

REVISÃO

LEISHMANIOSES TEGUMENTARES: ASPECTOS CLÍNICOS E
IMUNOPATOLÓGICOS

GABRIEL GRIMALDI JR.

Foi visto nesta revisão que os parasitas do gênero Leishmania induzem uma variedade de respostas complexas nos hospedeiros vertebrados, efetuadas e/ou moduladas pelo seu sistema imunológico. Foi também salientado que o destino da Leishmania no interior de macrófagos depende de relações particulares parasito-hospedeiro, envolvendo não apenas as propriedades intrínsecas do parasita, mas também as características, geneticamente determinadas, da célula hospedeira ou das suas interações com outras células imunocompetentes. Através de uma revisão das evidências consubstanciando esses conceitos, os mesmos foram aplicados na descrição do espectro clínico e imunopatológico da doença humana, particularmente das leishmanioses cutâneas e mucocutâneas do Novo e do Velho Mundos. Finalmente, baseando-se nos resultados obtidos em modelos experimentais de leishmaniose cutânea, os quais reproduzem os achados das formas resolutive e persistentes da doença humana, o autor apresenta uma análise esquemática da evolução das características histopatológicas das lesões leishmanióticas.

I. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O termo leishmaniose refere-se à infecção de hospedeiros vertebrados com os protozoários do gênero *Leishmania*, os quais como os outros tripanosomatídeos da ordem Kinetoplastida apresentam, caracteristicamente, um DNA extranuclear no seu citoplasma, em uma organela mitocondrial, o cinetoplasto. Este gênero caracteriza-se por apresentar apenas duas formas evolutivas durante o seu ciclo biológico nos organismos hospedeiros: *amastigota*, que é parasita obrigatoriamente intracelular em vertebrados; e *promastigota*, desenvolvendo-se no tubo digestivo dos vetores invertebrados ou em meios axênicos de cultura (Hoare & Wallace, 1966).

As leishmanioses são primariamente infecções zoonóticas, afetando outros animais que não o homem, o qual porém pode ser envolvido secundariamente, podendo mesmo a transmissão inter-humana ser eventualmente predominante ou exclusiva (Garnham &

Instituto Oswaldo Cruz – Caixa Postal 926, 20000 Rio de Janeiro, R.J., Brasil.

Trabalho financiado em parte pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), sob contrato nº 2222.8.067/80.

Recebido para publicação em 9 de fevereiro e aceito em 17 de março de 1982.

Humphrey, 1969). O modo de transmissão habitual é através da picada de várias espécies de flebotomíneos, pertencentes a diferentes gêneros (*Phlebotomus*, *Lutzomyia*), dependendo da localização geográfica.

II. RESPOSTAS DO HOSPEDEIRO À *LEISHMANIA*

Uma vez inoculada no organismo vertebrado a *Leishmania* invade suas células do Sistema Fagocítico Mononuclear (SFM), iniciando seu estágio de desenvolvimento intracelular. Durante esse estágio biológico, o parasita produz alterações nas células infectadas, nas quais eventualmente sobrevivem e se multiplicam, e subsequente no organismo do hospedeiro, que desenvolve paralelamente suas respostas à infecção (Bell, 1968; Mauel & Behin, 1974; Mauel et al, 1974; Mauel, 1979). Assim, a infecção leishmaniótica produz uma série de reações complexas do hospedeiro, todas mais ou menos inter-relacionadas com as respostas do seu sistema imunológico.

Na infecção leishmaniótica o encontro dos antígenos parasitários com as células imunocompetentes é possível, seja durante os breves períodos extracelulares do parasita, no momento da inoculação ou, mais tardiamente, quando da rotura dos macrófagos densamente infectados, com liberação parasitária; seja, e provavelmente com ação mais efetora, durante o seu estágio intracelular, admitindo que alguns exoantígenos mais imunogênicos passam a ser encontrados expostos nas membranas dos macrófagos, após o processamento antigênico parasitário pelos mesmos (Bryceson et al, 1970; Dumonde, 1973; Farah, Samra & Nuwayri-Salti, 1975; Mauel, 1979). Dessa maneira, o reconhecimento do parasita ou do seu complexo antigênico ativa o sistema imunológico do hospedeiro, o qual é refletido pela estimulação das células efectoras e reguladoras das respostas imunes, no curso da infecção. A ação sinérgica desses vários elementos celulares do sistema imunológico, assim ativados especificamente, é designada a conter e, eventualmente, eliminar o organismo invasor. Porém, enquanto algumas respostas imunológicas parecem ser efetivas na destruição radical do parasita (por exemplo, nas formas localizadas e auto-resolutivas da doença), outras não parecem reconhecer ou desempenhar tais funções protetoras totais, eliminando parcialmente os parasitas e levando, algumas vezes, a verdadeiras respostas imunológicas adversas, com destruição tecidual extensiva e progressiva no hospedeiro (por exemplo, nas formas alérgicas persistentes). Assim, dentro dessa dinâmica, parece que a maior parte do quadro nosológico ocorrendo nas diversas formas da doença é produzido mais pela reação do hospedeiro ao parasitismo do que pelo efeito direto do parasita. É justamente a intervenção dos mecanismos imunes do hospedeiro, induzindo e modulando as suas respostas inflamatórias em torno do foco de macrófagos parasitados que produz o tipo morfológico e a evolução clínico-patológica das lesões (Garnham & Humphrey, 1969; Bryceson, 1970d; Bryceson et al, 1970; Dumonde, 1973; Bryceson, 1975; Hommel, 1978; Mauel, 1979).

A forma da doença produzida no hospedeiro vertebrado (no homem ou nos modelos experimentais) pelas diferentes espécies de *Leishmania* depende, basicamente, da inter-relação dinâmica de vários fatores relacionados, seja com a estrutura antigênica, o metabolismo e os vários mecanismos de escape do parasita, seja com os caracteres geneticamente definidos do hospedeiro, principalmente relacionados com o potencial de suas respostas imunológicas (Turk & Bryceson, 1971; Bryceson, 1975; Zuckerman, 1975; Preston & Dumonde, 1976; Hommel, 1978; Mauel, 1979). E está se tornando cada vez mais evidente que o complexo clínico-patológico leishmaniótico é um protótipo de um grupo de doenças infecciosas crônicas, causadas por parasitas intracelulares, nas quais a reação imunológica mediada por células é predominante e de fundamental importância na imunidade do hospedeiro à infecção ou reinfeção (Garnham & Humphrey, 1969; Bryceson, 1970d; Bryceson et al, 1970; Turk & Bryceson, 1971; Soulsby, 1972; Dumonde, 1973; Bryceson, 1975; Behin et al, 1977; Behin, Mauel & Rowe, 1977; Zuckerman, 1975); embora respostas de proteção imune contra *Leishmania* possam, possivelmente, também ser moduladas por fatores humorais (Rezai, Behforouz & Gettner, 1970; Turk & Bryce-

son, 1971; Bryceson & Turk, 1971; Preston et al, 1972; Rezai, Haghghi & Ardehali, 1972; Mauel & Behin, 1974; Mauel et al, 1974; Mauel et al, 1975; Zuckerman, 1975; Farah, Samra & Nuwayri-Salti, 1975; Preston & Dumonde, 1976; Poulter, 1980a; 1980b). Ultimamente, têm sido estudados o balanço e as inter-relações entre essas diferentes reações imunes no curso da infecção admitindo-se que certas síndromes leishmanióticas sejam consequência de uma dissociação anormal entre essas diversas expressões de imunidade protetora (Garnham & Humphrey, 1969; Bryceson et al, 1970; Turk & Bryceson, 1971; Dumonde, 1973; Mauel & Behin, 1974; Bryceson, 1975; Preston & Dumonde, 1976). Por exemplo, em algumas formas aberrantes e polares, em que não há cura espontânea ou mesmo após o tratamento, sobrevivendo os parasitas por anos, a doença progride apesar de haver evidências clínicas de respostas imunológicas de tipo celular e mesmo, em alguns casos, de ambos os tipos (Turk & Bryceson, 1971; Mauel & Behin, 1974; Mauel et al, 1974; Preston & Dumonde, 1976; Zuckerman, 1975; Hommel, 1978; Mauel, 1979). Nesses casos, até o presente, não têm sido inteiramente esclarecidos os mecanismos de escape dos parasitas que conseguem sobreviver nas células fagocitárias, apesar de reações alérgicas do hospedeiro (Mauel et al, 1974; Mauel et al, 1975; Behin et al, 1977; Mauel, 1979).

Como em outras infecções crônicas dominadas pelas respostas imunes celulares, na leishmaniose vem sendo admitido que os linfócitos T imunes, sensibilizados com os antígenos específicos, exercem um papel primordial na resolução da infecção, através de alguns mecanismos de eliminação parasitária. O primeiro deles seria por sua capacidade de ativar os macrófagos e, conseqüentemente, induzir nessas células uma maior resistência ou capacidade parasiticida intracelular; o segundo, seria por seus efeitos citotóxicos sobre os macrófagos infectados ou apresentando os antígenos parasitários na superfície de sua membrana; e, finalmente, sobre os parasitas eventualmente liberados pelas células fagocitárias (Bray & Bryceson, 1968; Bryceson et al, 1970; Turk & Bryceson, 1971; Dumonde, 1973). Porém, através de outros estudos, alguns autores não comprovaram essas últimas hipóteses (Mauel & Behin, 1974; Mauel et al, 1975; Behin et al, 1977; Mauel, 1979) e, recentemente, têm havido evidências do papel central dos macrófagos nas respostas protetoras do hospedeiro face à infecção com *Leishmania*.

III. RELAÇÃO INTRACELULAR PARASITO-HOSPEDEIRO

Em diferentes sistemas foi estudado o destino de amastigotas em macrófagos ativados, tendo sido definidos alguns fatos envolvidos na resistência intracelular antiparasitária. Entretanto, embora a inibição do crescimento ou a destruição de leishmanias, dentro de macrófagos ativados, possa ser um mecanismo fundamental na eliminação ou redução da infecção, existem evidências obtidas em determinados modelos experimentais indicando que estes parasitas podem diferir, grandemente, na suscetibilidade em serem destruídos pelas células fagocitárias mononucleares. Uma das mais notáveis propriedades dos parasitas do gênero *Leishmania* corresponde justamente à sua habilidade em resistir, em certas circunstâncias, aos processos microbicidas de macrófagos ativados demonstrando, dessa maneira, uma eventual incompetência seletiva da célula hospedeira em destruir um microorganismo particular. Por exemplo, embora macrófagos ativados de cobaias tenham, *in vitro*, a capacidade de destruir *L. tropica* fagocitada, o mesmo não ocorre com a *L. enriettii*, onde se demonstrou, nesse sistema, uma ausência completa dos efeitos tóxicos antiparasitários (Behin et al, 1975; Mauel et al, 1975; Behin et al, 1977; Mauel, 1979). Por outro lado, a sobrevida ou morte de *L. tropica* em macrófagos ativados de camundongos depende da cepa do animal utilizado. Macrófagos ativados de cepas singenéticas de camundongos capazes de resolver, *in vivo*, uma infecção com *L. tropica*, resultaram na destruição parasitária intracelular, *in vitro*, enquanto que este parasita sobreviveu e se multiplicou em macrófagos ativados de cepas de camundongos suscetíveis à mesma infecção. A ativação dos macrófagos dessas cepas suscetíveis, pelos linfócitos imunes obtidos de cepas resistentes, também não modificou a capacidade parasiticida daquelas células fagocitárias, sendo sugerido que a persistência da infecção no hospedeiro suscetível deve ser mais um

reflexo de defeito específico do macrófago hospedeiro, do que de uma deficiência na liberação de fatores (linfocinas) pelos linfócitos T imunes (Behin et al, 1975; 1977; Mauel, 1979). Entretanto, mais recentemente, tem sido demonstrado que um estímulo ou ativação persistente de macrófagos pelos linfócitos imunes resulta na destruição parasitária, tanto de *L. tropica* como de *L. donovani*, no interior das células hospedeiras de animais resistentes ou suscetíveis (Behin, Mauel & Sordat, 1979; Haidaris & Bonventure, 1981). As conclusões atuais a partir desses estudos são de que, na verdade, não existe um defeito inerente de linfócitos ou de macrófagos nos hospedeiros suscetíveis, embora o nível de ativação necessária para uma ação parasiticida eficaz parece ser mais elevada para as células originadas de hospedeiros suscetíveis (Behin, Mauel & Sordat, 1979). Assim, o destino dos parasitas do gênero *Leishmania* no interior de macrófagos parece depender de relações particulares parasito-hospedeiro, envolvendo não somente a espécie, cepa ou estágio evolutivo do parasita, mas também os caracteres intrínsecos, geneticamente determinados, da célula hospedeira ou das suas relações com outras células imunocompetentes, responsáveis pelo seu estado de estimulação ou ativação efetora (Behin et al, 1977; Behin, Mauel & Sordat, 1979; Mauel, 1979; Haidaris & Bonventure, 1981; Grimaldi et al, 1982).

A resistência de algumas leishmanias aos processos parasiticidas da célula hospedeira poderia ser atribuída a uma incapacidade do macrófago em produzir os fatores tóxicos necessários (Buchmüller & Mauel, 1981; Murray, 1981) ou, por outro lado, aos mecanismos de defesa ou de escape desenvolvidos pelos parasitas contra tais fatores deletérios, como vem sendo sugerido (Alexander & Vickerman, 1975; Chang & Dwyer, 1976; Lewis & Peters, 1977; Chang & Dwyer, 1978; Ebert, Buse & Mühlfordt, 1979). Essa resistência poderia explicar a persistência de leishmanias em certos hospedeiros, mesmo na presença de respostas imunes mediadas por células e/ou por fatores humorais, como acontece nos casos de leishmaniose cutânea recidivante ou lupóide e da forma mucocutânea ou espúndia.

IV. ESPECTRO CLÍNICO-IMUNOPATOLÓGICO DA DOENÇA

De acordo com Bryceson (1975), o conceito de doença pode ser definido como uma interferência com a anatomia funcional ou fisiológica do hospedeiro, induzida por dois possíveis eventos relacionados com o agente infectante. Primeiramente, através do efeito tóxico direto ou pelo efeito invasivo do organismo agressor e, em segundo lugar, pelas respostas do hospedeiro ao parasitismo, em particular, das suas reações imunológicas ou imunopatológicas; este último evento refletindo, em parte, a habilidade do parasita em induzir ou suprimir as reações imunes dos hospedeiro. Em relação ao papel direto do parasita na infecção leishmaniótica, há evidências de que seja de pouca significação patológica (Bryceson, 1975; Hommel, 1978). Entretanto, as respostas imunes do hospedeiro vem sendo cada vez mais responsabilizadas como fundamentais na produção da doença (Garhnam & Humphrey, 1969; Bryceson et al, 1970; Turk & Bryceson, 1971; Dumonde, 1973; Bryceson, 1975; Hommel, 1978; Mauel, 1979).

Várias espécies de *Leishmania* que parasitam o homem induzem uma variedade de condições clínicas, cuja forma depende, em última análise, da natureza do agente infectante e da resposta imune desenvolvida pelo hospedeiro. Assim, a infecção leishmaniótica é vista, em termos imunopatológicos, como sendo devida às interações entre populações geneticamente distintas de parasitas e de hospedeiros, os quais governam duplamente, tanto a imunogenicidade do parasita, como as respostas imunológicas do hospedeiro (Bryceson, 1970d; Turk & Bryceson, 1971; Bryceson, 1975; Zuckerman, 1975; Preston & Dumonde, 1976; Mauel, 1979).

Por outro lado, cada vez mais tem sido admitido que a leishmaniose cutânea deve ser considerada como um espectro de doença analogamente à lepra, no qual o pólo anérgico, onde há abundância parasitária nas lesões, é representado pela forma cutânea difusa (LCD), que ocorre nas Américas e na Etiópia; o pólo tuberculóide ou alérgico, onde há

“ausência” ou escassez parasitária nas lesões, é representado pela forma recidivante ou lupóide; e as lesões cutâneas auto-resolutivas, representam as formas intermediárias do espectro (Destombes, 1960; Bryceson, 1970d; Turk & Bryceson, 1971; Convit, Pinardi & Rondon, 1972; Turk & Belehu, 1974; Preston & Dumonde, 1976). Do mesmo modo, de acordo com alguns autores, as leishmanioses mucocutânea e visceral podem ser consideradas como um espectro no qual as respostas imunes do hospedeiro governam a extensão da localização ou generalização parasitária (Preston & Dumonde, 1976). A Tabela I mostra o espectro clínico-imunopatológico da doença leishmaniótica no homem, onde são consideradas, de uma maneira simplificada, duas formas: localizadas e/ou auto-resolutivas e generalizadas e/ou não resolutivas. As evidências indicam que essas últimas formas persistentes de leishmaniose são acompanhadas de respostas imunes anormais no hospedeiro infectado, podendo as mesmas ser de tipo alérgico ou anérgico em seu caráter, havendo uma relação entre a variante geográfica da *Leishmania* e a natureza do defeito imunológico do hospedeiro (Preston & Dumonde, 1976).

Quanto ao tropismo tissular do parasita, podemos classificar as leishmanioses no homem em três tipos principais: cutânea, mucocutânea e visceral. Abordaremos aqui apenas as leishmanioses tegumentares.

V. LEISHMANIOSES CUTÂNEAS E MUCOCUTÂNEAS

Em geral é feita uma distinção entre as várias entidades de leishmanioses dermatológicas, que é justificada pelos seus diferentes agentes parasitários, pela considerável variação dos seus padrões epidemiológicos e evolução clínico-patológica. Entretanto, a lesão cutânea inicial, independentemente do seu agente causador, é similar para todas as entidades dessa doença, podendo resolver-se espontaneamente ou evoluir diferentemente, logrando persistir e se expandir por contigüidade (forma recidivante ou lupóide) ou por metástase a distância, envolvendo mucosa (espúndia) ou não, com formação de nódulos cutâneos múltiplos (forma cutânea difusa).

Do mesmo modo, parasitas classicamente admitidos como agentes viscerotrópicos, isto é, do complexo *L. donovani*, podem também, em certas circunstâncias, produzir lesões cutâneas, inclusive de mucosa, por infecção primária ou por contigüidade, as quais podem estar associadas ou não a lesões viscerais (Tabela II). Dessa maneira, parece que um número de dados clínicos, denominados por Hommel (1978) como unidades semiológicas, são comuns a todas as entidades patológicas da doença. Assim, seguindo a orientação desse autor, será feita inicialmente uma definição das unidades semiológicas e, em seguida, serão apresentadas as unidades nosológicas ou clínico-epidemiológicas da doença dermatotrópica.

A. UNIDADES SEMIOLÓGICAS

A lesão cutânea da primo-infecção desenvolve-se após um período de incubação variável, segundo alguns autores indo de poucas semanas a poucos anos (Silva, 1912; Senekje & Beattie, 1941; Pessoa & Barretto, 1948; Guimarães, 1955; Smith, 1955; Azulay & Salgado, 1966). A lesão inicial é representada por uma pequena pápula que se desenvolve no local da picada do inseto, usualmente localizada em uma área exposta do hospedeiro (face, pescoço, membros, etc.). O número de lesões cutâneas primárias é variável, podendo ser única ou múltipla (Pessoa & Barretto, 1948; Katzenellenbogen, 1952; Lainson & Shaw, 1972; 1974). Como uma regra geral, o tamanho da lesão é inversamente proporcional ao número das lesões primárias. A pápula primária (leishmanioma) tende a desenvolver-se de uma maneira insidiosa, aumentando de tamanho e tornando-se encrostada. A lesão papular assim formada pode desenvolver-se de duas maneiras diferentes: ou aumenta de tamanho, tornando-se eventualmente nodular ou vegetante, ou ulcerase desde sua fase inicial. A forma ulcerativa da lesão é a mais comumente encontrada e se

TABELA I

FORMAS CLÍNICAS E DADOS IMUNOPATOLÓGICOS DA INFECÇÃO LEISHMANIÓTICA HUMANA

		ESPÉCIE (S) E/OU "COMPLEXO (S) "	RESPOSTAS IMUNOLÓGICAS		DADOS HISTOLÓGICOS NA LESÃO			
			CELULARES	ANTICORPOS	PARASITA	REAÇÃO INFLAMATÓRIA		
ESPECTRO CLÍNICO-PATOLÓGICO DA DOENÇA	FORMAS LOCALIZADAS E OU AUTO-RESOLUTIVAS	úlceras do oriente	<u>L. tropica</u>	presente	variável		Granuloma imaturo ou mal organizado;	
	úlceras tegumentar americana	<u>L. braziliensis</u> <u>L. mexicana</u>	presente	presente	DISCRETO ou MODERADO		Linfócito (abundante);	
	úlceras mucocutânea primária	<u>L. braziliensis</u> ; <u>L. tropica</u> ; <u>L. donovani</u>	presente	presente			Plasmócito (variável); Macrófago vacuolado (discreto ou moderado);	
	úlceras cutânea (leishmanio- ma primário)	<u>L. donovani</u>	presente	presente			Fibroblasto e Fibrogênese	
FORMAS GENERALIZADAS E/OU NÃO RESOLUTIVAS	"ALÉRGICAS"	Recidiva (Lupoide crônica)	<u>L. tropica tropica</u>	intensa	variável		Granuloma organizado; Tubérculo com células epitelióides e gigantes;	
		Leishmaníde	<u>L. tropica</u> e <u>L. braziliensis</u>	presente	?		Linfócito (variável);	
		úlceras persistentes dos "chicleros"	<u>L. m. mexicana</u>	presente	presente	ESCASO ou INVISÍVEL		Plasmócito (variável);
		úlceras múltiplas persistentes	<u>L. braziliensis</u>	presente	presente			Macrófago vacuolado (ausente)
		úlceras monocutânea secundária (Espúndia)	<u>L. b. braziliensis</u>	presente ou aumentada	presente ou aumentada			Fibroblasto e Fibrose;
		lesão cutânea leishmanióide pós-calazar (PKADL)	<u>L. donovani</u>	presente	variável			Degeneração fibrosa e hialina
FORMAS GENERALIZADAS E/OU NÃO RESOLUTIVAS	"ANÉRGICAS"	Leishmaniose cutânea difusa (LCD)	<u>L. mexicana</u> <u>L. aethiopica</u>	ausente antes, presente pós-cura	presente		Linfócito (ausente);	
		Calazar	<u>L. donovani</u>	ausente antes, presente pós-cura	abundante	ABUNDANTE		Plasmócito (abundante); Macrófago vacuolado (abundante): "Histiocitoma"
		PKADL	<u>L. donovani</u>	ausente antes, presente pós-cura	variável			

(Para referências veja: ARDEHALI, S. et al, 1980; BRYCESON, A.D.M., 1969; 1970a; 1970b; CONVIT, J. & PINARDI, M.E., 1974; FURTADO, T., 1973; HOMMEL, M., 1978; MAUEL, J., 1979; PRESTON, P.M. & DUMONDE, D.C., 1976; TURK, J.L. & BRYCESON, A.D.M., 1971; ZUCKERMAN, A., 1975).

TABELA II

ESPÉCIES DE LEISHMANIA E SUAS RELAÇÕES COM O ESPECTRO CLÍNICO-PATOLÓGICO DA DOENÇA NO HOMEM

ESPÉCIE	DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA	ESPECTRO CLÍNICO - PATOLÓGICO			
		TIPO	FORMA LOCALIZADA E/OU AUTO-RESOLUTIVA	FORMA GENERALIZADA E/OU NÃO-RESOLUTIVA	
				"ALÉRGICA"	"ANÉRGICA"
<u>L. braziliensis</u> <u>braziliensis</u>	Brasil, Peru, Equador, Bolívia, Venezuela, Paraguai, Colômbia.	cutânea mucocutânea secundária	úlceras crateriformes da pele (úlceras de Baurú)	úlceras múltiplas persistentes; ulceração mucocutânea metastática (Espúndia)	
<u>L. braziliensis</u> <u>guyanensis</u>	Guianas, Brasil (Norte)	cutânea mucocutânea secundária?	úlceras crateriformes ("pian bois")	úlceras cutâneas metastáticas (linfáticos); Espúndia?	
<u>L. braziliensis</u> <u>panamensis</u>	Panamá, Colômbia?	cutânea mucocutânea primária	úlceras crateriformes; ulceração mucocutânea (contiguidade)	úlceras cutâneas metastáticas (linfáticos)	
<u>L. peruviana</u>	Peru	cutânea	úlceras da pele ("utá")		
<u>L. mexicana</u> <u>mexicana</u>	México, Honduras Britânica, Guatemala, U.S.A.?	cutânea	úlceras da pele	úlceras persistentes na orelha ("úlceras de los chicleros")	nódulos cutâneos difusos (LCD)
<u>L. mexicana</u> <u>amazonensis</u>	Brasil (Região Amazônica) e países vizinhos	cutânea	úlceras da pele		LCD
<u>L. mexicana</u> <u>pifanoi</u>	Venezuela	cutânea ?	úlceras da pele ?		LCD
<u>L. tropica</u> major	Bacia Mediterrânea, Oriente Médio, China e U.S.S.R.	cutânea	úlceras da pele: forma úmida ou rural		
<u>L. tropica</u> <u>tropica</u>	Bacia Mediterrânea e Oriente Médio	cutânea mucocutânea primária	úlceras da pele: forma seca ou urbana ("Botão do Oriente") úlceras mucocutâneas (contiguidade)	forma recidiva ou lupóide crônica	
<u>L. aethiopica</u>	Etiópia, África Ocidental Sul?	cutânea	úlceras da pele		LCD
<u>L. tropica</u> ssp.	África Ocidental, (Sudão, Nigéria, Níger, Mali, Senegal)	cutânea mucocutânea primária	úlceras da pele úlceras mucocutâneas (contiguidade)		
<u>L. donovani</u> <u>donovani</u>	Índia	visceral cutânea		lesão cutânea leishmanióide pós-calazar (PKADL)	Sistema Fagocítico Mononuclear (SFM) ("Calazar indiano"); PKADL
<u>L. donovani</u> <u>infantum</u>	Mediterrâneo, Oriente Médio e U.S.S.R.	visceral			SFM ("Calazar Mediterrâneo" ou "infantil")
<u>L. donovani</u> <u>sinensis</u>	China	visceral cutânea		PKADL	SFM ("Calazar chinês")
<u>L. donovani</u> <u>archibaldi</u>	Sudão, Chade, Etiópia Ocidental, Níger.	visceral cutânea mucocutânea	úlceras da pele; leishmanioma primário úlceras mucocutâneas		SFM ("Calazar sudanês")
<u>L. donovani</u> var.	Quênia, Etiópia Sul, Somália	visceral cutânea	leishmanioma primário	PKADL	SFM ("Calazar africano ocidental") PKADL
<u>L. donovani</u> <u>chagasi</u>	Américas Central e do Sul	visceral			SFM ("Calazar americano")

(Para referências veja: HOMMEL, M., 1978; LAINSON, R. & SHAW, J.J., 1974; 1978; PESSOA, S.B., 1961; PRESTON, P.M. & DUMONDE, D.C., 1976; ZUCKERMAN, A., 1975).

estende progressivamente pela erosão de suas bordas proeminentes, envolvidas por uma auréola de congestão. A ulceração cutânea tende, em geral, a resolver-se espontaneamente, sendo substituída por tecido de cicatrização. Em um número variável de casos, a pápula pode aumentar de tamanho sem ulceração, transformando-se, em seguida, em uma nodulação cutânea com superfície lisa e brilhante (forma nodular) ou dar origem a uma lesão vegetante (forma verrucosa). Essas formas podem ou não sofrer ulceração na sua evolução. Nódulos subcutâneos em quantidade variada podem estar associados com lesões cutâneas extensas, denotando progressão da infecção através do sistema linfático. Essas nodulações subcutâneas podem sofrer ulceração, dando origem a úlceras persistentes (Evans, 1938; Pessoa & Barretto, 1948; Lainson & Shaw, 1972; 1974; Marsden & Nonata, 1975; Hommel, 1978; Delune, 1979; Dowlati, 1979).

Como já referido, existem duas formas polares mais raras, variantes da leishmaniose cutânea, onde os parasitas podem sobreviver no hospedeiro, apesar das suas respos-

tas imunes, que nesses casos são parciais ou dissociadas: a *leishmaniose cutânea difusa* (LCD) e a *leishmaniose recidivante ou lupóide*. A LCD que tem sido descrita nas Américas (Barrientos, 1948; Convit, 1958; Convit, Kerdel-Vegas & Gordon, 1962; Medina & Romero, 1962; Convit & Kerdel-Vegas, 1965; Convit, Pinardi & Rondon, 1972) e na África (Balzer et al, 1960; Price & Fitzherbert, 1965; Bryceson, 1969), pode ser induzida por parasitas diferentes tais como *L. m. mexicana*, *L. m. amazonensis*, *L. m. pifanoi* e *L. aethiopica* (Medina & Romero, 1962; Lainson & Shaw, 1972; 1974; Hommel, 1978). Esta condição, na sua fase inicial, começa com uma lesão única que, com o decorrer do tempo, se dissemina metastaticamente, dando origem a lesões nodulares múltiplas e não ulcerativas, distribuídas por todo o corpo do hospedeiro, admitindo-se que seja uma condição dermatológica não visceralizante. Os nódulos da LCD são ricos em macrófagos contendo parasitas em abundância, com pouca ou nenhuma reação inflamatória tissular (Convit, 1958; Bryceson, 1969; Bryceson, 1970d; Turk & Bryceson, 1971; Convit, Pinardi & Rondon, 1972; Convit & Pinardi, 1974). Em muitos casos, anticorpos específicos podem ser detectados por métodos imunossorológicos (Bray & Lainson, 1967; Bryceson, 1970b; Turk & Bryceson, 1971). A ausência característica, pelo menos parcial, de uma reação imune mediada por células é comprovada por uma negatividade da reação de Montenegro e pela ausência de linfócitos na lesão (Manson-Bahr, 1971). Entretanto, os pacientes com esta forma particular não apresentam uma maior suscetibilidade às infecções intercorrentes e, além disso, respondem normalmente a outros testes imunológicos de tipo retardado (Bryceson, 1970b; Manson-Bahr, 1971; Convit, Pinardi & Rondon, 1972). Esses fatos sugerem que a deficiência imunológica na LCD é um estado anérgico ou falência, pelo menos parcial, dos mecanismos imunes protetores mediados por células, especificamente aos antígenos leishmanióticos (Bryceson, 1970c; Manson-Bahr, 1971; Turk & Bryceson, 1971; Convit, Pinardi & Rondon, 1972). Admite-se que para o desenvolvimento da LCD pode ser necessário um hospedeiro com uma constituição genética específica ou uma história imunológica predisponente (Bryceson, 1970b; Manson-Bahr, 1971). Tem se pensado também que modificações de linfáticos locais poderiam ser responsáveis pelo retardamento de uma reação primária imune, mediada por células, à infecção na LCD e, dessa maneira, um crescimento parasitário abundante poderia atingir proporções antigênicas correspondentes a alta zona de tolerância imunológica, responsável pela negatividade do teste de Montenegro (Bryceson, 1970c; Dumonde, 1973). Quimioterapia pode, eventualmente, ser capaz de reduzir esse excesso parasitário a uma proporção ideal para o estímulo da reação retardada, convertendo-se a reação intradérmica nesses pacientes, de negativa para positiva (Bryceson, 1970a; 1970b).

Do mesmo modo que a LCD, a forma recidivante ou lupóide é uma condição não visceralizante, porém sua persistência não se deve à extensão por metástase. A forma recidivante caracteriza-se por pápulas que se desenvolvem a partir das bordas ou do centro da lesão primária (usualmente já cicatrizada), nas quais podem ser evidenciados alguns parasitas através de cultura, havendo uma extensão progressiva das lesões nas áreas teciduais circunvizinhas (Dostrovsky, 1936; Dostrovsky & Sagher, 1946; Bryceson, 1970d; Turk & Bryceson, 1971; Mauel et al, 1974; Zuckerman, 1975) ou mesmo, podendo recorrer com lesões múltiplas generalizadas (Zuckerman, 1975). Histopatologicamente a lesão é de tipo tuberculóide contendo numerosos linfócitos, podendo haver células epitelióides e gigantes, as quais sugerem que material antigênico pode estar sendo desintegrado ativamente no sítio da lesão (Dostrovsky, Sagher & Zuckerman, 1952; Bryceson, 1970d; Zuckerman, 1975; Ardehali et al, 1980). Entretanto, alguns parasitas são obviamente capazes de escapar aos mecanismos parasitocidas do hospedeiro. Esta condição é interpretada como uma manifestação típica de hipersensibilidade alérgica ou resposta hiperérgica (Turk & Bryceson, 1971; Preston & Dumonde, 1976), evidentemente dissociada dos mecanismos protetores da reação imune adquirida. Quanto à etiologia, está associada a subespécie *L. t. tropica* (Hommel, 1978), admitindo-se que entram em jogo fatores relacionados aos caracteres diferenciais da cepa do parasita em questão e, também, aos caracteres determinados pelo hospedeiro, necessário para a expressão clínica da síndrome (Bryceson, 1970a; 1970b; Convit, Pinardi & Rondon, 1972; Convit & Pinardi, 1974; Bryceson, 1975; Preston & Dumonde, 1976). Entretanto, há quem admita que a não resolução espontânea da lesão

ou persistência da infecção não esteja, aparentemente, relacionada com variações antigênicas ou a outras diferenças no parasita (Bray & Rahim, 1969).

Lesões ulcerativas de mucosas podem ocorrer a partir de extensão por contigüidade de lesões cutâneas de regiões próximas às mucosas (por exemplo, boca, nariz), ou podem aparecer como lesões mucocutâneas metastáticas, meses ou anos após a resolução da lesão cutânea inicial localizada à distância. As *lesões mucosas ou mucocutâneas primárias* podem ser induzidas por várias espécies de *Leishmania*, inclusive do complexo *L. donovani* (Tabela II), podendo ocorrer no curso de várias entidades, tais como leishmanioses tegumentares americanas (Pessoa & Barretto, 1948; Lainson & Shaw, 1972; 1974; 1978) e as do Velho Mundo (La Cava, 1912; Castellani, 1913; Chu, 1953; Meyruey, Benkiran & Landon, 1974; Lessana-Leibowitch et al, 1975; Lanotte, Rioux & Pralong, 1980) e mesmo, representar um sinal da leishmaniose visceral, tal como se dá na sua forma sudanesa (Kirk, 1942; Abdalla et al, 1975). Entretanto, as *lesões mucocutâneas secundárias* ou metastáticas correspondem, não a um sinal, e sim a uma síndrome clínica particular, a *espúndia*, atribuída a um parasita específico, a *L. b. braziliensis*, ocorrendo em determinadas áreas geográficas do continente Americano (Escomel, 1911; Pessoa & Barretto, 1948; Lainson & Shaw, 1972; 1974; Marsden & Nonata, 1975; Lainson & Shaw, 1978).

A lesão cutânea leishmaniótica pode ser uma condição que aparece, algumas vezes, como complicação de determinadas formas de leishmaniose visceral. Essa variante tem sido extensivamente estudada no calazar indiano, onde é conhecida como *leishmaniose dérmica pós-calazar* (PKADL), porém aparece também, embora em menores proporções, no curso de leishmaniose visceral da China e da África Oriental (Brahmachari, 1922; Acton & Napier, 1927; Chen, Chen & Li, 1953; Sen Gupta, 1962). Do ponto de vista imunopatológico, a lesão dérmica leishmaniótica pode se apresentar como um espectro de doença, onde aparecem suas duas formas polares anérgica e alérgica (Preston & Dumonde, 1976). Do ponto de vista clínico, esta condição se apresenta sob a forma de três variantes, respectivamente, nodular, hipopigmentada e eritematosa. A forma nodular, que é a expressão mais comum do PKADL, é bastante semelhante à forma LCD, porém os seus nódulos são constituídos por um processo inflamatório crônico, contendo poucos parasitas. As variedades hipopigmentada e eritematosa são de natureza ainda incerta, onde a presença parasitária é admitida como escassa ou ausente. A PKADL é uma condição que está constantemente associada com a presença de numerosos parasitas na mucosa nasal, porém sem lesão mucosa evidente (Hommel, 1978).

A *leishmanide* corresponde a uma erupção à distância de pequenas lesões nodulares, no paciente de lesão cutânea primária em atividade. Estas lesões, que contêm pouco ou nenhum parasita, são usualmente interpretadas como uma manifestação de hipersensibilidade à *Leishmania* (Chaglassian, Farah & Kurban, 1967; Preston & Dumonde, 1976). Segundo alguns autores, esta condição também pode se apresentar sob a forma de lesões liquenóides e hipocrômicas, aparecendo vários anos após a infecção original (Rotberg, 1960; Furtado, 1973).

B. UNIDADES NOSOLÓGICAS

Essas entidades, que correspondem à integração das unidades semiológicas com os fatores epidemiológicos, serão classificadas de acordo com sua origem ou distribuição geográfica (Hommel, 1978).

1. *Leishmanioses dermatológicas do Novo Mundo*

Da mesma maneira que para o Velho Mundo, várias entidades nosológicas têm sido identificadas no Novo Mundo, onde diferentes espécies e subespécies de *Leishmania* têm sido responsabilizadas pelos diversos quadros clínico-patológicos e epidemiológicos da doença (Vianna, 1911; Véllez, 1913; Rabello, 1925; Pessoa & Barretto, 1948; Floch, 1954; Pessoa, 1961; Garnham, 1962; Lainson & Shaw, 1972; 1974; 1978). As leishmanias

do complexo *L. mexicana* são parasitas dermatotrópicos de pequenos roedores silvestres, produzindo nódulos cutâneos inconspícuos, placas ou ulcerações nas extremidades do hospedeiro, principalmente cauda, embora possam ser isolados a partir de pele normal. No homem, a doença afeta trabalhadores de florestas ou áreas próximas, indicando tratar-se essencialmente de uma entidade zoonótica. Em geral, todas as subespécies do complexo *L. mexicana* induzem no homem lesões cutâneas ulcerativas únicas ou em número reduzido, auto-resolutivas e sem envolvimento mucoso nosofaríngeo. A subespécie *L. m. mexicana* é responsável pela condição conhecida como "úlceras de los chicleros", ocorrendo em aproximadamente 40% dos casos, representada por uma úlcera persistente na orelha, causando destruição extensiva da cartilagem auricular. Do mesmo modo, este parasita pode induzir LCD, porém a frequência desta forma é reduzida. A subespécie *L. m. amazonensis* raramente infecta o homem, porém quando o faz, as lesões cutâneas são limitadas, embora com abundantes parasitas. É também responsável por vários casos de LCD, ocorrendo no Brasil. A subespécie *L. m. pifanoi* é responsável pela LCD, ocorrendo principalmente na Venezuela. Lesão cutânea simples, representada pela úlcera tegumentar americana, embora não confirmada definitivamente, vem sendo atribuída também a este parasita (Garnham, 1962; Medina & Romero, 1962; Lainson & Shaw, 1974; 1978).

As leishmanias do complexo *L. braziliensis* são parasitas também dermatotrópicos de roedores silvestres (*L. b. braziliense*), de desdentados selvagens (*L. b. guyanensis*), de preguiça (*L. b. panamensis*) e de cão doméstico (*L. peruviana*), sendo o homem um hospedeiro acidental. Nos reservatórios naturais, os parasitas induzem lesões cutâneas discretas ou inconspícuas. No homem, as lesões cutâneas únicas ou múltiplas são frequentemente muito extensas e desfigurantes, podendo ocorrer envolvimento mucoso ou mucocutâneo. A subespécie *L. b. braziliensis* é responsável pela forma mais destrutiva de leishmaniose cutânea do Novo Mundo. As lesões são representadas por úlceras simples ou em número reduzido, porém frequentemente grandes, crateriformes, persistentes e desfigurantes. A reação inflamatória tissular é habitualmente abundante, porém há escassez parasitária nas lesões. A úlcera crateriforme da pele é conhecida como *úlceras de Bauru*. Esta condição pode evoluir espontaneamente para a cura (Pessoa & Barretto, 1948; Lainson & Shaw, 1974; Marsden & Nonata, 1975). Entretanto, uma grande proporção de casos, variável de acordo com as estatísticas entre 20 a 80% e provavelmente relacionada com a região geográfica, evolui para uma condição conhecida como *espúndia* onde, meses ou anos após a infecção primária, desenvolvem-se lesões de mucosa, em geral nasofaríngea, com características de lesões metastáticas destrutivas (Escomel, 1911; Pessoa & Barretto, 1948; Lainson & Shaw, 1974; Marsden & Nonata, 1975; Lainson & Shaw, 1978). O envolvimento mucoso é frequentemente acompanhado, nos estágios iniciais, por uma congestão e edema do nariz. Em seguida, há uma destruição tissular progressiva do nariz, inclusive do septo nasal, estendendo-se para a cavidade oral, com grande perda da substância e mutilação facial severa. Do mesmo modo, os pacientes podem desenvolver lesões nodulares cutâneas à distância, simultaneamente ao envolvimento mucoso. Aqui também, há uma escassez parasitária ao nível das lesões mucosas secundárias, a qual sugere que esta condição é bastante relacionada com a forma recidiva ou lupóide do Velho Mundo, representando a forma polar alérgica da doença (Pessoa & Barretto, 1948; Marsden & Nonata, 1975). A subespécie *L. b. guyanensis* é o agente causativo da leishmaniose cutânea conhecida como "*pian bois*". Esta condição pode se apresentar como úlcera crateriforme única, porém frequentemente se dissemina, dando origem a úlceras crateriformes múltiplas por todo o corpo. Da mesma maneira, metástases são frequentemente observadas ao longo do sistema linfático sob a forma de nódulos subcutâneos (Nattan-Larrier, Touin & Heckenroth, 1909; Lainson & Shaw, 1974; 1978). Embora alguns autores tenham responsabilizado esta subespécie como indutora de lesões mucocutâneas secundárias ou espúndia em 5% dos casos (Convit & Pinardi, 1974), outros admitem que os raros casos de envolvimento mucoso correspondem à infecção primária ou são devidos à *L. b. braziliensis*, pela sobreposição geográfica de sua distribuição (Lainson & Shaw, 1972; 1974). A subespécie *L. b. panamensis* também induz úlceras cutâneas simples ou em número reduzido, crateriformes e persistentes, havendo uma tendência a se disseminar como nódulos ao longo dos linfáticos (Lainson & Shaw, 1972; 1974; 1978). Aqui também, embora haja quem ainda

admita que este parasita seja responsável pela espúndia em 2% dos casos (Hommel, 1978), este comprometimento mucoso raro corresponde provavelmente à infecção primária, do que a propagação metastática (Lainson & Shaw, 1972; 1974). A *L. peruviana* é responsável por uma forma de leishmaniose cutânea claramente distinta, conhecida como 'uta'. As lesões cutâneas são simples ou limitadas, auto-resolutivas, não havendo envolvimento nasofaríngeo. Esta condição existe no Peru, especialmente em altitudes elevadas de 1.000 metros, tendo como reservatório natural o cão doméstico (Herrer, 1951; Lainson & Shaw, 1974; 1978).

2. Leishmanioses dermatológicas do Velho Mundo

Várias unidades nosológicas de leishmaniose cutânea vêm sendo identificadas no Velho Mundo. Assim, ao lado das duas formas clássicas do Botão do Oriente, urbana e rural, distribuídas ao longo da bacia do Mediterrâneo, Oriente Médio e Continente Indiano, duas condições independentes são atualmente reconhecidas na África (Tabela II).

O nome Botão do Oriente foi originalmente aplicado à forma seca ou urbana da leishmaniose cutânea do Velho Mundo, induzida pela *L. t. tropica*. Em seguida, a denominação também englobou a forma úmida ou rural da doença, produzida pela *L. t. major*, pelo fato de que as duas entidades estão freqüentemente em íntima associação geográfica (Hommel, 1978).

A forma urbana ou seca é uma doença que, após um longo período de incubação, evolui cronicamente, em geral, por um a dois anos. Os leishmaniomas são geralmente situados na face ou nos braços. Processo ulcerativo da lesão quando aparece, ocorre na fase tardia da evolução. Após a cura, os pacientes desenvolvem uma proteção imune à reinfeção homóloga unicamente. Uma pequena percentagem de casos aparentemente curados são complicados pela forma lupóide ou recidivante. O homem é o principal reservatório da doença, porém também é admitido que o cão desempenha um papel importante na epidemiologia dessa forma (Garnham & Humphrey, 1969; Manson-Bahr, 1971; Hommel, 1978).

A forma rural ou úmida (ou forma zoonótica) desenvolve-se mais rapidamente do que a urbana. Assim, após um curto período de incubação, aparece uma pápula que logo sofre ulceração, iniciando-se daí em diante o seu processo de resolução com cicatrização (três a seis meses de evolução). Os pacientes curados desenvolvem uma proteção imune eficiente contra reinfeção homóloga ou mesmo contra a *L. t. tropica*. Os reservatórios naturais da doença são representados por roedores de desertos (*Rhombomys*, *Psammomys*, *Meriones*). Esta forma tem uma ampla distribuição geográfica no Velho Mundo (Garnham & Humphrey, 1969; Manson-Bahr, 1971; Hommel, 1978).

A leishmaniose cutânea encontrada em uma determinada região do Continente Africano, principalmente na Etiópia, tem como reservatório os hixaxos (Ashford et al, 1973; Grove & Ledger, 1975). Esta entidade corresponde a uma forma não complicada, semelhante a forma rural, porém pode evoluir, em uma certa percentagem de doentes, para a LCD (Price & Fitzherbert, 1965). As razões para esta generalização da infecção ainda é bastante discutida, envolvendo, como já salientado, fatores relacionados tanto ao parasita, como ao hospedeiro. O parasita responsável pela forma ocorrendo na Etiópia, a *L. aethiopica*, é considerado distinto das subespécies do complexo *L. tropica* (Chance, Peters & Shohory, 1974; Gardener, Chance & Peters, 1974; Matossian-Rogers, Lumsden & Dumonde, 1976). Quanto à forma de leishmaniose cutânea ocorrendo nos países da África Ocidental (Nigéria, Níger, Mali, Senegal) é uma doença principalmente do cão e de *Arvicanthis* (Lafont & Heckenroth, 1915; Larivière, Quenum & Abonnenc, 1961). A doença humana é provavelmente mais freqüente do que se admite e sua evolução para as formas polares, LCD e recidivante não tem sido verificada. Entretanto, como em outras formas de leishmaniose cutânea, pode haver invasão de mucosa, dando origem à leishmaniose mucocutânea primária ou por contigüidade (Larivière et al, 1965). A situação taxonômica do parasita responsável por esta forma não está definitivamente esclarecida, po-

rém está intimamente relacionado com a *L. t. major*. Quanto à proteção à reinfeção homóloga ou a proteção cruzada para outras subespécies do complexo *L. tropica* ainda não há conceito definido (Hommel, 1978).

VI. PATOLOGIA DAS LESÕES TEGUMENTARES

Os protozoários do gênero *Leishmania* são para os mamíferos parasitas obrigatoriamente intracelulares (forma amastigota), com a predileção para as células do Sistema Fagocítico Mononuclear (SFM).

Do ponto de vista histopatológico, a lesão inicial básica na leishmaniose humana é representada por um foco de "proliferação" de macrófagos na derme, alguns dos quais são infectados com amastigotas. Os parasitas multiplicam-se, eventualmente, destroem a célula hospedeira e, em seguida, são englobados por outros macrófagos circunvizinhos. Na forma clássica da leishmaniose cutânea, este "histiocitoma" é local e circunscrito. Em outros casos, metástases podem ocorrer, provavelmente, por via sanguínea ou linfática e focos secundários de macrófagos infectados podem se estabelecer em outros sítios cutâneos (espúndia e leishmaniose cutânea difusa) ou em órgãos viscerais do SFM (calazar). Lesões cutâneas podem também se disseminar por extensão periférica (leishmaniose recidivante). Nas formas cutâneas auto-resolutivas, em um dado momento, próximo à resolução da lesão inicial, o "histiocitoma" é invadido pelas células imunocompetentes (linfócitos e plasmócitos), diminuindo progressivamente o número de macrófagos infectados, sendo os parasitas eliminados, seguindo-se, assim, a cura "total" da lesão, com grau variado de substituição fibrosa (Pessoa & Barretto, 1948; Stauber, 1970; Manson-Bahr, 1971; Zuckerman, 1975). Entretanto, nas formas generalizadas e/ou não resolutivas, onde os parasitas podem sobreviver no hospedeiro apesar de suas respostas imunológicas, o quadro histopatológico torna-se persistente e de caráter variado, de acordo com as formas polares anérgicas e alérgicas. Enquanto as formas anérgicas se caracterizam por uma abundância de macrófagos vacuolados contendo numerosos parasitas, e por uma ausência quase completa de linfócitos (Bryceson, 1969; 1970b; Manson-Bahr, 1971; Zuckerman, 1975), nas formas alérgicas há uma escassez ou aparente ausência de macrófagos contendo parasitas; nestes casos a lesão básica é um processo granulomatoso de tipo tuberculóide, ao lado de uma infiltração de células linfocitárias e plasmocitárias, aparecendo inclusive, em um dado momento, alterações tissulares de natureza imunopatológica (Pessoa & Barretto, 1948; Zuckerman, 1975; Hommel, 1978; Ardehali et al, 1980). Na Tabela I estão resumidos os principais dados histopatológicos das lesões humanas.

VII. CINÉTICA HISTOPATOLÓGICA DAS LESÕES EM MODELOS EXPERIMENTAIS

Além das leishmanioses observadas no homem e no cão, a infecção espontânea por parasita do gênero *Leishmania* já foi assinalada, conforme atrás referido, em outros mamíferos, principalmente em roedores. A partir desses conhecimentos foram, inicialmente, desenvolvidos vários modelos experimentais na tentativa de se reproduzir a infecção natural. Entretanto, mais recentemente outros sistemas foram padronizados e, assim, os principais modelos experimentais, hoje disponíveis, das formas cutâneas e visceralizante da doença têm sido de considerável valor na exploração das respostas do hospedeiro, no curso da infecção. As evidências acumuladas baseadas em estudos nesses sistemas sugerem que, em geral, a seqüência de eventos que ocorre nas respostas de animais de laboratório face à infecção com *Leishmania* é bastante semelhante àquela que ocorre nos casos humanos. Assim, os modelos de infecção desenvolvidos em vários sistemas experimentais reproduzem satisfatoriamente o curso clínico-imunopatológico das formas da doença no homem (Bryceson et al, 1970; Bryceson & Turk, 1971; Turk & Bryceson, 1971; Bryceson et al, 1972; Preston et al, 1972; Preston & Dumonde, 1976). Esse fato vem a confirmar a noção de que os modelos experimentais análogos são úteis na exploração e determinação dos

processos imunopatológicos no curso da infecção e, conseqüentemente, na definição dos mecanismos patogênicos envolvidos nessa doença parasitária intracelular crônica.

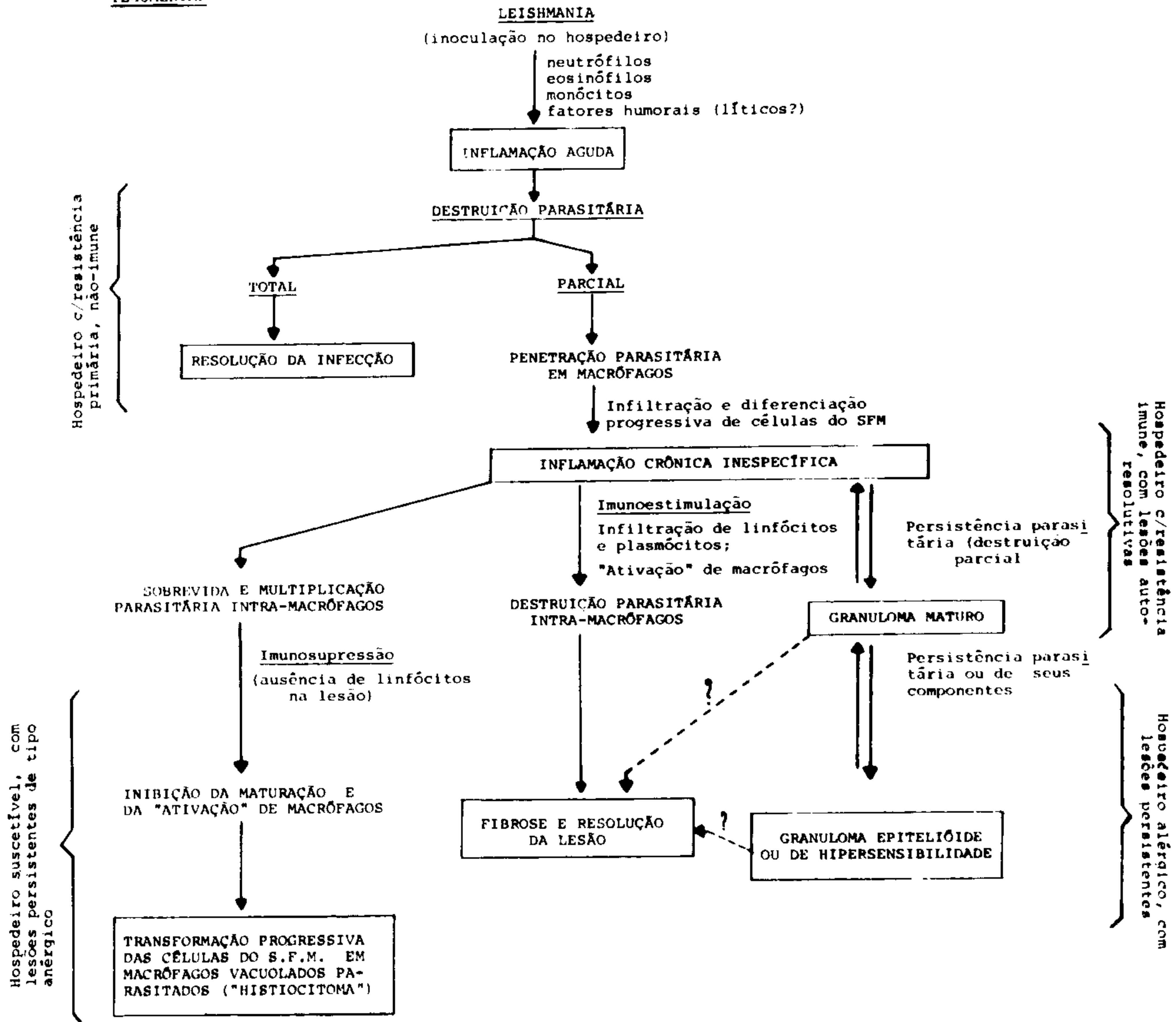
Diferentemente dos modelos clássicos de leishmaniose cutânea auto-resolutiva, induzida em cobaias por *L. enriettii* (Bryceson et al, 1970) e em camundongos por *L. tropica* (Preston & Dumonde, 1976), a infecção por *L. mexicana* em diferentes animais de laboratório produz freqüentemente, lesões cutâneas persistentes, não resolutivas (Coelho & Coutinho-Abath, 1965; Mata et al, 1968; Alexander & Phillips, 1978a; 1978b; Perez, Arredondo & Gonzales, 1978; Perez, Labrador & Torrealba, 1979; Grimaldi, Moriearty & Hoff, 1980a, 1980b), embora já tenha sido registrada resolução espontânea das lesões em camundongos C57B1/6 (Perez, Arredondo & Gonzalez, 1978; Perez, Labrador & Torrealba, 1979) e em ratos (Pereira et al, 1978). No sistema *L. mexicana*-camundongos onde as lesões são persistentes, os achados macroscópicos estão constituídos pelo aparecimento de uma nodulação cutânea no local da infecção, que progride, podendo ulcerar-se (Coelho & Coutinho-Abath, 1965; Mata et al, 1968; Perez, Arredondo & Gonzalez, 1978; Perez, Labrador & Torrealba, 1979; Wilson, Dieckmann & Childs, 1979; Grimaldi, Moriearty & Hoff, 1980a), ou mesmo, ocorrer metástases cutânea à distância (Coelho & Coutinho-Abath, 1965; Mata et al, 1968; Perez, Arredondo & Gonzalez, 1978; Perez, Labrador & Torrealba, 1979) e visceralização (Mata et al, 1968). O quadro histopatológico, definido até o momento, tem representado os achados tardios de lesões crônicas típicas de *L. mexicana*, consistindo predominantemente de uma "proliferação" histiocitária, onde aparecem células fagocitárias volumosas, monovacuoladas, contendo numerosos amastigotas (Coelho & Coutinho-Abath, 1965; Alexander & Phillips, 1978; Wilson, Dieckmann & Childs, 1979; Grimaldi, Moriearty & Hoff, 1980a; 1980b).

A investigação, em hospedeiro incapaz de debelar essa infecção, de todo o processo patológico envolvido na relação parasito-hospedeiro permitiria uma comparação desses achados morfológicos com aqueles ocorrendo em hospedeiros resistentes à *Leishmania*, onde as lesões são auto-resolutivas. Dessa maneira esse estudo contribuiria na elucidação dos mecanismos patogênicos envolvidos, seja na persistência da infecção nos modelos onde há o desenvolvimento progressivo de lesões cutâneas leishmanióticas, seja na destruição parasitária e resolução das lesões, em hospedeiros resistentes. Com esse objetivo, utilizamos modelos experimentais análogos reproduzíveis do espectro da doença, onde efetuamos um estudo morfológico cinético (ótico e ultraestrutural) da relação *L. m. mexicana*-hospedeiro ocorrendo ao nível das lesões cutâneas, respectivamente, progressivas (Grimaldi & Soares, 1980a; 1980b; 1980c) e auto-resolutivas (Grimaldi et al, 1981a; 1981b). Baseando-nos nesses estudos, elaboramos um modelo conceitual da evolução da resposta histopatológica do hospedeiro à infecção com *Leishmania* (Tabela III). Independentemente da cepa do animal hospedeiro, imediatamente após a inoculação parasitária ao nível da pele há uma reação inflamatória aguda constituída de eosinófilos, neutrófilos e monócitos, com predominância dos granulócitos até às 48 horas pós-infecção. Nessa fase, a maioria dos parasitas inoculados é destruída, seja no interior dos granulócitos, seja extracelularmente, provavelmente pela liberação de proteases liberadas por essas células, resultando em um pequeno foco de necrose que é absorvido progressivamente. No hospedeiro com resistência primária, não-imune, os parasitas são totalmente eliminados nessa fase aguda, através desse processo inespecífico, levando a uma resolução da infecção. Entretanto, alguns parasitas viáveis podem também ser observados, nessa fase, no interior das células do SFM (macrófagos), quando ficam protegidos daquela ação deletéria inespecífica descrita. Essa presença parasitária intracelular em macrófagos leva a uma infiltração e diferenciação progressivas das células do SFM, constituindo, assim, uma inflamação crônica inespecífica. Os parasitas multiplicam-se, eventualmente, destroem a célula hospedeira e, em seguida, são fagocitados por outros macrófagos circunvizinhos, com a conseqüente formação e acumulação de macrófagos vacuolados parasitados (formando o "histiocitoma"). Nessa fase, a depender da relação particular parasito-hospedeiro, a evolução do processo histopatológico pode variar significativamente. No hospedeiro suscetível, com lesões persistentes de tipo anérgico, provavelmente por uma resistência do parasita aos mecanismos microbicidas da célula hospedeira, há uma intensa multiplicação de amastigotas

TABELA III

MODELO CONCEITUAL DA EVOLUÇÃO DA RESPOSTA HISTOPATOLÓGICA DO HOSPEDEIRO À INFECÇÃO LEISHMANIÓTICA

TEGUMENTAR



no interior dos macrófagos, levando a uma transformação progressiva das células do SFM em macrófagos vacuolados parasitados. Dessa maneira, o quadro histopatológico final nesse hospedeiro é representado por um "histiocitoma" progressivo, substituindo todas as camadas da pele. Nesta lesão, caracteristicamente, há uma rarefação ou ausência de infiltração de células imunocompetentes (linfócitos). Entretanto, os granulócitos, predominantemente os eosinófilos, infiltram intensamente a lesão, dispendo-se entre os macrófagos parasitados, ou periféricamente delimitando o histiocitoma, formando assim, uma barreira celular no sentido de conter os parasitas localmente. No hospedeiro com resistência imune, onde as lesões são auto-resolutivas, os macrófagos vacuolados parasitados que formam o "histiocitoma" inicial são envolvidos por uma infiltração progressiva de monócitos, os quais coalescem e se diferenciam em macrófagos maduros e células epitelióides. Nesse processo granulomatoso há, paralelamente, uma infiltração de linfócitos, de plasmócitos e de granulócitos, com uma destruição progressiva dos macrófagos parasitados, com formação de múltiplos focos de necrose tecidual e eliminação parasitária. O processo final resolutivo é representado por uma involução progressiva do infiltrado inflamatório, com substituição fibrosa cicatricial. Em alguns animais, correspondendo ao hospedeiro alérgico, apesar dessa resposta inflamatória ser eficaz na grande eliminação parasitária, alguns amastigotas persistem em macrófagos isolados. A persistência do agente irritante (*Leish-*

mania) leva, assim, a uma organização cada vez maior do processo granulomatoso, aparecendo microgranulomas tuberculóides, associados com alterações teciduais de caráter imunopatológico, resultando em lesões crônicas destrutivas.

Esses resultados sugerem que nos hospedeiros resistentes, o desenvolvimento da inflamação granulomatosa, com a participação de células imunocompetentes, provavelmente representa o fator responsável pela destruição parasitária e controle da infecção.

SUMMARY

Parasites of the genus *Leishmania* induce a complex variety of responses in their mammalian hosts, effected and/or modulated by the immune system. The outcome of leishmanial infection of macrophages depends on factors particular to each host-parasite combination, involving not only intrinsic properties of the parasite, but also genetically determined characteristics of the host cell or of its interactions with immunocompetent cells. Following a review of evidence supporting these concepts, they are applied in describing the clinical and immunopathological spectrum of the disease as it occurs in man, with emphasis on the cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis of the Old and New World. Based on results obtained in experimental models of cutaneous leishmaniasis which reproduce features of healing and non-healing human disease, the author presents a schematic analysis of the evolution of the histopathological features of leishmanial lesions.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDALLA, R.E.; EL HADI, A.; AHMED, M.A. & HASSAN, A.M., 1975. Sudan mucosal leishmaniasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 69 :443-449.
- ACTON, H.W. & NAPIER, L.E., 1927. Post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Indian J. med. Res.*, 15 :97-106.
- ALEXANDER, J. & PHILLIPS, R.S., 1978a. *Leishmania mexicana* and *L. tropica*: Inhibition of growth in mice by concurrent infections of *Trypanosoma brucei*. *Exper. Parasitol.*, 44 :136-142.
- ALEXANDER, J. & PHILLIPS, R.S., 1978b. *Leishmania tropica* and *Leishmania mexicana*: Cross-immunity in mice. *Exper. Parasitol.*, 45 :93-100.
- ALEXANDER, J. & VICKERMAN, K., 1975. Fusion of host cells secondary lysosomes with the parasitophorous vacuoles of *Leishmania mexicana* infected macrophages. *J. Protozool.*, 22 :502-508.
- ARDEHALI, S.; SODEIPHY, M.; HAGHIGHI, P.; REZAI, H. & VOLLUM, D., 1980. Studies on chronic (lupoid) leishmaniasis. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 74 :439-447.
- ASHFORD, R.W.; BRAY, M.A.; HUTCHINSON, M.P. & BRAY, R.S., 1973. The epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 67 :588-601.
- AZULAY, R.D. & SALGADO, U., 1966. Surto epidêmico da leishmaniose tegumentar em pára-quedistas do Exército no Amazonas. *Med. Cutânea*, 1 :347-354.
- BALZER, R.J.; DESTOMBES, P.; SCHALLER, K.P. & SÉRIÉ, C., 1960. Leishmaniose cutanée pseudolépromateuse en Éthiopie. *Bull. Soc. Path. exot.*, 53 :293-298.
- BARRIENTOS, L.P., 1948. Um caso atípico de leishmaniose cutâneomucosa. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 46 :415-418.
- BEHIN, R.; MAUEL, J.; BIROUM-NOERJASIN & ROWE, D.S., 1975. Mechanisms of protective immunity in experimental cutaneous leishmaniasis of the guinea-pig. II. Selective destruction of different *Leishmania* species in activated guinea-pig and mouse macrophages. *Clin. Exp. Immunol.*; 20 :351-358.

- BEHIN, R.; MAUEL, J.; BIROUM-NOERJASIN & ROWE, D.S., 1977. Studies on cell-mediated immunity to cutaneous leishmaniasis of guinea-pigs and mice by *Leishmania enriettii* and *Leishmania tropica*. In: Colloques Internationaux du Centre de la Recherche Scientifique, n^o 239-*Ecologie des Leishmanioses*. Paris, Éditions du C.N.R.S., p. 101-105.
- BEHIN, R.; MAUEL, J. & ROWE, D.S., 1977. Mechanisms of protective immunity in experimental cutaneous leishmaniasis of the guinea-pig. III. Inhibition of leishmanial lesion in the guinea-pig by delayed hypersensitivity reaction to unrelated antigens. *Clin. exp. Immunol.* 29 :320-325.
- BEHIN, R.; MAUEL, J. & SORDAT, B., 1979. *Leishmania tropica*: Pathogenicity and *in vitro* macrophage function in strains of inbred mice. *Exper. Parasitol.*, 48 :80-91.
- BELL, E.J., 1968. The physiology of *Leishmania*. In: ANSELM, A. (ed.), *Medicine Tropical*. Mexico, Fournier, p. 100-132.
- BRAHMACHARI, U.N., 1922. A new form of cutaneous leishmaniasis. Dermal leishmanoid. *Indian Med. Gaz.*, 57 :125.
- BRAY, R.S. & BRYCESON, A.D.M., 1968. Cutaneous leishmaniasis of the guinea-pig. Action of sensitised lymphocytes on infected macrophages. *Lancet*, 2 :898-899.
- BRAY, R.S. & LAINSON, R., 1967. Studies on the immunology and serology of leishmaniasis. V. The use of particles as vehicles in passive agglutination tests. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 61 :490-505.
- BRAY, R.S. & RAHIM, G.A.F., 1969. Studies on the immunology and serology of leishmaniasis. VII. Serotypes of *Leishmania tropica*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 63 :383-387.
- BRYCESON, A.D.M., 1969. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. I. The clinical and histological features of the disease. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 63 :708-737.
- BRYCESON, A.D.M., 1970a. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. II. Treatment. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 64 :369-374.
- BRYCESON, A.D.M., 1970b. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. III. Immunological studies. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 64 :380-387.
- BRYCESON, A.D.M., 1970c. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. IV. Pathogenesis of D.C.L. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 64 :387-393.
- BRYCESON, A.D.M., 1970d. Immunological aspects of clinical leishmaniasis. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 63 :1056-1060.
- BRYCESON, A.D.M., 1975. Mechanisms of disease in Leishmaniasis. In: TAYLOR, A.E.R. & MULLER, R. eds. *Pathogenic processes in parasitic infections*. Symposia of the British Society for Parasitology. Oxford, Blackwell Sci. Publ. v. 13. p. 85-100.
- BRYCESON, A.D.M.; BRAY, R.S.; WOLSTENCROFT, R.A. & DUMONDE, D.C., 1970. Immunity in cutaneous leishmaniasis of the guinea-pig. *Clin. exp. Immunol.*, 7 :301-341.
- BRYCESON, A.D.M.; PRESTON, P.M.; BRAY, R.S. & DUMONDE, D.C., 1972. Experimental cutaneous leishmaniasis. II. Effects of immuno-suppression and antigenic competition on the course of infection with *Leishmania enriettii* in the guinea-pig. *Clin. Exp. Immunol.*, 10 :305-336.
- BRYCESON, A.D.M. & TURK, J.L., 1971. The effect of prolonged treatment with anti-lymphocyte serum on the course of infections with BCG and *Leishmania enriettii* in the guinea-pig. *J. Pathol.*, 104 :153-165.
- BUCHMÜLLER, Y. & MAUEL, J., 1981. Studies on the mechanisms of macrophages activation: Possible involvement of oxygen metabolites in killing of *Leishmania enriettii* by activated mouse macrophages. *J. Reticuloendoth. Soc.*, 29 :181-192.

- CASTELLANI, A., 1913. Indian oro-pharyngeal leishmaniasis. *J. Trop. Med. Hyg.*, 16 :49.
- CHAGLIASSIAN, H.T.; FARAH, F.S. & KURBAN, A.K., 1967. The leishmanid. *Derm. Int.*, 6 :161-162.
- CHANCE, M.L.; PETERS, W. & SHOHORY, L., 1974. Biochemical taxonomy of leishmania. I. Observations on DNA. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 68 :307-316.
- CHANG, K.P. & DWYER, D.M., 1976. Multiplication of a human parasite (*Leishmania donovani*) in phagolysosomes of hamster macrophages *in vitro*. *Science*, 193 :678-680.
- CHANG, K.P. & DWYER, D.M., 1978. *Leishmania donovani*: Hamster macrophage interactions *in vitro*. Cell entry, intracellular survival, and multiplication of amastigotes. *J. exp. Med.*, 147 :515-530.
- CHEN, T.T.; CHEN, P. & LI, L., 1953. Post kala-azar dermal leishmaniasis. *Clin. Med. J.*, 71 :334-342.
- CHU, T.S., 1953. Leishmaniasis with unusual mucocutaneous manifestations. A case report. *Clin. Med. J.*, 71 :354-358.
- COELHO, M.V. & COUTINHO-ABATH, E., 1965. Experimental cutaneous leishmaniasis. I. Infection of albino mice and syrian hamster by *Leishmania mexicana*. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, 7 :136-144.
- CONVIT, J., 1958. Leishmaniasis tegumentaria difusa. Nueva entidad clinico-pathologica y parasitaria. *Rev. Sanid. Asistencia. Soc.*, 23 :1-28.
- CONVIT, J. & KERDEL-VEGAS, F., 1965. Disseminated cutaneous leishmaniasis. Inoculation to laboratory animals, electron microscopy and fluorescent antibody studies. *Arch. Derm.*, 91 :439-447.
- CONVIT, J.; KERDEL-VEGAS, F. & GORDON, B., 1962. Disseminated anergic cutaneous leishmaniasis. *Brit. J. Derm.*, 74 :132-135.
- CONVIT, J. & PINARDI, M.E., 1974. Cutaneous leishmaniasis. The clinical and immunopathological spectrum in South America. In: *Trypanosomiasis and leishmaniasis, with special reference to Chagas' disease*. Ciba Foundation Symposium nº 20. Amsterdam. Elsevier, North-Holland Publ., p. 159-169.
- CONVIT, J.; PINARDI, M.E. & RONDON, A.J., 1972. Diffuse cutaneous leishmaniasis: a disease due to an immunological defect of the host. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 66 :603-610.
- DELUNE, M., 1979. Leishmaniose cutanée. *Dermatologica*, 158 :178-180.
- DESTOMBES, P., 1960. Application du concept de "systématisation polaire" aux leishmanioses cutanées. *Bull. Soc. Path. exot.*, 53 :299-300.
- DOSTROVSKY, A., 1936. Relapses in cutaneous leishmaniasis. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 30 :267-274.
- DOSTROVSKY, A. & SAGHER, F., 1946. The intracutaneous test in cutaneous leishmaniasis. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 40 :265-269.
- DOSTROVSKY, A.; SAGHER, F. & ZUCKERMAN, A., 1952. Isophasic reaction following experimental superinfection of *Leishmania tropica*. *Arch. Derm. Syph.*, 66 :665-675.
- DOWLATI, Y., 1979. Cutaneous leishmaniasis. *Int. J. Dermatol.*, 18 :362-368.
- DUMONDE, D.C., 1973. *Immunological mechanisms in acquired resistance: significance of in vitro studies of immunity in leishmaniasis*. Symposium on leishmaniasis, King's College. Cambridge. Mimeographed Report.
- EBERT, F.; BUSE, E. & MÜHLPFORDT, H., 1979. *In vitro* light and electron microscope studies on different virulent promastigotes of *Leishmania donovani* in hamster peritoneal macrophages. *Z. Parasitenkd.*, 59 :31-42.

- ESCOMEL, E., 1911. La espundia. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 4 :489-492.
- EVANS, R.B., 1938. Cutaneous and subcutaneous leishmaniasis. *Brit. J. Derm. Syph.*, 50 :17-22.
- FARAH, F.S.; SAMRA, S.A. & NUWAYRI-SALTI, N., 1975. The role of the macrophage in cutaneous leishmaniasis. *Immunology*, 29 :755-764.
- FLOCH, H., 1954. *Leishmania tropica guyanensis* n. sp. agent de la leishmaniose tégumentaire des Guyanes et de l'Amérique. *Bull. Soc. Path. exot.*, 47 :784-787.
- FURTADO, T., 1973. Immunology of american leishmaniasis. *Int. J. Derm.*, 12 :88-94.
- GARDENER, P.J.; CHANCE, M.L. & PETERS, W., 1974. Biochemical taxonomy of leishmania. II. Electrophoretic variations of malate dehydrogenase. *Ann. Trop. Med. Parasit.*, 68 :317-325.
- GARNHAM, P.C.C., 1962. Cutaneous leishmaniasis in the New World with special reference to *Leishmania mexicana*. *Sci. Rep. Ist. sup. Sanita.*, 2 :76-82.
- GARNHAM, P.C.C. & HUMPHREY, J.H., 1969. Problems in leishmaniasis related to immunology. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 48 :29-42.
- GRIMALDI, JR., G.; CORTE-REAL, S.; RUBINSZTEJN, E. & MORIEARTY, P.L., 1981a. *Leishmania mexicana mexicana* in C57B1/10J mice. A sequential morphological study of the development of primary cutaneous lesions. *VIII Congresso Brasileiro sobre Pesquisa Básica em Doença de Chagas*. Caxambu, M.G.
- GRIMALDI, JR., G.; MOMEN, H.; SOARES, M.J. & MORIEARTY, P.L. 1982. Enzyme variation and difference in infectivity within a single strain of *Leishmania mexicana mexicana*. *Intern. J. Parasitol.*, 12 :185-189.
- GRIMALDI, JR., G.; MORIEARTY, P.L. & HOFF, R., 1980a. *Leishmania mexicana* in C3H mice: BCG and levamisole treatment of established infections. *Clin. exp. Immunol.*, 41 :237-242.
- GRIMALDI JR., G.; MORIEARTY, P.L. & HOFF, R., 1980b. *Leishmania mexicana*: Immunology and histopathology in C3H mice. *Exp. Parasitol.*, 50 :45-56.
- GRIMALDI JR., G.; RUBINSZTEJN, E.; CÔRTE-REAL, S. & MORIEARTY, P.L., 1981b. *Leishmania mexicana mexicana* in C57B1/10J mice. Sequential morphological study of challenge infections in immune mice. *VIII Congresso Brasileiro sobre Pesquisa Básica em Doença de Chagas*. Caxambu, M.G.
- GRIMALDI JR., G. & SOARES, M.J., 1980a. Eosinifilia tecidual e fagocitose de *Leishmania mexicana* por eosinófilos, em leishmaniose cutânea experimental. *VII Congresso Brasileiro sobre Pesquisa Básica em Doença de Chagas*. Caxambu, M.G.
- GRIMALDI JR., G. & SOARES, M.J., 1980b. Estudo ultraestrutural da interação parasito-hospedeiro, no curso de leishmaniose cutânea persistente em camundongos. *VII Congresso Brasileiro sobre Pesquisa Básica em Doença de Chagas*. Caxambu, M.G.
- GRIMALDI, JR., G. & SOARES, M.J., 1980c. Histologia ótica e ultraestrutural das lesões, no curso de leishmaniose cutânea persistente em camundongos. *VII Congresso Brasileiro sobre Pesquisa Básica em Doença de Chagas*. Caxambu, M.G.
- GROVE, S.S. & LEDGER, J.A., 1975. Leishmania from a hyrax in South West Africa. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 69 :523-524.
- GUIMARÃES, N., 1955. Estudo de um foco de leishmaniose mucocutânea na Baixada Fluminense (Estado do Rio de Janeiro). *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 53 :1-28.
- HADARIS, C.G. & BONVENTURE, P.F., 1981. Elimination of *Leishmania donovani* amastigotes by activated macrophages. *Infect. Imm.*, 33 :918-926.

- HERRER, A., 1951. Estudios sobre leishmaniasis tegumentaris en el Peru. Observaciones epidemiológicas sobre la uta. *Rev. Med. exp.* (Lima), 8 :45-86.
- HOARE, C.A. & WALLACE, F.C., 1966. Developmental stages of trypanosomatid flagellates: A new terminology. *Nature* (London), 212 :1358-1386.
- HOMMEL, M., 1978. The genus *Leishmania*: Biology of the parasites and clinical aspects. *Bull. Inst. Pasteur*, 75 :5-102.
- KATZENELLENBOGEN, I., 1952. Cutaneous leishmaniasis. In: *Handbook of tropical dermatology and medical mycology* (R.D. SIMONS, ed). Amsterdam Elsevier, p. 336-374.
- KIRK, R., 1942. Studies in leishmaniasis in the Anglo-Egyptian Sudan. V. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 35 :257-270.
- LA CAVA, F., 1912. De la leishmaniose des muqueuses et de la première découverte de la *Leishmania tropica* flagelée dans le corps humain. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 5 :808-812.
- LAFONT, A. & HECKENROTH, F., 1915. Un cas de leishmaniose canine à Dakar. *Bull. Soc. Path. exot.*, 8 :162-164.
- LAINSON, R. & SHAW, J.J., 1972. Leishmaniasis of the New World: Taxonomic problems. *Br. med. Bull.*, 28 :44-48.
- LAINSON, R. & SHAW, J.J., 1974. Las leishmanias y la leishmaniasis del Nuevo Mundo, con particular referencia al Brasil. *B. Of. Sanit. Panam.*, 76 :93-114.
- LAINSON, R. & SHAW, J.J., 1978. Epidemiology and ecology of leishmaniasis in Latin-America. *Nature*, 273 :595-600.
- LANOTTE, G.; RIOUX, J.A. & PRATLONG, F., 1980. Ecologie des leishmanioses dans le Sud de la France. 14. Les leishmanioses humaines en Clévennes. Analyse clinique et biologique des formes viscérales et muqueuses. *Ann. Parasit. Hum. Comp.* (Paris), 55 :635-643.
- LARIVIÈRE, M.; CAMERLYNCK, P.; REYNAUD, J.; BASSET, A.; FAYE, I.; RANQUE, P. & SOW, A., 1965. Premier cas de leishmaniose cutanée muqueuse au Sénégal. *Bull. Soc. méd. Afr. Noire Langue franç.*, 10 :15-18.
- LARIVIÈRE, M.; QUENUM, C. & ABONNENC, E., 1961. A propos d'un cas de leishmaniose cutanée au Sénégal. Discussion sur la transmission possible par *Phlebotomus dubosqi* (= *Phl. Roubaudi*). *Bull. Soc. méd. Afr. Noire Langue franç.*, 6 :431-435.
- LESSANA-LEIBOWITCH, M.; BATAINI, J.; GIROUIN, D.; DESTOMBES, P. & HEWITT, J., 1975. Leishmaniose cutanéomuqueuse a *Leishmania tropica*. *Ann. Derm. Syph.*, 102 :393-394.
- LEWIS, D.H. & PETERS, W., 1977. The resistance of intracellular *Leishmania* parasites to digestion by lysosomal enzymes. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 71 :295-312.
- MANSON-BAHR, P.E.C., 1971. Leishmaniasis. *Int. Rev. Trop. Med.*, 4 :123-140.
- MARSDEN, P.D. & NONATA, R.R., 1975. Mucocutaneous leishmaniasis – A review of clinical aspects. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 9 :309-326.
- MATA, A.D.; RUIZ, C.B.; GASCA, E.F. & MORALES, M.C., 1968. Infección experimental con cepas mexicanas del agente causal de la leishmaniasis cutánea. *Salud. Publ. Méx.*, 10 :159-171.
- MATOSSIAN-ROGERS, A.; LUMSDEN, W.H.R. & DUMONDE, D.C., 1976. Numerical taxonomy of *Leishmania*. I. Differentiation of four strains of *Leishmania* by serological tests. *Immunology*, 31 :1-19.
- MAUEL, J., 1979. Leishmaniasis. In: W.H.O. *Membrane pathobiology of tropical diseases*. Schwabe & Co. Basel. ch. 4, p. 105-129.

- MAUEL, J. & BEHIN, R., 1974. Cell-mediated and humoral immunity to protozoan infection (with special reference to leishmaniasis). *Transplant. R.*, 19 :121-146.
- MAUEL, J.; BEHIN, R.; BIROUM-NOERJASIN & DOYLE, J.J., 1974. Survival and death of *Leishmania* in macrophages. In: CIBA FUNDATION SYMPOSIUM, 25 (New series). *Parasites in the immunized host: mechanism of survival*. Amsterdam, ASP (Elsevier-Excerpta Médica-North-Holland), p. 225-242.
- MAUEL, J.; BEHIN, R.; BIROUM-NOERJASIN & ROWE, D.S., 1975. Mechanisms of protective immunity in experimental cutaneous leishmaniasis of the guinea-pig. I. Lack of effects of immune lymphocytes and activated macrophages. *Clin. exp. Immunol.*, 20 :339-350.
- MEDINA, R. & ROMERO, J., 1962. *Leishmania pifanoi* n. sp. El agente causal de la leishmaniasis tegumentaria difusa. *Arch. venez. Med. Trop.*, 4 :349-353.
- MEYRUEY, M.; BENKIRAN, D. & LANDON, A., 1974. Leishmaniose stomato-pharyngo-laryngée observée au Maroc. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 67 :625-632.
- MURRAY, H.W., 1981. Susceptibility of *Leishmania* to oxygen intermediated and killing by normal macrophages. *J. Exp. Med.*, 135 :1302-1315.
- NATTAN-LARRIER, L.; TOUIN & HECKENROTH, F., 1909. Un cas de pianbois de la Guyane (ulcère à *Leishmania* de la Guyane) *Bull. Soc. Path. exot.*, 2 :587-591.
- PEREIRA, L.H.; MAYRINK, W.; DIAS, M.; MICHALICK, M.S.M.; COSTA, C.A.; MAGALHÃES, P.A. & WILLIAMS, P., 1978. *Mastomys natalensis* as an experimental host for *Leishmania mexicana*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 72 :155-157.
- PEREZ, H.; ARREDONDO, B. & GONZALEZ, M., 1978. Comparative study of american cutaneous leishmaniasis in two strains of inbred mice. *Infect. Immun.*, 22 :301-307.
- PEREZ, H.; LABRADOR, F. & TORREALBA, J.W., 1979. Variations in the response of five strains of mice to *Leishmania mexicana*. *Intern. J. Parasitol.*, 9 :27-32.
- PESSOA, S.B., 1961. Classificação das leishmanioses e das espécies do gênero *Leishmania*. *Arq. Hig. Saude Publ.*, 26 :41-50.
- PESSOA, S.B. & BARRETTO, M.P., 1948. *Leishmaniose Tegumentar Americana*. Ministério da Educação e Saúde, Serviço de Documentação. São Paulo, S.P.
- POULTER, L.W., 1980a. Mechanisms of immunity to leishmaniasis. *Afr. J. Clin. Exp. Immunol.*, 1 :1-130.
- POULTER, L.W., 1980b. Mechanisms of immunity to leishmaniasis. I. Evidence for a changing basis of protection in self-limiting disease. *Clin. exp. Immunol.*, 39 :14-26.
- PRESTON, P.M.; CARTER, R.L.; LEUCHARS, E.; DAVIES, A.J.S. & DUMONDE, D.C., 1972. Experimental cutaneous leishmaniasis. III. Effects of thymectomy on the course of infection of CBA mice with *Leishmania tropica*. *Clin. exp. Immunol.*, 10 :337-357.
- PRESTON, P.M. & DUMONDE, D.C., 1976. Immunology of clinical and experimental leishmaniasis. In: COHEN, S. & SADUN, E. (eds.). *Immunology of Parasitic Infections*. Oxford, Blackwell Sci. Publ. ch. 15, p. 167-202.
- PRICE, E.W. & FITZHERBERT, M., 1965. Cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. A clinical study and review of literature. *Ethiop. med. J.*, 3 :57-83.
- RABELLO, E., 1925. Contribuição ao estudo da leishmaniose tegumentar no Brasil. II. Formas clínicas. *Ann. Brasil Dermat. Syphil.*, 1 :1-25.
- REZAI, H.R.; BEHFOROZ, N. & GETTNER, S., 1970. Studies on anti-leishmania activity of imune rabbit serum. *J. Parasitol.*, 56 :350-353.

- REZAI, H.R.; HAGHIGHI, P. & ARDEHALI, S., 1972. Histological appearances of the site of inoculation and lymph nodes of guinea pigs at various times after infection with *Leishmania enriettii*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 66 :225-234.
- ROTBURG, A., 1960. Leishmanides liquenóides e hipocrômicas. *Rev. Ass. Méd. Argent.*, 74 :190-193.
- SENEKJE, H.A. & BEATTIE, C.P., 1941. Artificial infection and immunization of man with cultures of *Leishmania tropica*. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 34 :415-419.
- SEN GUPTA, P.C., 1962. Post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Sci. Rep. Inst. Sup. Sanitá*, 2 :124-136.
- SILVA, P., 1912. La leishmaniose cutanée à Bahia. *Rev. Med. S. Paulo*, 15 :275-281.
- SMITH, P.A., 1955. Long incubation period in leishmaniasis. *Brit. Med. J.*, II :1134.
- SOULSBY, E.J.L., 1972. Cell mediated immune responses in parasitic infections. In: ————, ed. *Immunity to animal parasites*. New York, Academic Press, p. 57-95.
- STAUBER, L.A., 1970. Leishmanias. In: JACKSON, G.I.; HERMAN, P. & SINGER, E. (eds.). *Immunity to Parasitic Animals*. New York, Appleton-Century Crofts, v. 2, p. 739-765.
- TURK, J.L. & BELEHU, A., 1974. Immunological spectra in infectious diseases. In: *Parasites in the immunized host*. Ciba symposium n^o 25, North Holland Publ., Amsterdam, p. 101-117.
- TURK, J.L. & BRYCESON, A.D.M., 1971. Immunological phenomena in leprosy and related diseases. *Adv. Immunol.*, 13 :209-266.
- VÉLLEZ, L., 1913. Uta et esputia. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 6 :545.
- VIANNA, G., 1911. Sobre uma nova espécie de *Leishmania* (Nota preliminar). *Brazil Med.*, 25 :411.
- WILSON, H.R.; DIECKMAN, B.S. & CHILDS, G.E., 1979. *Leishmania braziliensis* and *Leishmania mexicana*: Experimental cutaneous infections in golden hamsters. *Exp. Parasitol.*, 47 :270-283.
- ZUCKERMAN, A., 1975. Parasitological Review. Current status of the immunology of blood and tissue Protozoa. I. *Leishmania*. *Exp. Parasitol.*, 38 :370-400.