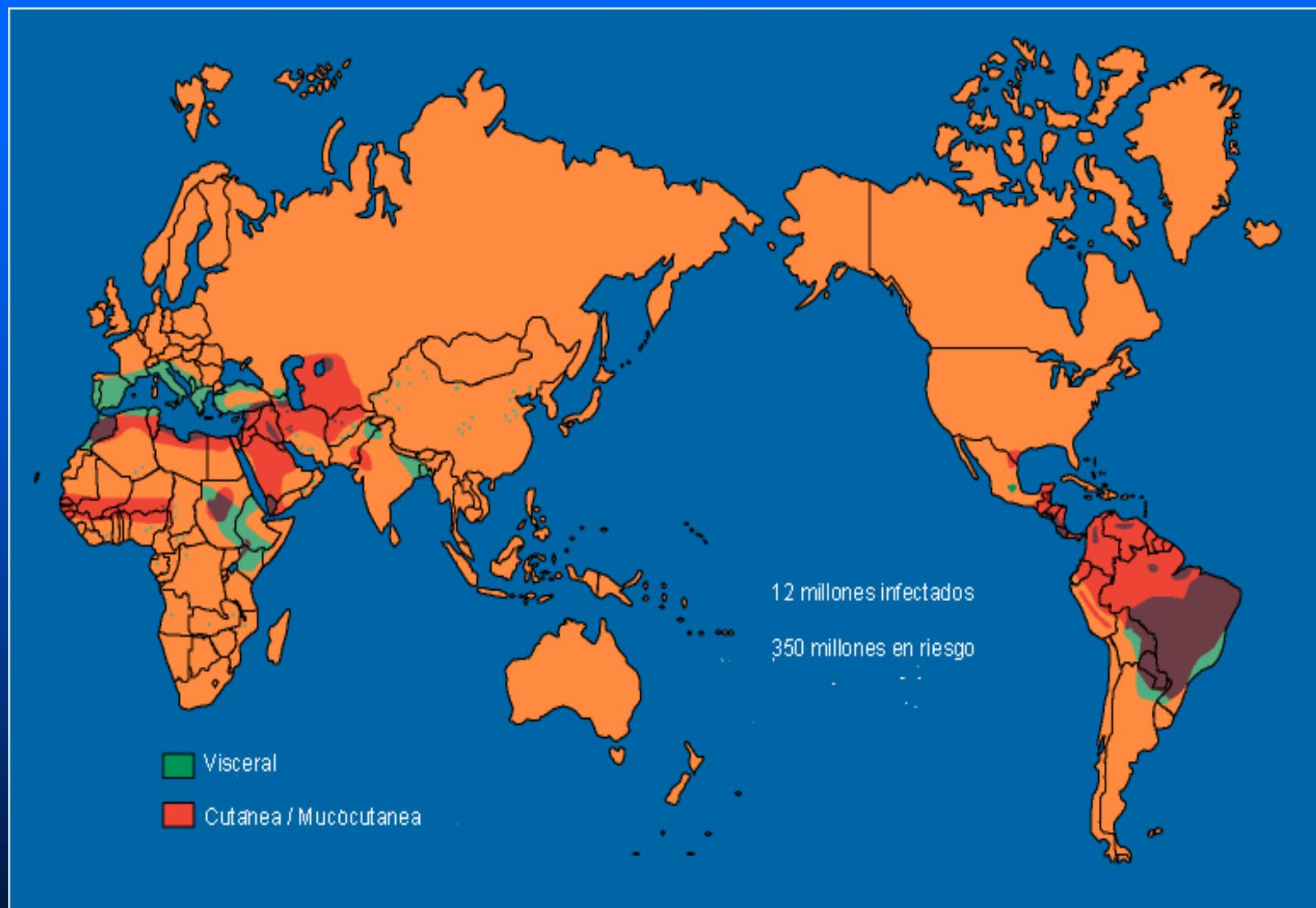


Promastigote procíclico
en el tracto digestivo del
Insecto vector

Epidemiología

- n Ocurren dos millones anuales de nuevos casos de leishmaniasis en el mundo (1.5 millones de leishmaniasis cutánea y 500.000 de leishmaniasis visceral) aunque se estima que la cifra pueda llegar hasta 12 millones , ya que de los 88 países donde se presenta, 78 se encuentran en vías de desarrollo y solo en 32 es obligatorio su reporte. La población en riesgo es de 350 millones

Leishmaniasis en el Mundo

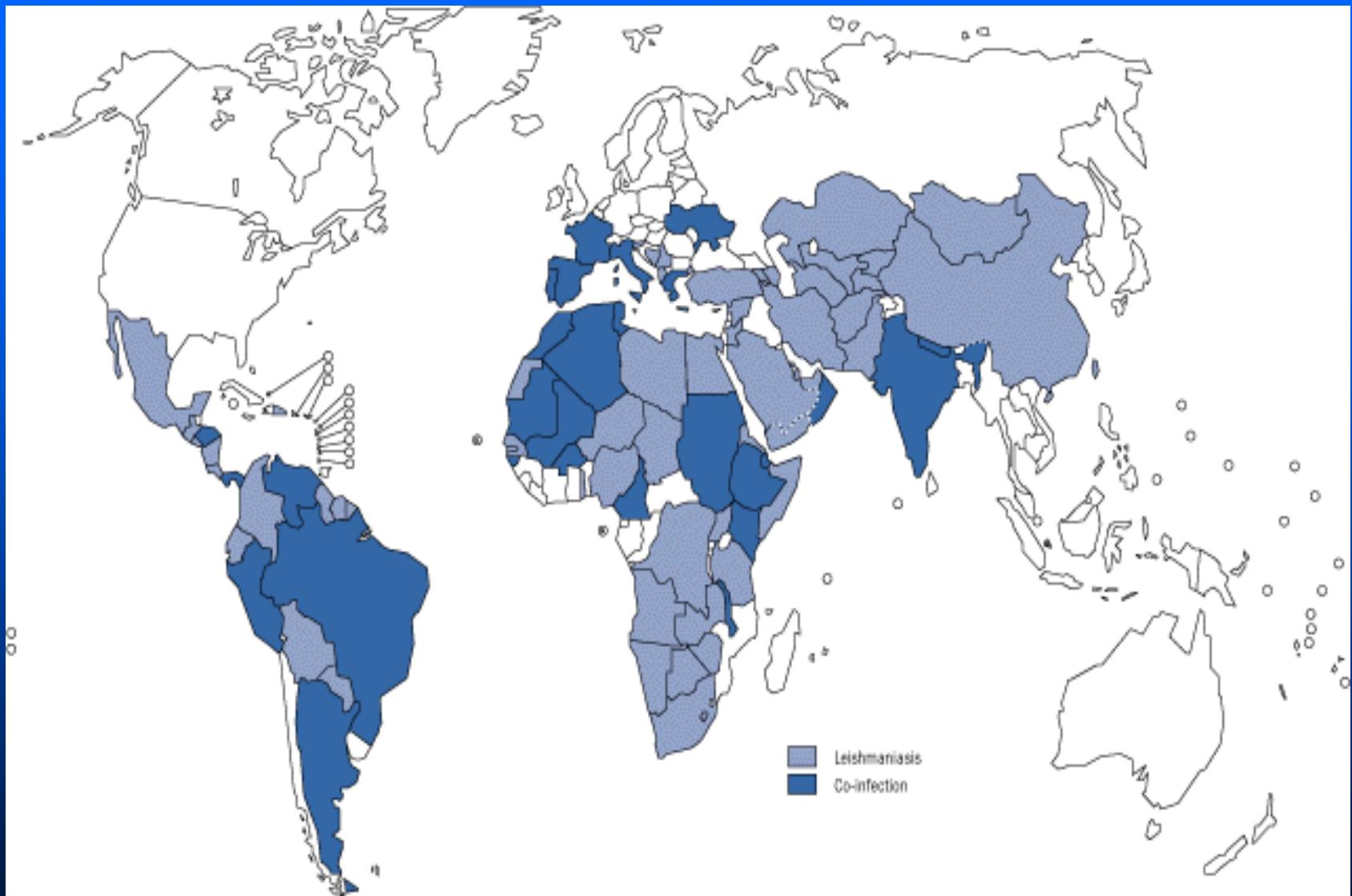


n Treinta especies de mosquitos flebótomos y 20 especies de leishmanias son capaces de producir la enfermedad. Los mosquitos vectores (*Lutzomyia* en el nuevo mundo y *Phlebotomus* en el Viejo mundo) se han tornado de selváticos a intradomiciliarios. Los reservorios selváticos cada día están mas cerca de las casas

Epidemiología

- n Actualmente ha sido relacionada con los cambios ambientales, migración, deforestación, urbanización, cambios en la susceptibilidad del huésped ,malnutrición y la inmunosupresión

Coinfección Leishmaniasis y VIH



Coinfección Leishmaniasis y VIH

El problema de la Cuenca Mediterránea

- § Leishmaniasis por *L. infantum* es la tercera enfermedad oportunista en individuos infectados con VIH.
- § La transmisión se puede dar por intercambio de jeringas entre consumidores de drogas.
- § Aparición de “nuevos” parásitos: más virulentos y resistentes a quimioterapia.
- § La presencia de perros asintomáticos ayuda a mantener la transmisión.

Espectro de la Leishmaniasis

- n ESPECTRO CLÍNICO**
- n ESPECTRO HISTOPATOLÓGICO**
- n ESPECTRO INMUNOLÓGICO**

Espectro de la Leishmaniasis

- n PARÁSITOS**
- n CONDICIONES INMUNOLÓGICAS**
- n CONDICIONES AMBIENTALES**
- n NUMERO DE LOCALIZACIÓN DE PICADURAS**
- n CONDICIONES NUTRICIONALES**
- n INFECCIÓN BACTERIANA**

*Convit J., Ulrich M., Tapia FJ., Castes
M., Rondón Lugo AJ.*

“The Clinical and Immunological Spectrum of American Cutaneous Leishmaniasis”. Trans. Roy. Soc. Trop. Medic. 1993. 87: 444-8

Rondón Lugo AJ., Convit J.

“Spectrum of American Cutaneous
Leishmanisis”. Dermatology in five
Continents Springler Verlag. Berlin
1988; 789-792



Genes que regulan la diferenciación

- Cisteine preoteinases
- Thermal shock proteins
- gp63 glycoprotein
- Proteophosglycan
- Amastine
- MAPK
- LPG

Convit J, Pinardi ME.

Cutaneous Leishmaniasis :the clinical and immunopathological Spectrum .Ciba Foundation Symposium
Rondón Lugo AJ., Convit J.

Spectrum of American Cutaneous Leishmanisis". Dermatology
in five Continents Springer Verlag. Berlin 1988; 789-792

Convit J., Ulrich M., Tapia FJ., Castes M., Rondón Lugo AJ

The Clinical and Immunological Spectrum of American
Cutaneous Leishmanisis". Trans. Roy. Soc. Trop. Medic. 1993. 87: 444-8





LCL



LCL



LCL



LCL

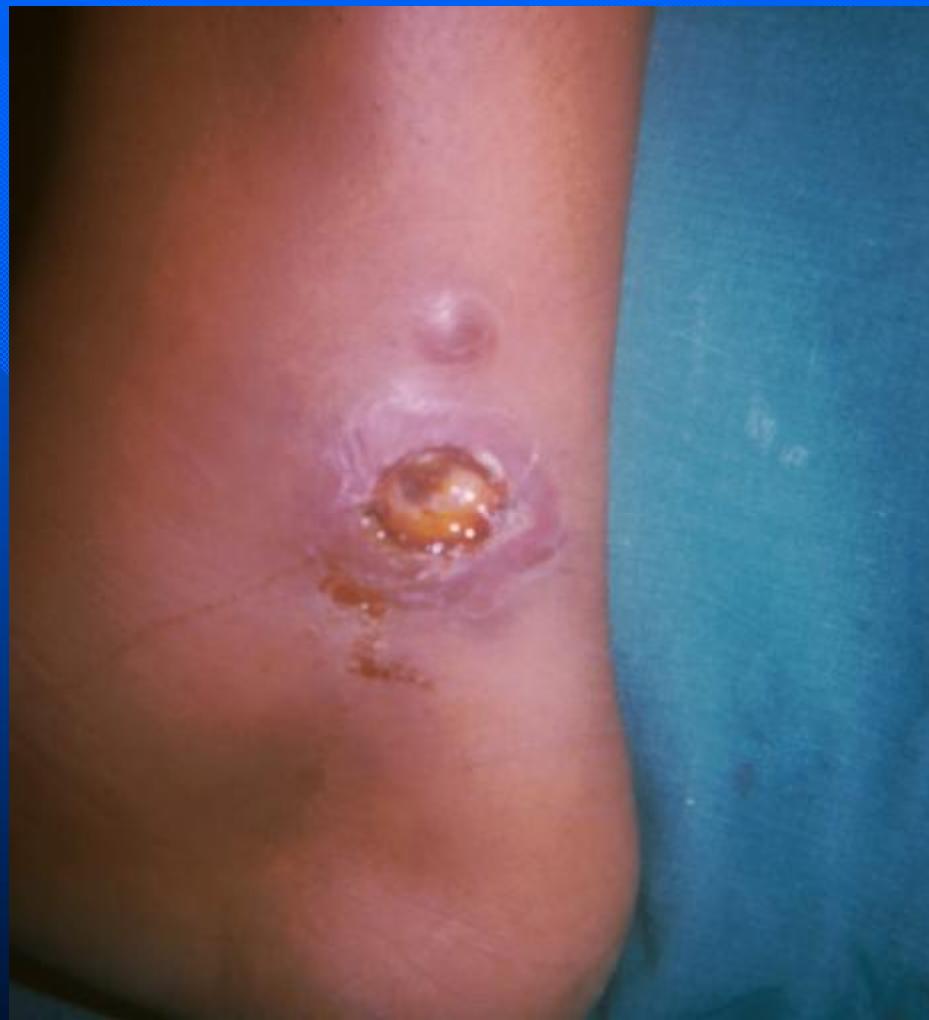


LCL lesiones satélites





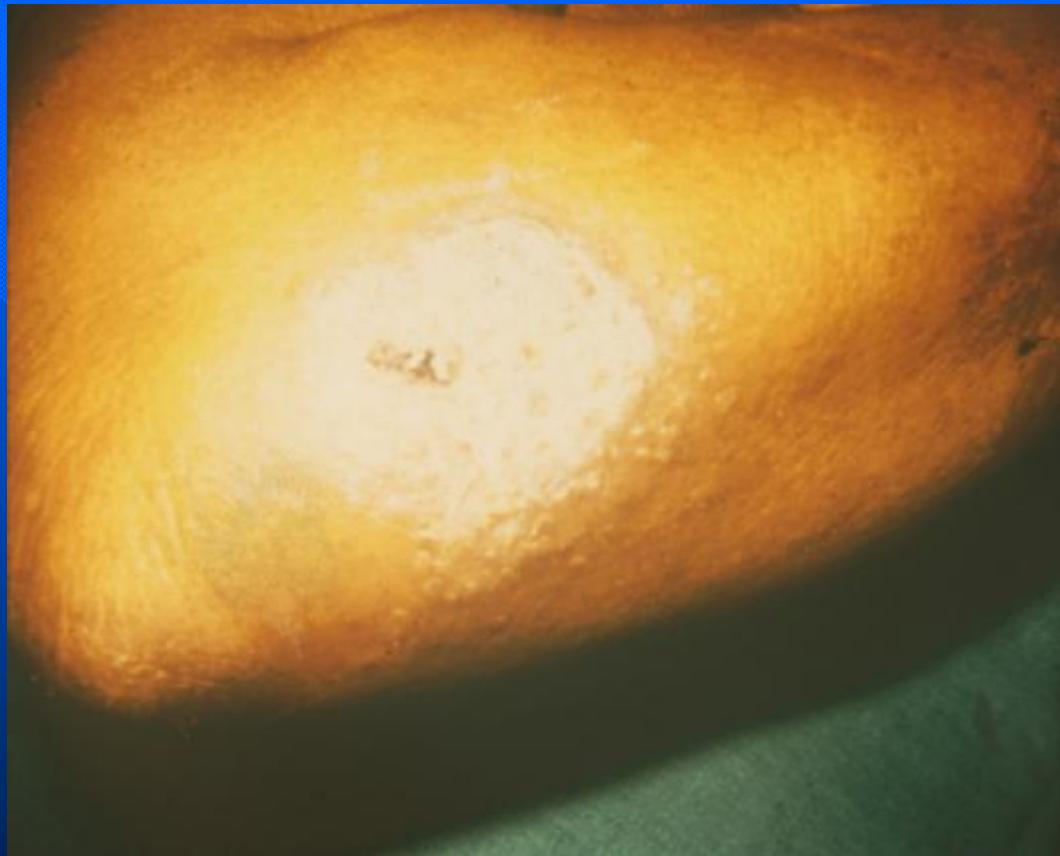




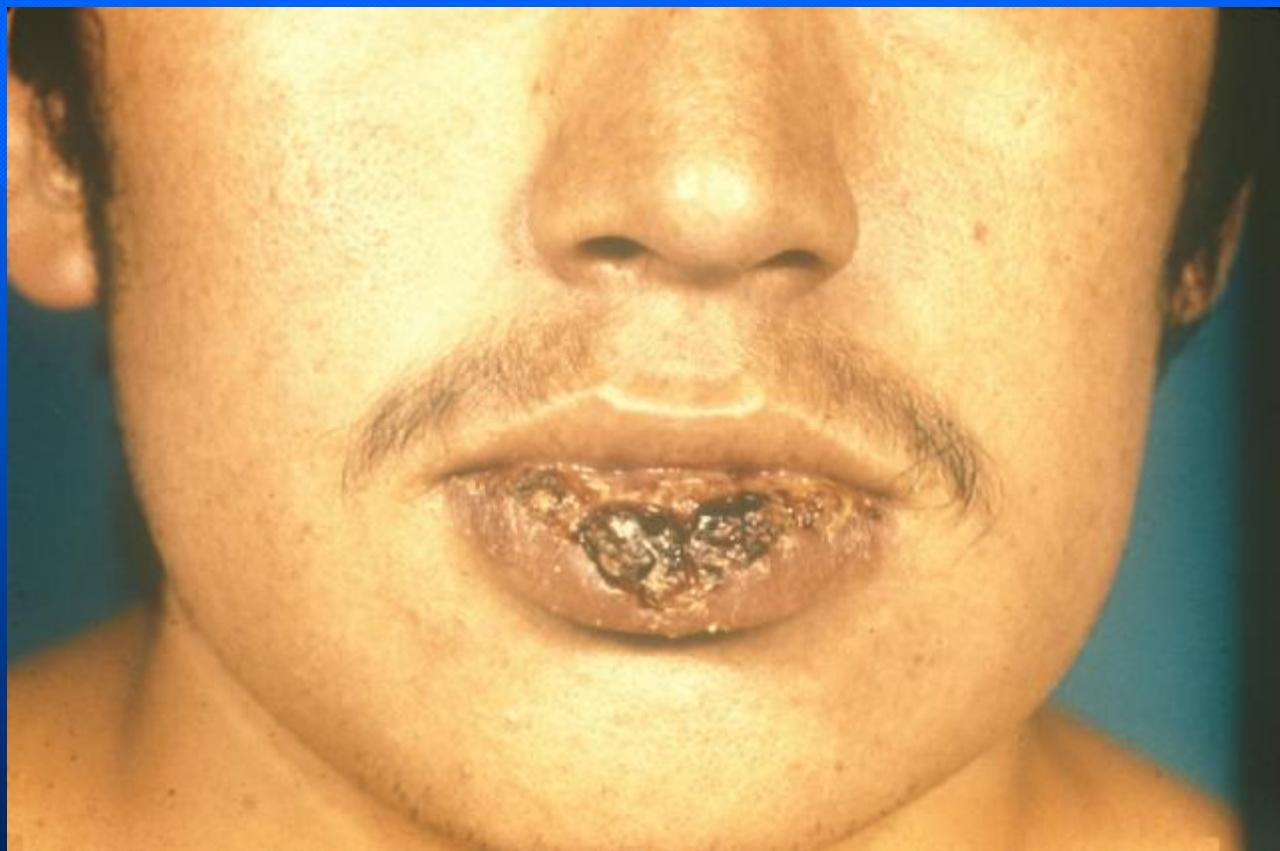
LCL Simulando LEC



LCL. Simulando Psoriasis



LCL. Primo infección



LCL D Dif. Amibiasis,Paracoccidioidomycosis



LCL linfangitica





Halmai O., Arosemena R., Paez E., Weiss E., Rondón Lugo AJ.
“American Cutaneous Leishmaniasis Intermediate Form”. Int. J.
of Dermat. 1993, 32:204-5



*Halmai O., Arosemena R., Paez E.,
Weiss E., Rondón Lugo AJ.*

“American Cutaneous Leishmanisis
Intermediate Form”. Int. J. of
Dermat. 1993, 32:204-5

Intermediate or chronic cutaneous leishmaniasis: leukocyte immunophenotypes and cytokine characterisation of the lesion

Diaz NL, Zerpa O, Ponce LV, Convit J, Rondon AJ, Tapia FJ.
Intermediate or chronic cutaneous leishmaniasis: leukocyte immunophenotypes and cytokine characterisation of the lesion.
Exp Dermatol 2002; 11: 34–41. © Munksgaard, 2002

Abstract: The American cutaneous forms of leishmaniasis include immune-responder individuals with localised cutaneous leishmaniasis (LCL) and non-responder individuals with diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL). Patients with intermediate or chronic cutaneous leishmaniasis (ICL) have increased morbidity due to the length of their illness, atypical forms and areas of compromise. In the present study, we evaluated the expression of the leukocyte antigens (CD4, CD8, CLA:

**N. L. Diaz, O. Zerpa, L. V. Ponce,
J. Convit, A. J. Rondon and
E. J. Tapia**

Instituto de Biomedicina, Universidad Central de Venezuela, Apartado 4043, Caracas 1010A, Venezuela.

L I Recidivante





LI verrugosa





25.10.12











Reprinted from
TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE.
Vol. 66. No. 4. pp. 603-610, 1972.

DIFFUSE CUTANEOUS LEISHMANIASIS: A DISEASE DUE TO AN IMMUNOLOGICAL DEFECT OF THE HOST

J. CONVIT, M. E. PINARDI AND A. J. RONDÓN

Division de Dermatología Sanitaria (M. S. A. S.) and Department of Dermatology, Escuela de Medicina Vargas, Universidad Central de Venezuela, Caracas



1948. Convit, Lapenta







LCD



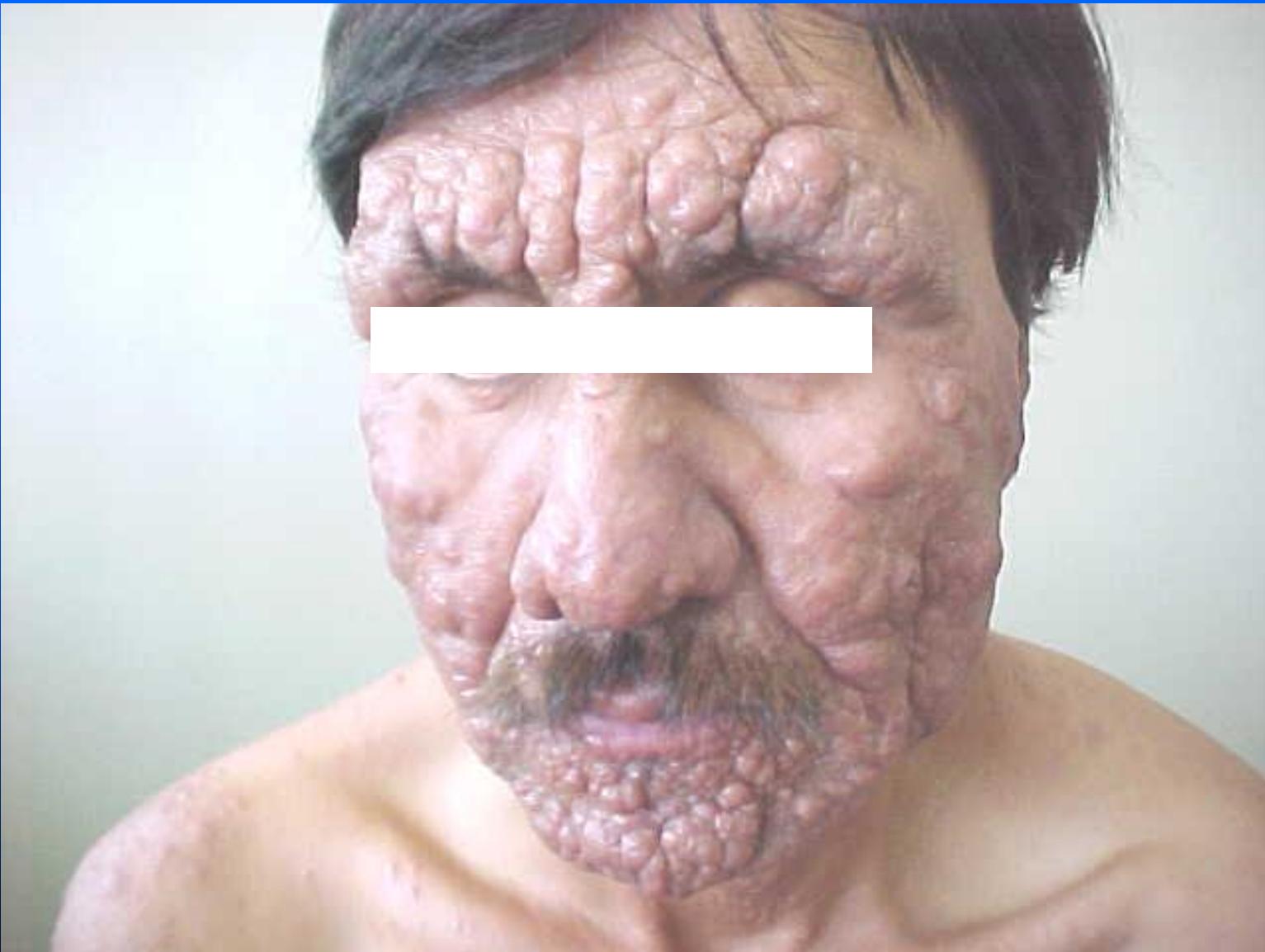




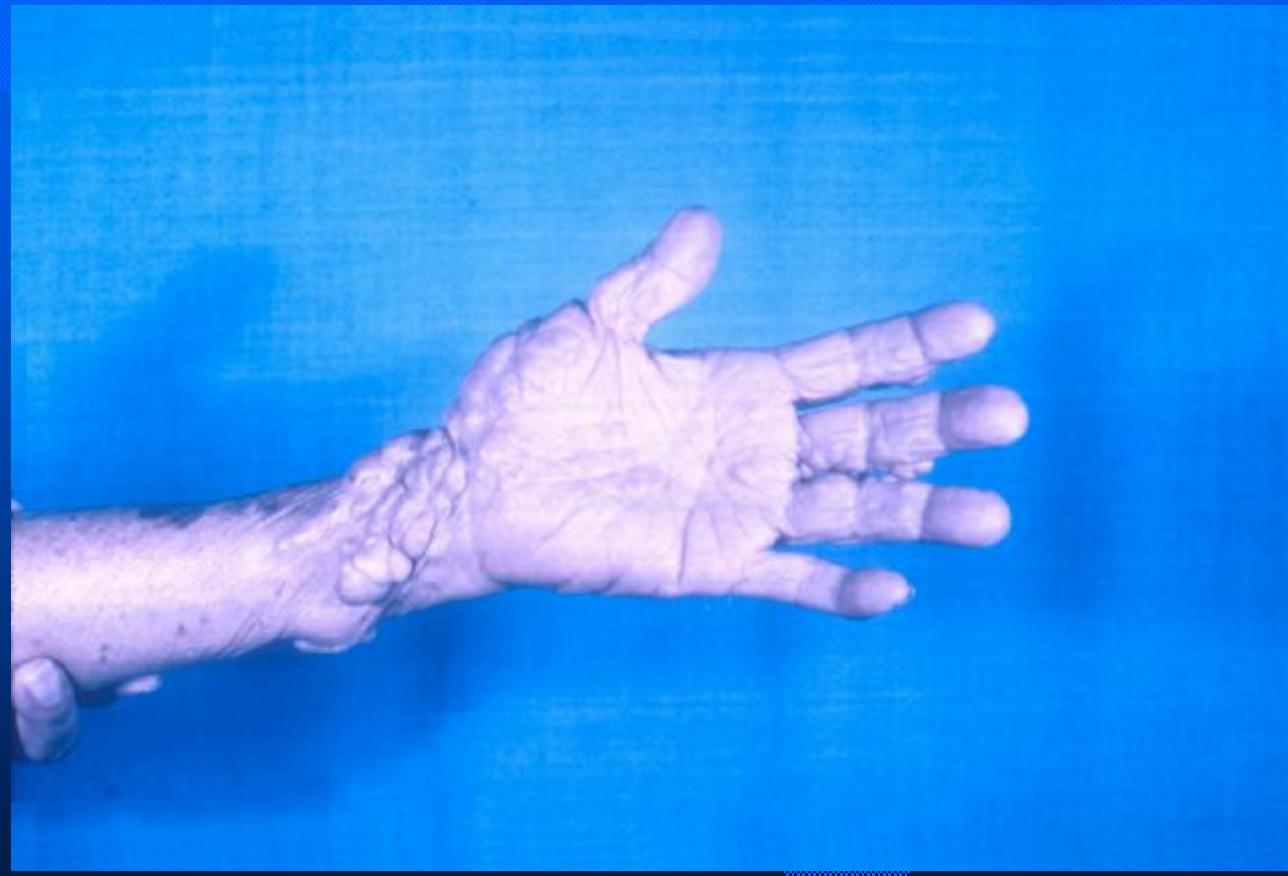
Lepra lepromatosa

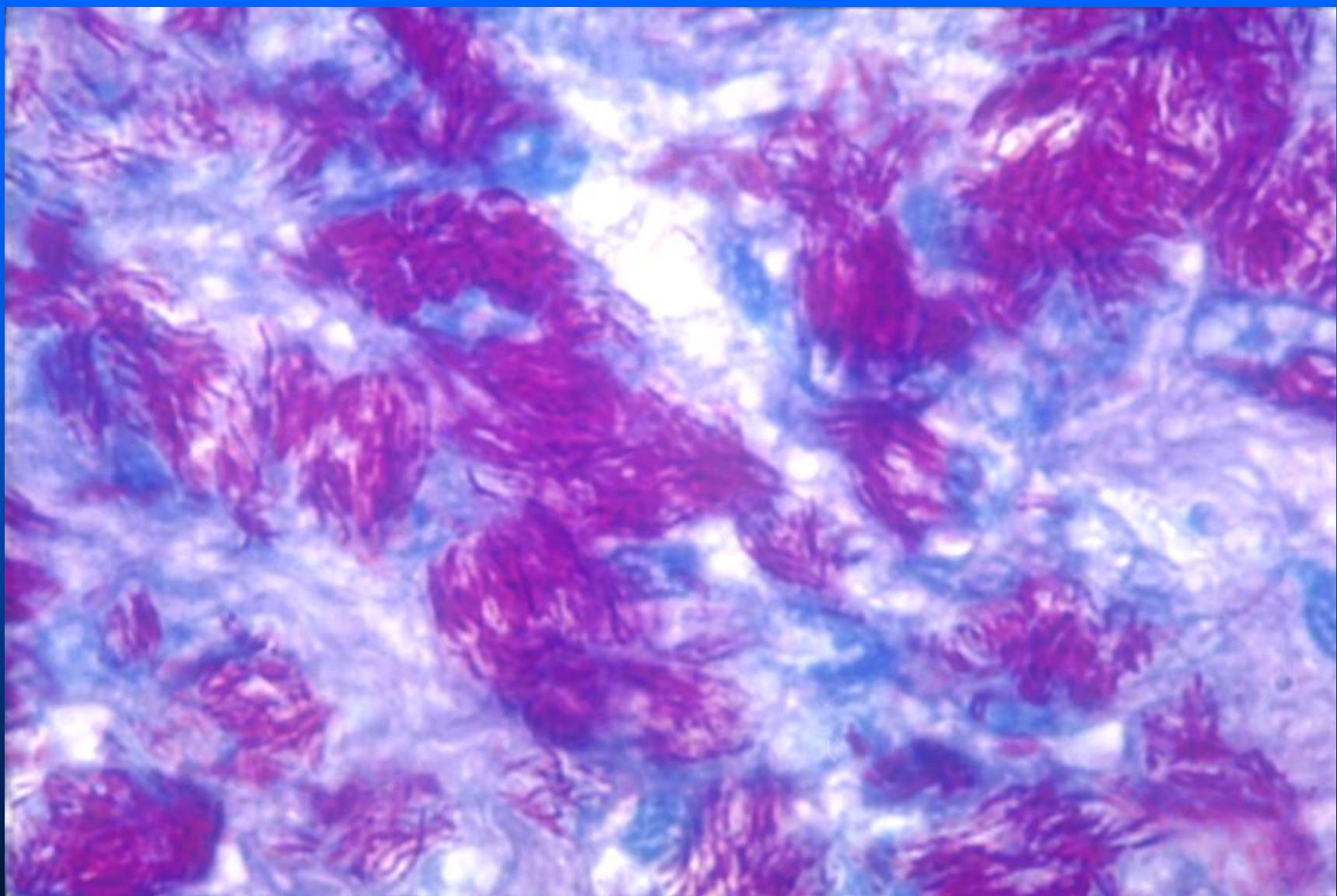












Espectro Mucoso

- n SIMULTANEO O HASTA 45 AÑOS DESPUES
- n LESION NASAL
- n LESION NASO-FARINGEAL
- n LESION NASO-BUCO-LARINGEAL

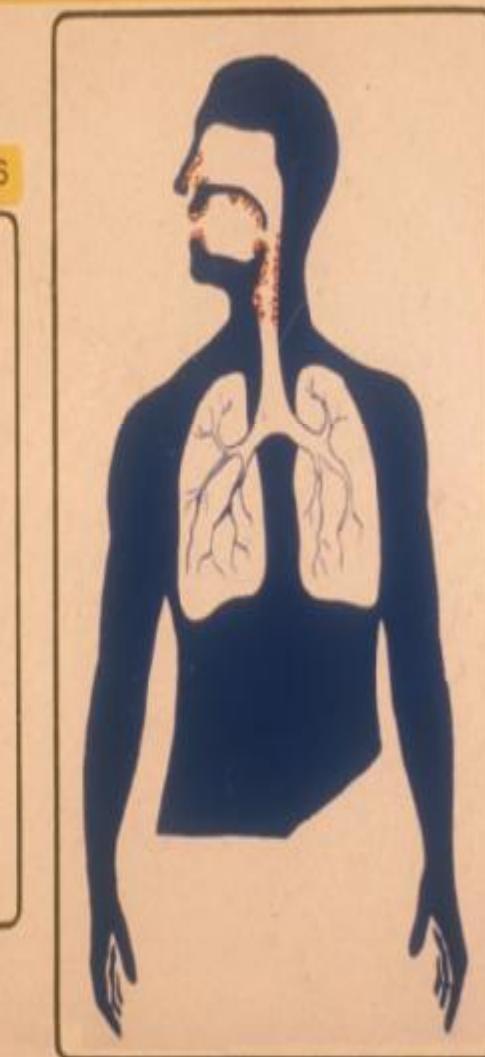
MUCO-CUTANEOUS LEISHMANIASIS

NASO-BUCCO-LARYNGEAL LESIONS

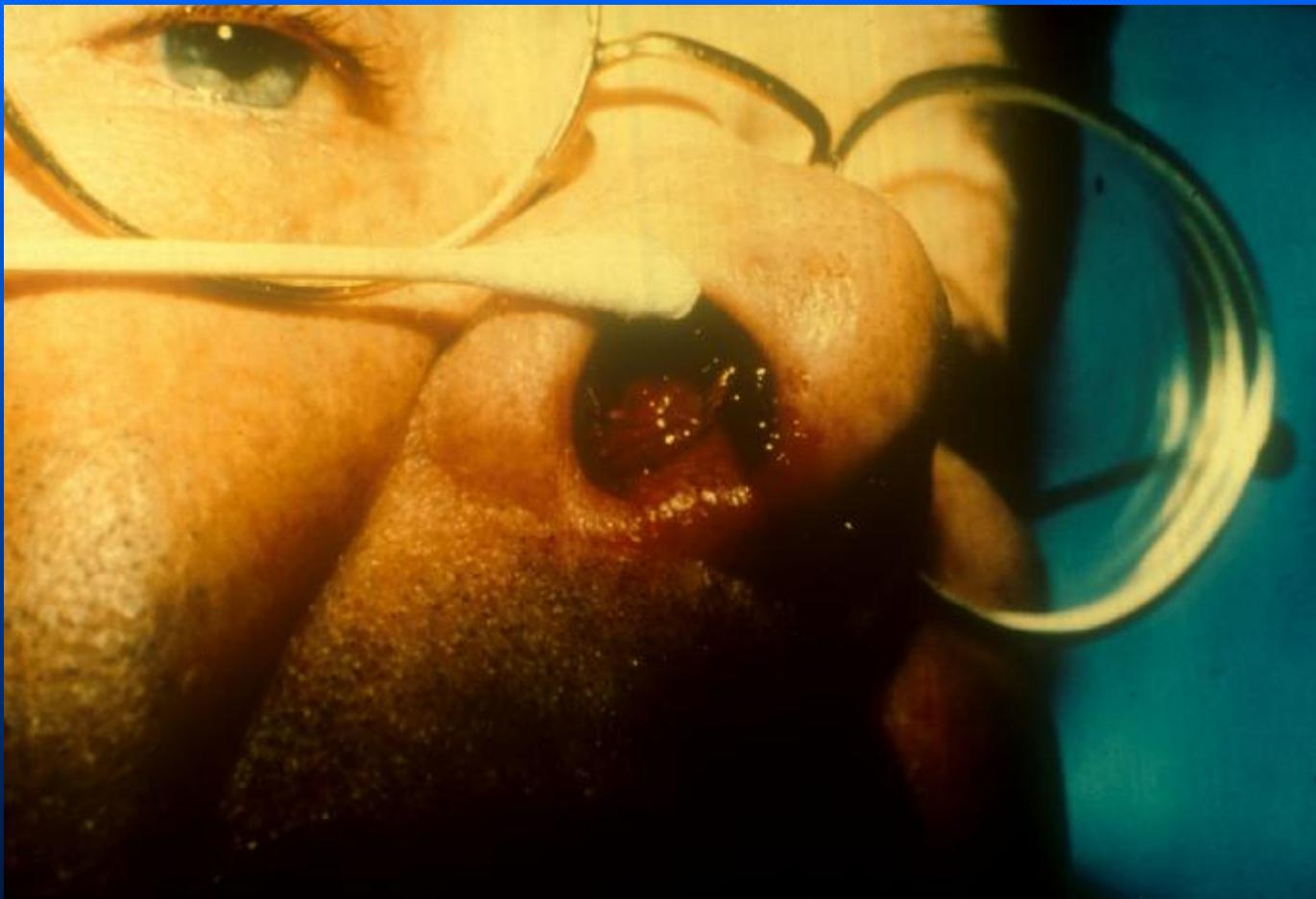
NASAL LESIONS



NASO-BUCAL LESIONS

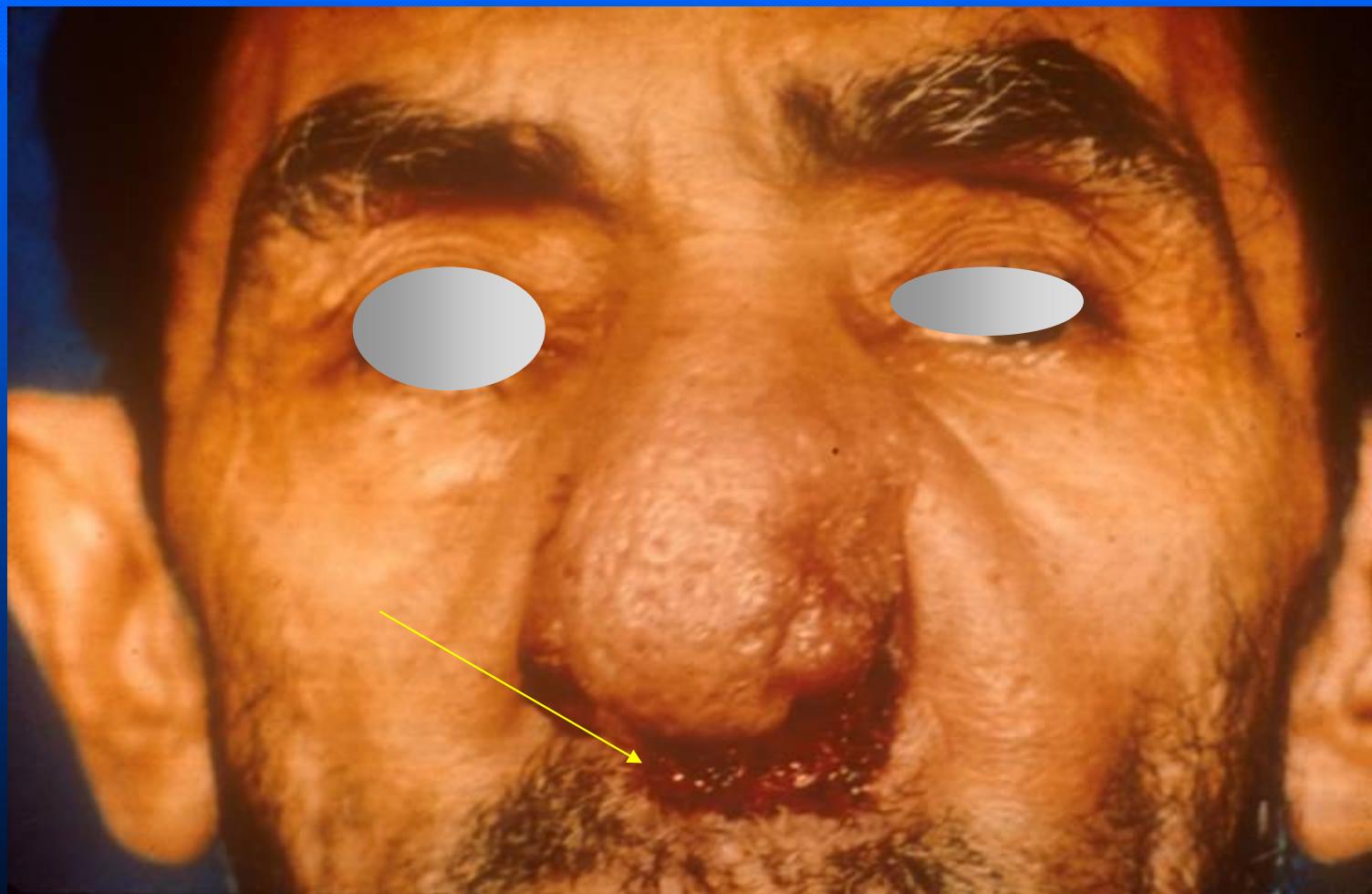


L Mucosa

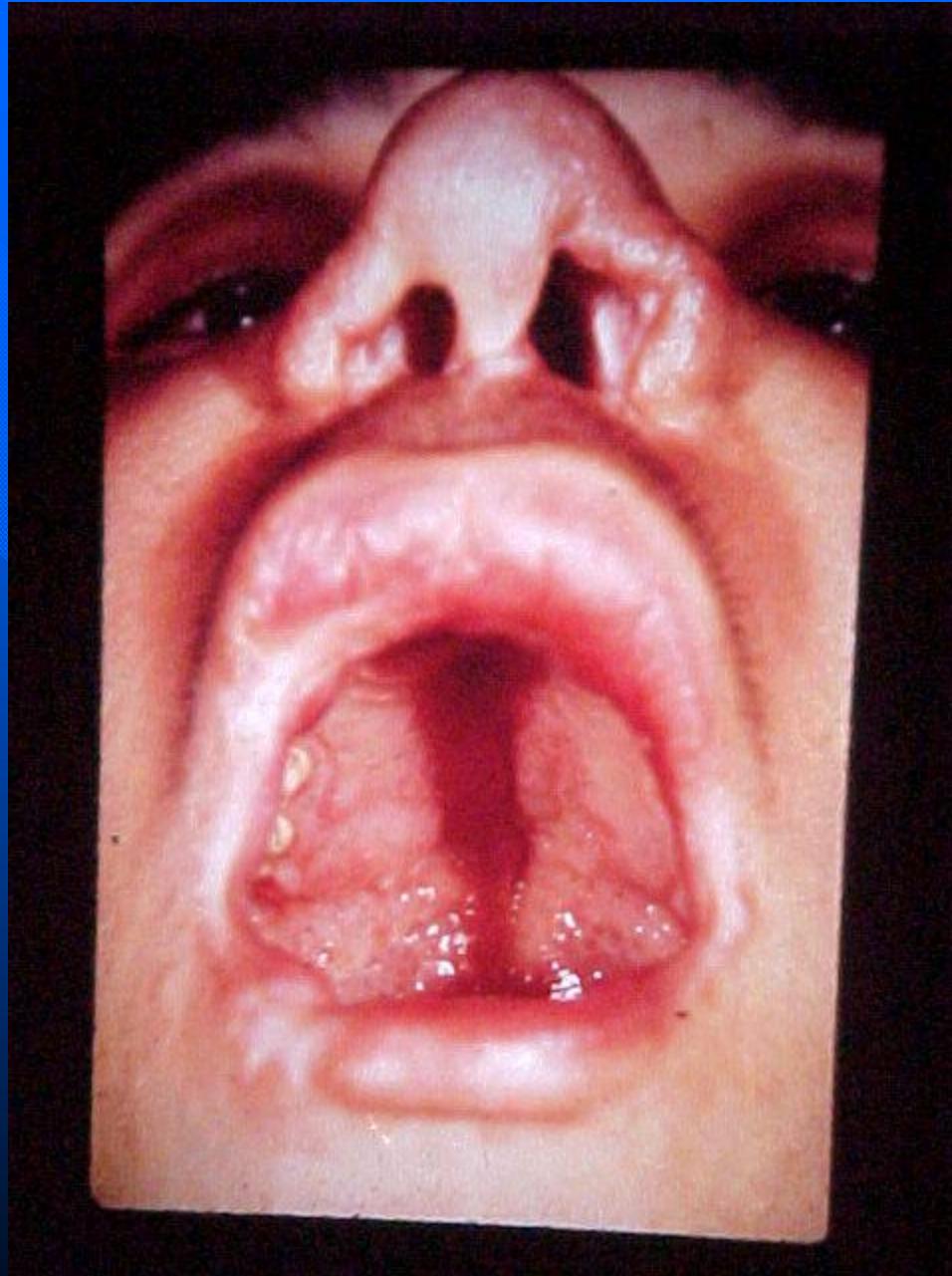




L Mucosa









L Mucosa



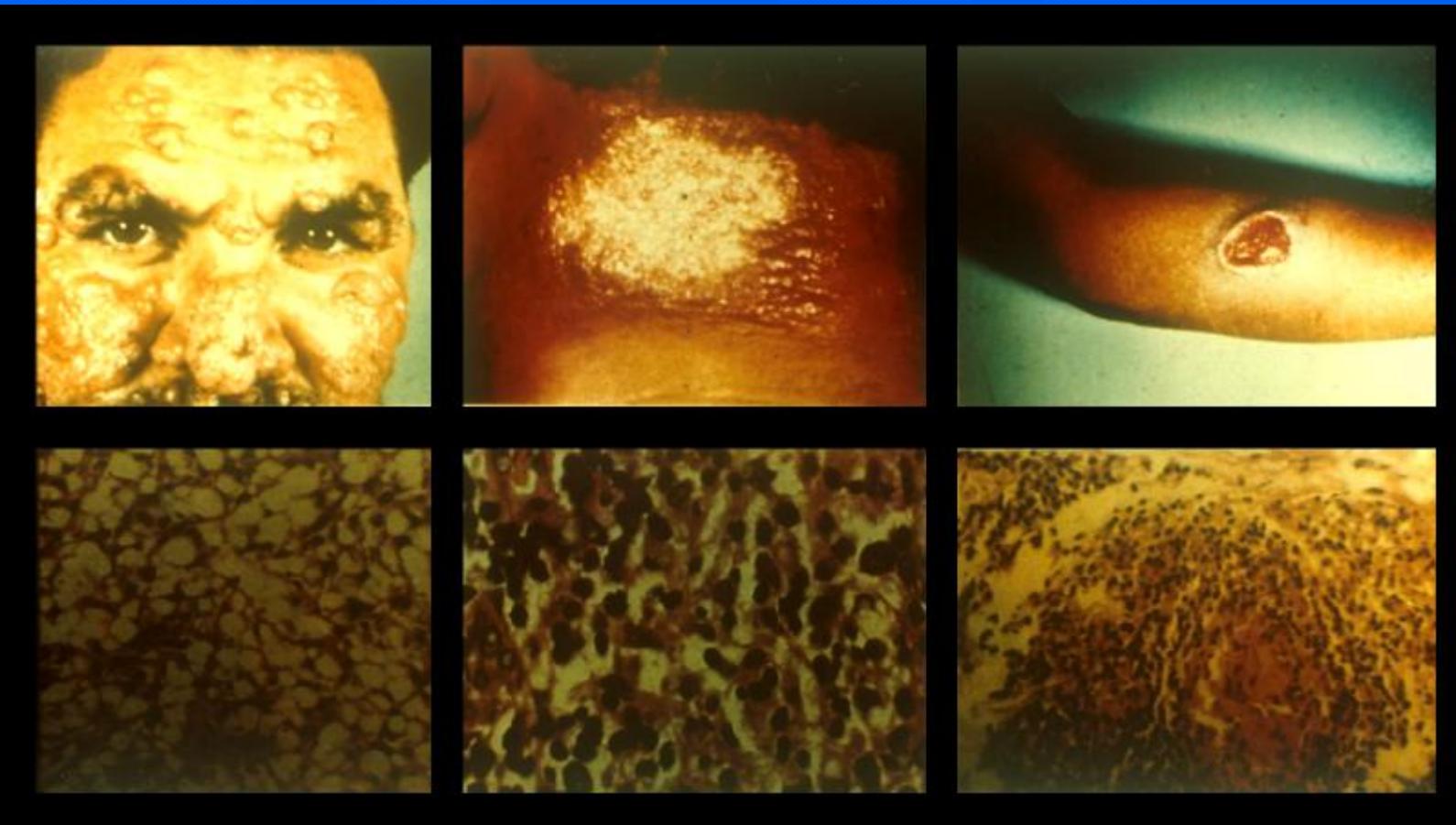




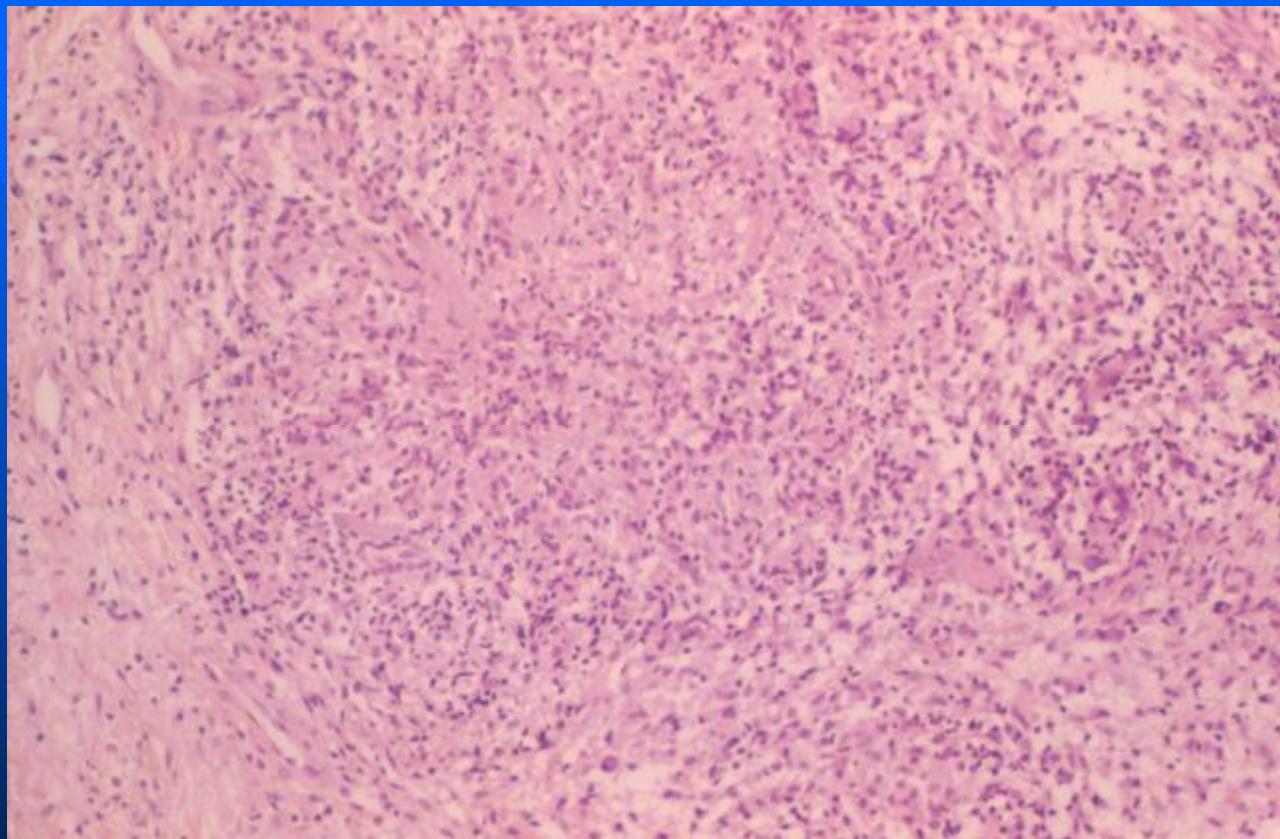


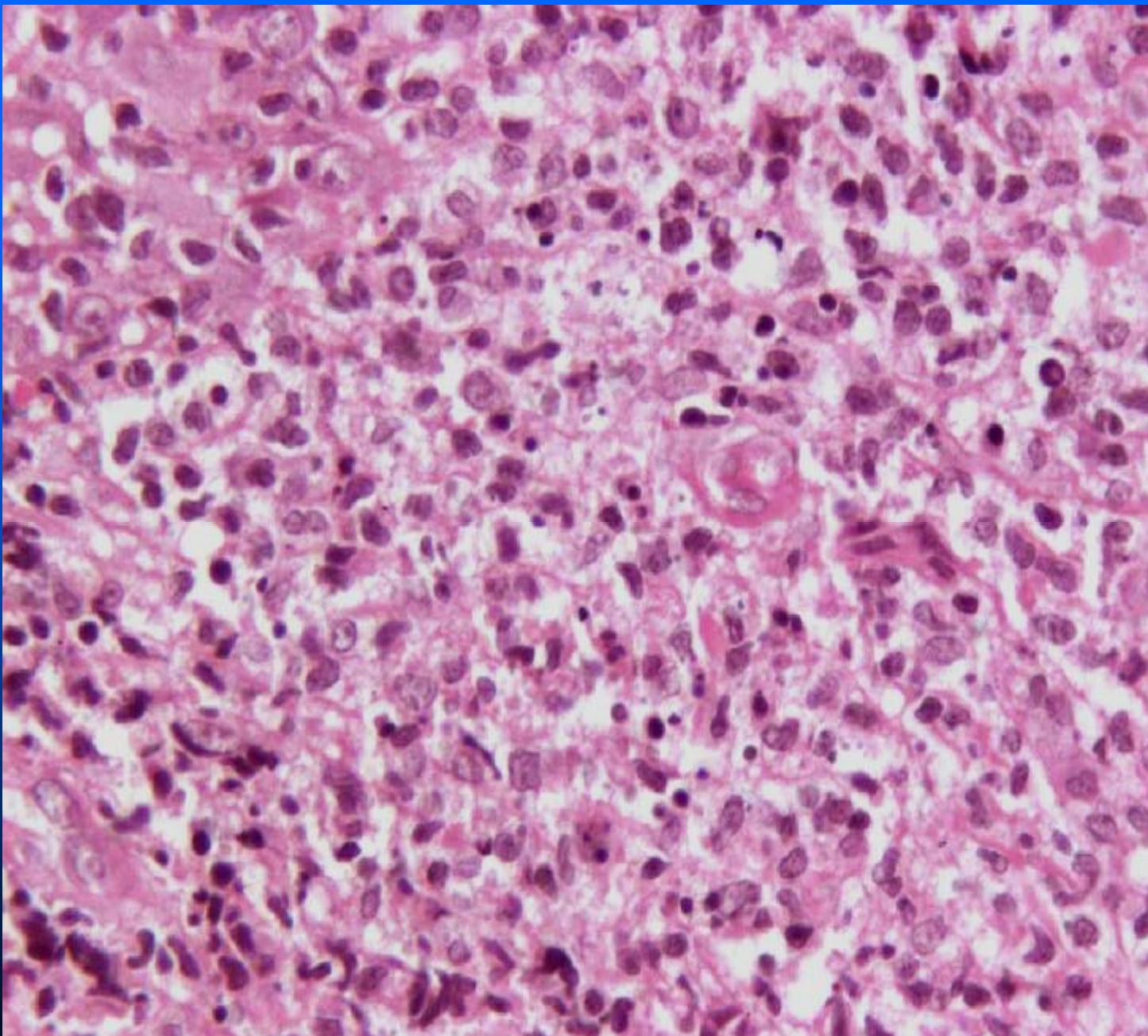


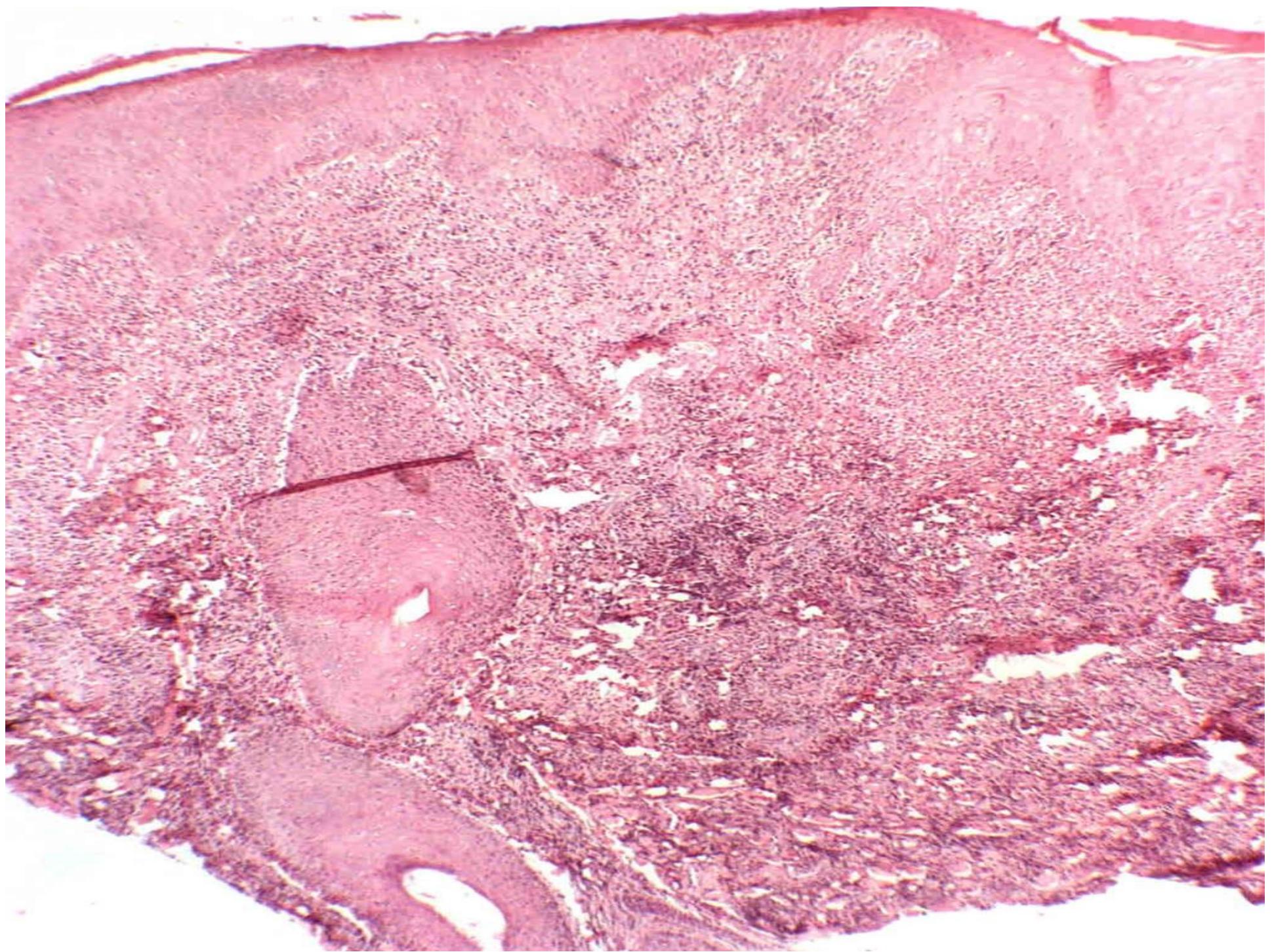
Leishmaniasis. Espectro HP.

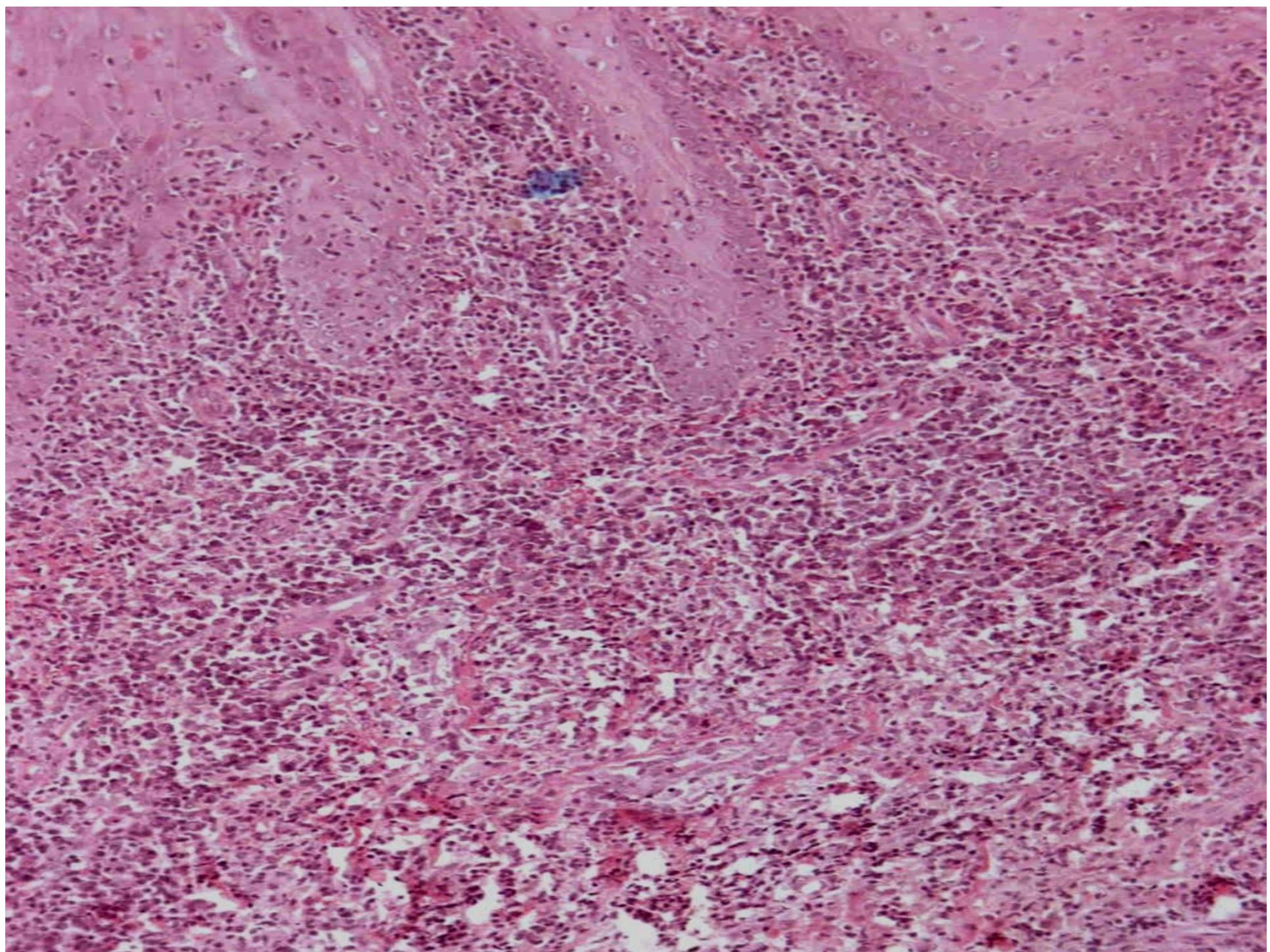


LCL

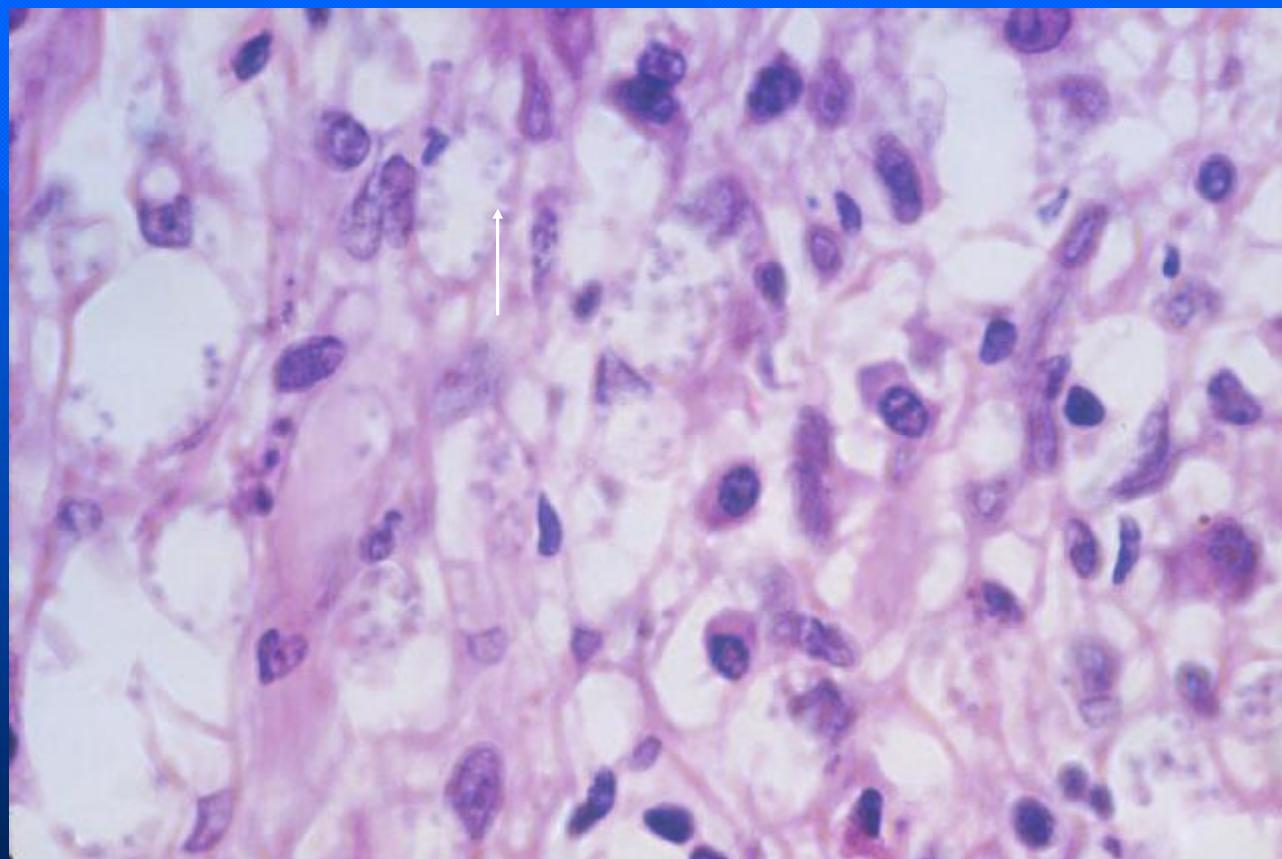


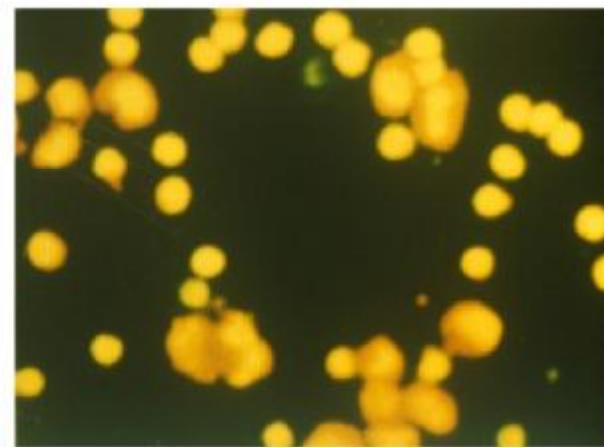
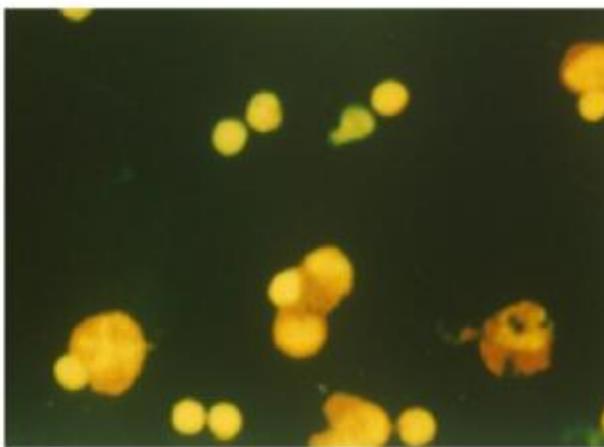
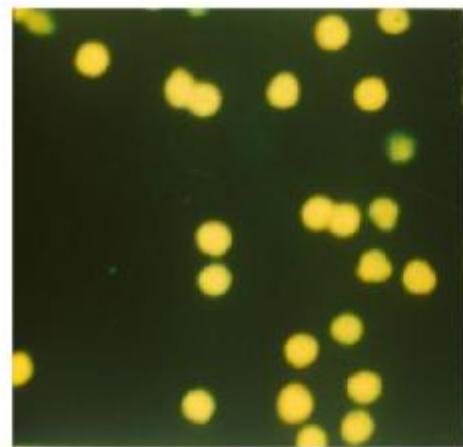
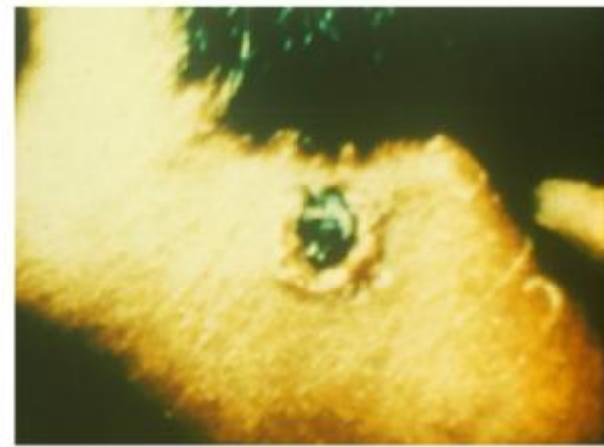
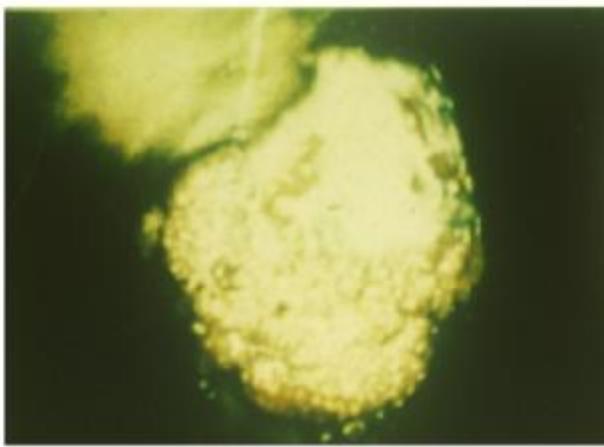


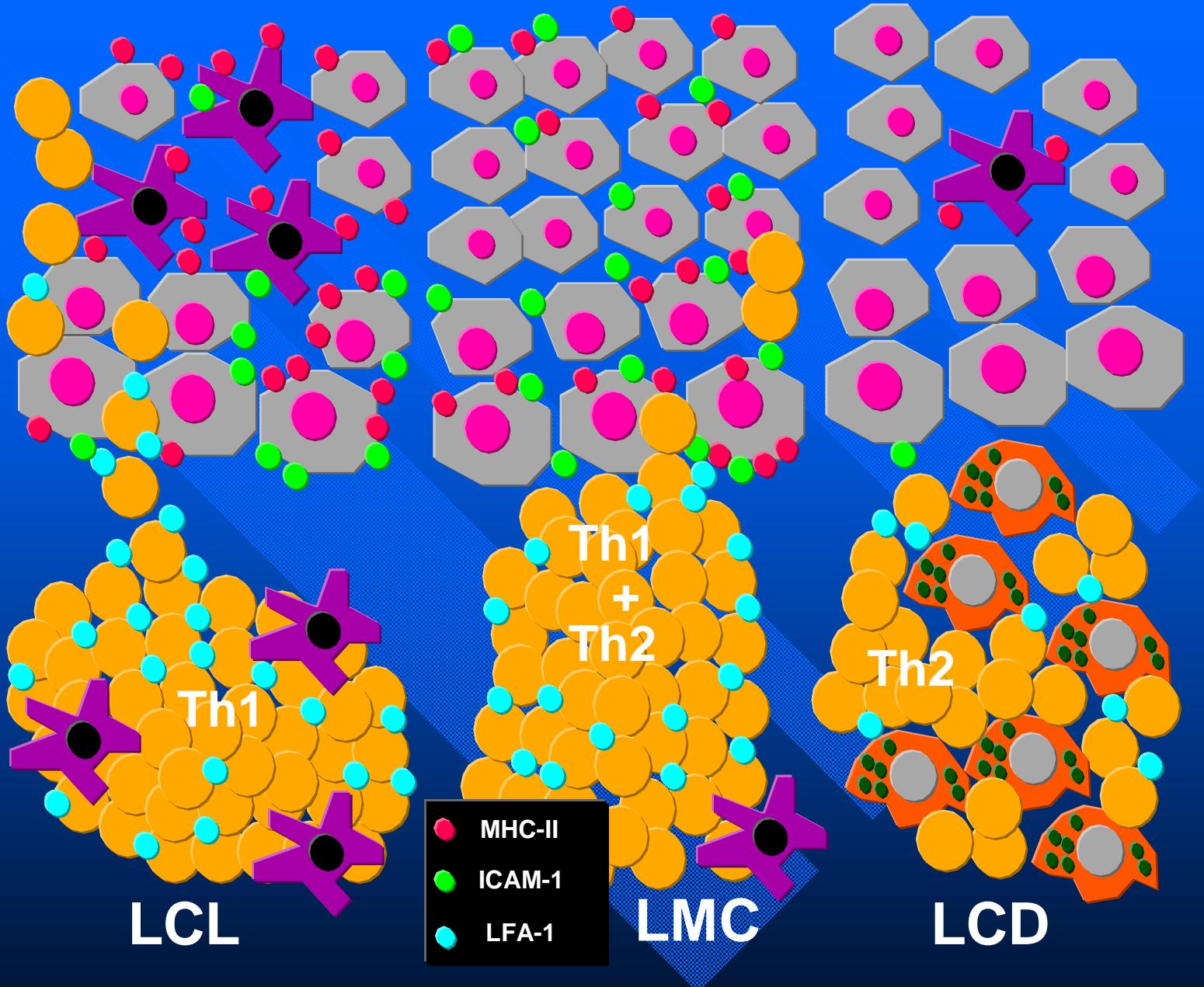




LCD



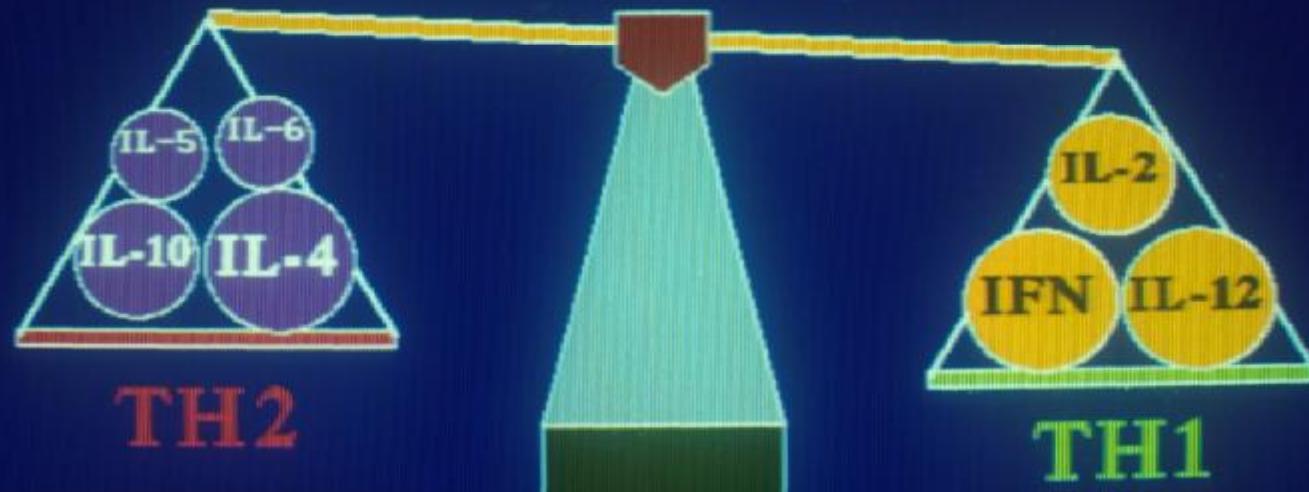




Cortesia Felix J Tapia

Cortesia Felix J. Tapia

Respuestas TH1 y TH2 Equilibrio de citocinas



Clin. exp. Immunol. (1984) **57**, 279–286

Mechanisms associated with immunoregulation in human American cutaneous leishmaniasis

MARIANELLA CASTÉS, ANNALISA AGNELLI & A. J. RONDÓN *Instituto Nacional
de Dermatología, Escuela J.M. Vargas, Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela
Caracas, Venezuela*

(Accepted for publication 15 February 1984)

CLINICAL IMMUNOLOGY AND IMMUNOPATHOLOGY 27, 176–186 (1983)

Characterization of the Cellular Immune Response in American Cutaneous Leishmaniasis

M. CASTES,¹ A. AGNELLI, O. VERDE,* AND A. J. RONDÓN

Instituto Nacional de Dermatología, Escuela J. M. Vargas, Facultad de Medicina, and

**Facultad de Veterinaria, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela*

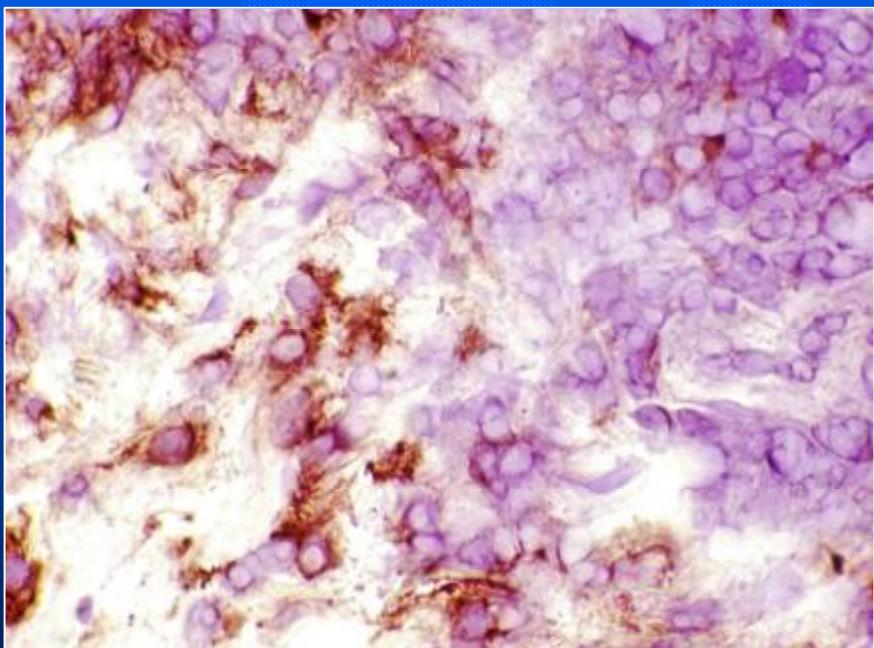
LCL

LCD

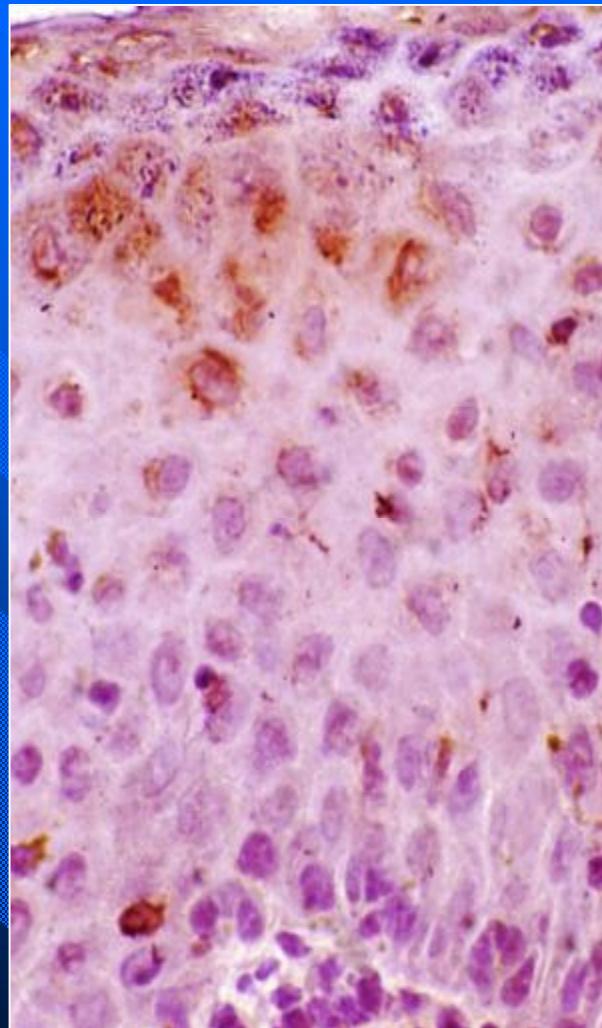
IL2

Citocinas en LCL

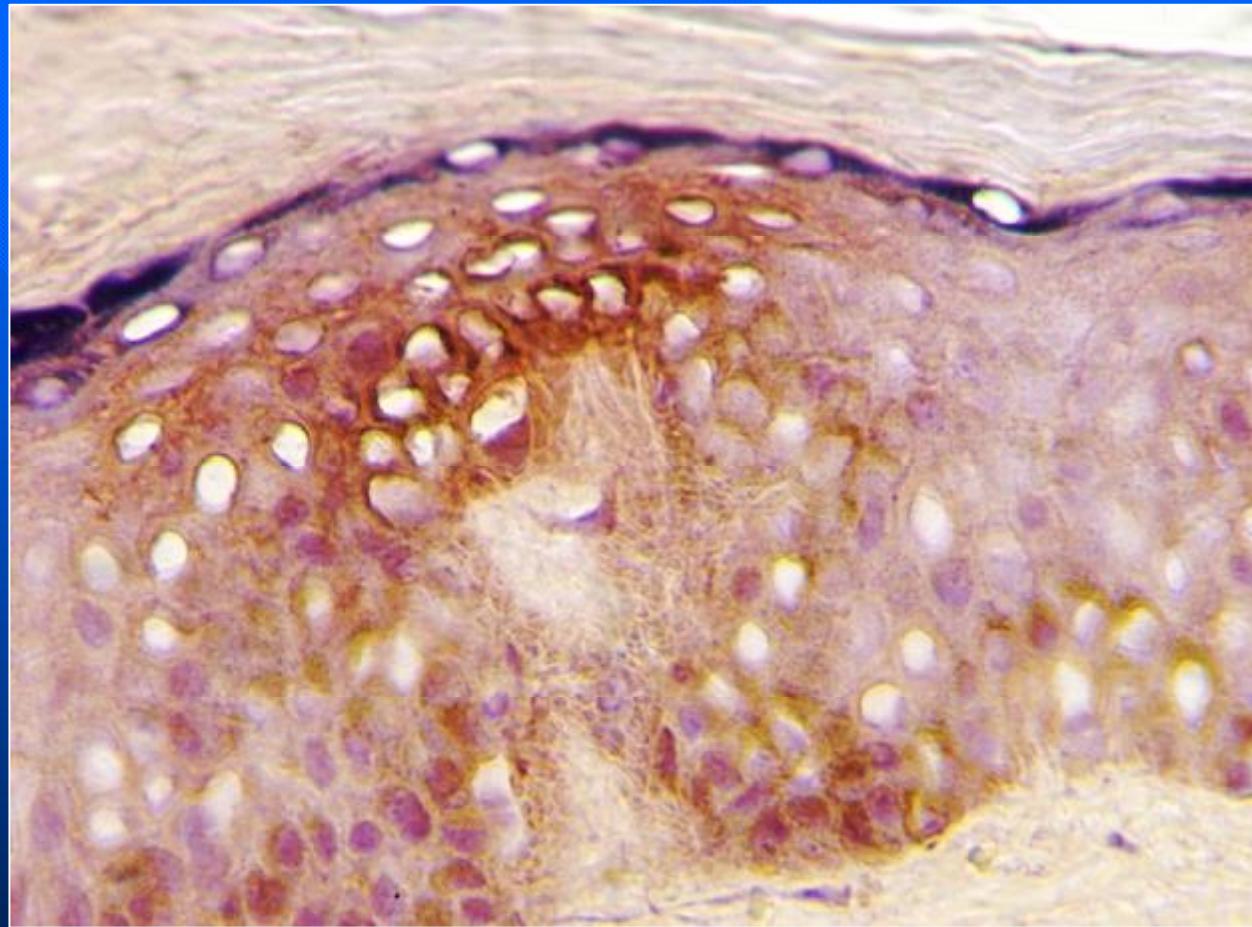
IFN- γ LCI

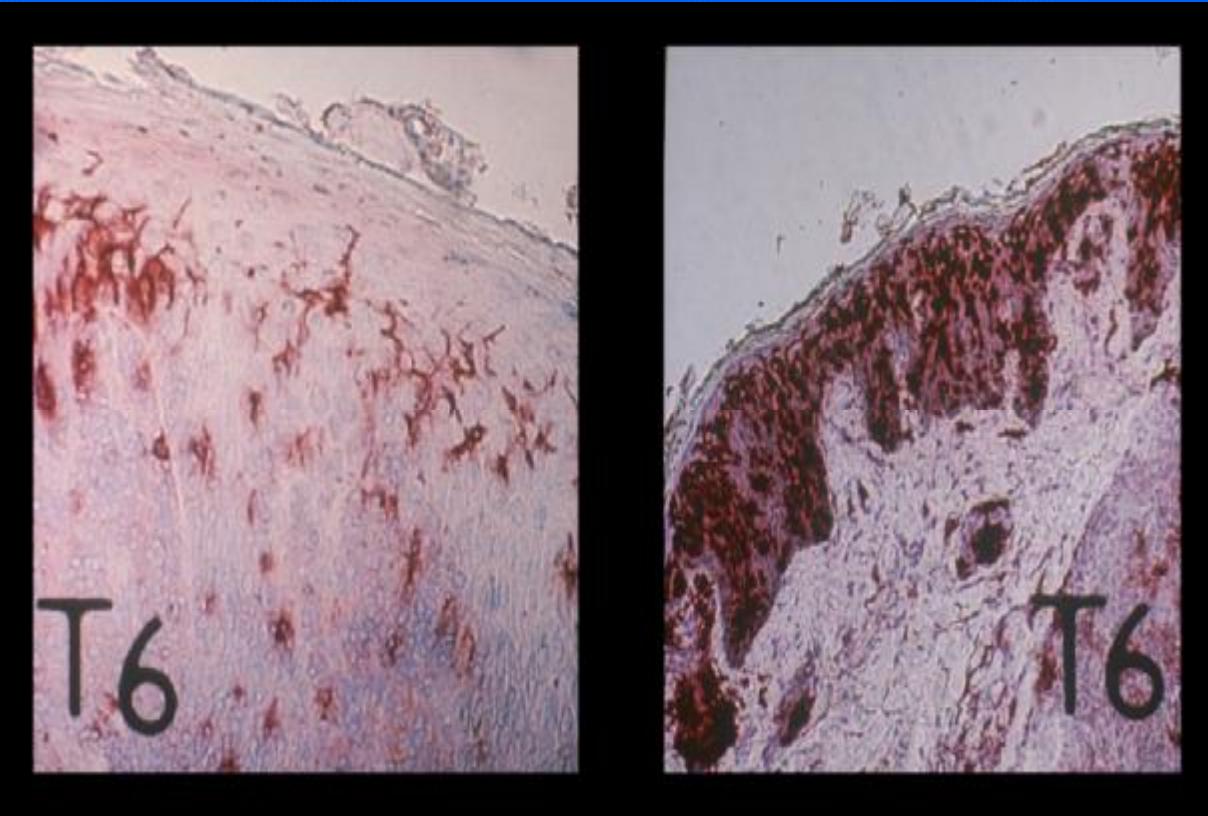


IL-10 LCI



LL-37 en epidermis de leishmaniasis cutánea difusa





Leishmaniasis Tegumentaria

Diagnóstico:

- Epidemiológico
- Clínico
- Etiológico:
 - Directo (Parasitológico).
 - Indirecto (Inmunológico)

Diagnóstico

■ leishmaniasis cutánea –mucosa: se realiza en la mayoría de los casos por la epidemiología, la clínica, demostración del parásito por frotis, cultivo, inoculación y por la histopatología. La PCR es útil también para estudios taxonómicos, los exámenes serológicos son empleados en algunos centros

Leishmaniasis Tegumentaria

Diagnóstico Parasitológico:

- n Frotis por Aposición:**
Coloración con Giemsa
Presencia de Amastigotes.
- n Inoculación a animales sensibles (hamsters):**
Reproducción de la lesión.
- n Siembra en medios de cultivo:**
Presencia de promastigotes a los 8 días.

Leishmaniasis Tegumentaria

Diagnóstico Inmunológico:

n Inmunidad celular.

-Reacción de hipersensibilidad tardía:

Test de Montenegro o Leishmanina

è Induración de 5 mm a las 24-48 horas.

- Ensayo de linfoproliferación.

n Inmunidad humoral.

Detección de anticuerpos específicos:

ELISA, Inmunomarcaje, Inmunoblot, etc.

Tratamiento Local

Controlar la infección bacteriana

Crioterapia : Castro Ron , B. Trujillo ,Rosa Francia.

Calor : 1.Mutinga , Mngola East Afr. Med J
1974, 51 : 68-78

2.Rondón Lugo , Convit J Med.Priv
1989,6 : 53-56

Tratamientos

- n Antimoniales
- n Anfotericina B
- n Anfot. Liposomal
- n Pentamidina
- n Inmunoterapia
- n Miltefosina
- n Ketoconazol
- n Terbinafina
- n Itraconazol
- n Termoterapia
- n Crioterapia
- n Interleuquinas
- n Interferon
- n Laser CO2
- n Rifanpicina
- n Trimetropin

Análogos Alklyphosphocholine

- n 2 compuestos . Actuan en la proteína kinase C , que está en la membrana de la leishmania. Se absorben en el tracto intestinal.
- n Miltefosina
- n Ha sido comprobado en *l major* , *l. donovani* ,*l brasiliensis* , *l . mexicana*

Miltefosine

- ***Miltefosine for New World Cutaneous Leishmaniasis***

J. Soto, B. A. Arana, J. Toledo, N. Rizzo, J. C. Vega, A. Diaz, M. Luz, P. Gutierrez, M. Arboleda, J. D. Berman,
K. Junge, J. Engel, 5 and H. Sindermann.

Clinical Infectious Diseases
2004;38 (1 May)

- ***Diffuse cutaneous leishmaniasis responds to miltefosine but then relapses***

Zerpa, O.; Ulrich, M.; Blanco, B.; Polegre, M.; Avila, A.; Matos, N.1;
Mendoza, I.2; Pratlong, F.3; Ravel, C.3; Convit, J.
British Journal of Dermatology, Volume 156, Number 6, June 2007, pp. 1328-1335(8)

POTENCIALES BLANCOS PARA DROGAS ANTI-LEISHMANIA

Proteínas que inducen inmunidad protectiva:

- Cistein proteasas:
- Kinasa C activada (LACK)
- Proteinas activadas por mitogeneos (MAP kinasas)
- Proteinas multidrogasresistentes (LeMDR1)
- Glicofosfatidil inositol: Conocidas como proteínas de anclaje, son criticas en la estructura de la superficie de *Leishmania*.

Sus vías metabólicas pueden ser inhibidas por ácido mirístico y sus análogos.

Steven G. Reed

IDRI

Leish-111f + MPL-SE Vaccine

↓ Current Regulatory Strategy

PROPHYLAXIS

- U.S. IND Filed
- Phase 1 Trial (CCLV001-01)
- Dose-Escalation in Healthy Subjects

Patients

20 ug

Safety & Immungenicity
Immungenicity

10 ug



THERAPEUTIC

- U.S. IND Filed
- Phase 1 Trial (CCLV001-02)
- Dose Escalation in

with CL or ML

- Safety &

5 ug

10 ug

The Lancet · Saturday 21 February 1987

IMMUNOTHERAPY VERSUS CHEMOTHERAPY IN LOCALISED CUTANEOUS LEISHMANIASIS

JACINTO CONVIT
ANTONIO RONDÓN
MARIAN ULRICH
BARRY BLOOM¹

PEDRO L. CASTELLANOS
MARIA E. PINARDI
MARIANELLA CASTES
LEONARDO GARCIA

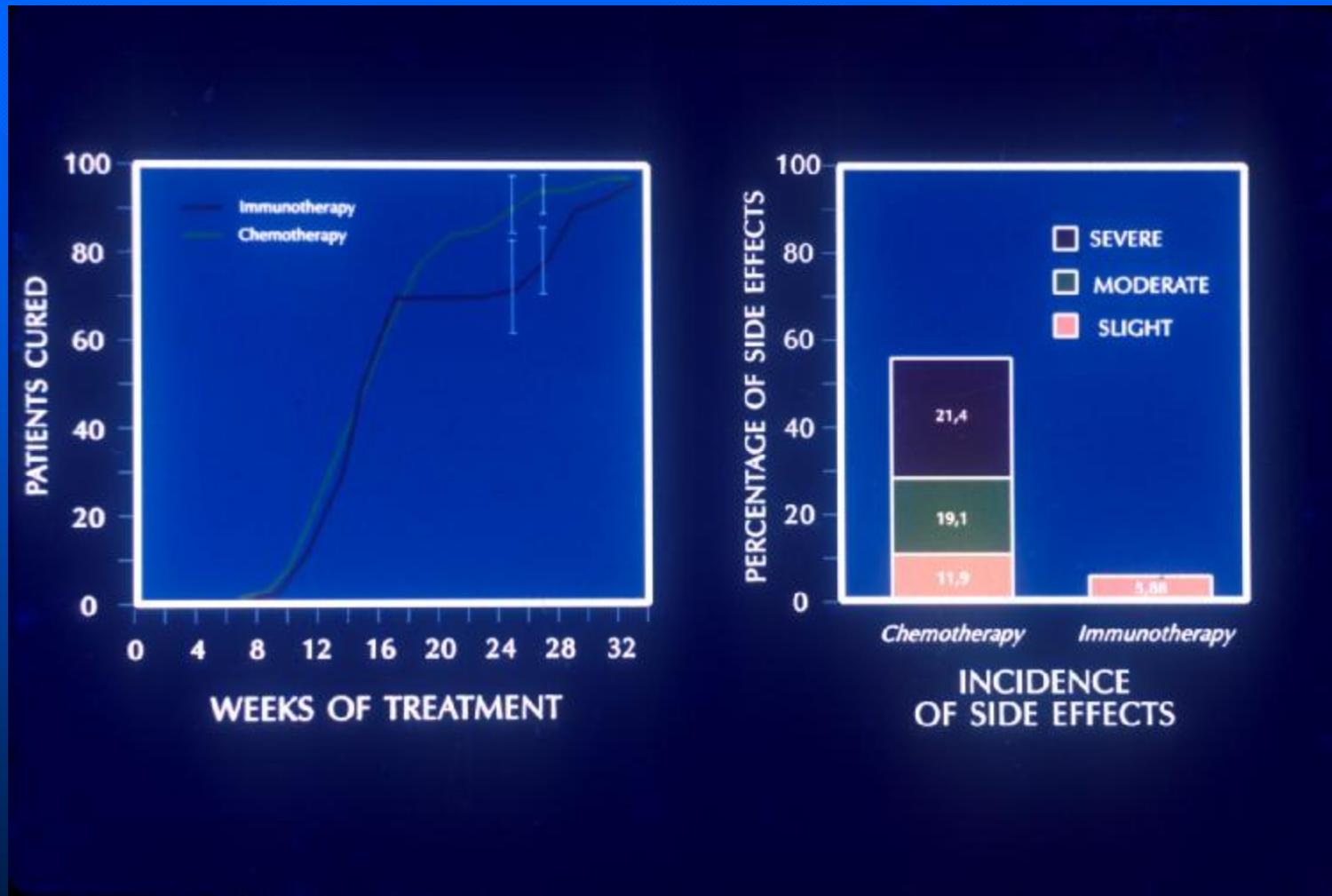
*Instituto de Biomedicina (Ministerio de Sanidad y Asistencia Social/Universidad Central de Venezuela), Caracas, Venezuela;
and Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University,
Bronx, NY1040, USA¹*

Immunotherapy of Localized, Intermediate, and Diffuse Forms of American Cutaneous Leishmaniasis

Jacinto Convit, Pedro L. Castellanos, Marian Ulrich,
Marianella Castés, Antonio Rondón,
Maria E. Pinardi, Noris Rodríguez, Barry R. Bloom,
Santina Formica, Lourdes Valecillos,
and Antonio Bretaña

From the Instituto de Biomedicina, Caracas, Venezuela, and
Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York

The clinical efficacy of immunotherapy for localized American cutaneous leishmaniasis with a combination of heat-killed *Leishmania mexicana amazonensis* promastigotes and viable BCG (bacille Calmette Guérin) has been compared with meglumine antimoniate chemotherapy and with BCG alone in a controlled clinical study in 217 patients. The results in the first two groups were comparable, with >90% clinical cures with an average time of 16-18 w required for healing. The cure rate was considerably lower (42%) and more prolonged in the group receiving BCG alone. Secondary effects were observed in <5% of the patients receiving combined immunotherapy or BCG alone. In contrast, 49% of the patients receiving chemotherapy showed side effects. High therapeutic efficacy was also observed using combined immunotherapy in patients with intermediate and diffuse cutaneous leishmaniasis who were previously unresponsive to chemotherapy. Cure or clinical improvement was seen in all 11 patients with intermediate forms of the disease, and marked clinical improvement was observed in 9 of 10 patients with diffuse disease. The results on the efficacy of the combined vaccine in immunotherapy for American cutaneous leishmaniasis provide a strong rationale for studying its effectiveness in prophylactic trials.



Vacuna Ideal

- n Induzca respuesta efectiva tipo I , con apropiados antígenos celulares
- n Segura
- n Reproducible y transferible
- n Induzca inmunidad por largo tiempo
- n Proteja contra mas de una especie de leishmania .
- n Costo razonable .

Espectro de la Leishmaniasis

- n ESPECTRO CLINICO**
- n ESPECTRO HISTOPATOLOGICO**
- n ESPECTRO INMUNOLOGICO**

Dr. Jacinto Convit



dermatol@cantv.net
[www.antoniorondonlugo.com](http://wwwantoniorondonlugo.com)
rondonlugo@yahoo.com