

NOVEDADES EN LA PATOGENIA Y DIAGNÓSTICO DE LAS MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LA LEISHMANIOSIS CANINA

Laura Ordeix i Esteve, Lda. Vet., PhD., Dipl. ECVD

Servei de Dermatologia, Fundació Hospital Clínic Veterinari y Departament de Medicina i Cirurgia Animals, Universitat Autònoma de Barcelona,

INTRODUCCIÓN

La leishmaniosis canina (Lcan) es una enfermedad infecciosa que, en la cuenca mediterránea entre otras áreas geográficas, está causada por el protozoo *Leishmania infantum*. Esta infección puede manifestarse como una infección subclínica crónica, una enfermedad auto limitante o una enfermedad severa. Además, en el perro esta enfermedad se manifiesta con una amplia gama de problemas clínicos y patológicos. Los signos cutáneos están entre los signos clínicos más comunes de la Lcan y se han descrito varios problemas dermatológicos distintos.

Como en los seres humanos, la manifestación clínica de la enfermedad y su pronóstico, van a ser consecuencia de complejas interacciones entre el parásito y la respuesta inmunológica del perro. Animales "resistentes" desarrollan una fuerte respuesta inmune celular (Th1) contra el parásito, mediada por una alta expresión de IFN- γ y TNF- α . Esta respuesta inmunitaria se asocia al control de la proliferación del parásito y de la progresión de la enfermedad. Por el contrario, animales con enfermedad clínica o "susceptibles" presentan una respuesta humoral no protectora (Th2), asociada a producción de IL-4, IL-10 y bajos o nulos niveles de IFN- γ .

NOVEDADES EN LA PATOGENIA

¿Los perros con un cuadro cutáneo leve presentan una respuesta inmunitaria distintiva y más protectora que los perros con una enfermedad más grave?

Existen claras evidencias que asocian un cuadro clínico determinado a un tipo de respuesta inmunitaria. En este sentido, el ejemplo más característico es el de la dermatitis papular. En un área endémica, la dermatitis papular es una manifestación típica de la Lcan y se considera una manifestación leve de la enfermedad (estadio I de la leishmaniosis), mientras que otras manifestaciones clínicas cutáneas comunes tales como una dermatitis exfoliativa o ulcerativa aparecen asociadas a enfermedad de moderada a grave. Comúnmente, estos perros no presentan otras alteraciones clinicopatológicas, presentan baja carga parasitaria en piel sana y lesionada y muestran un pronóstico favorable, incluso sin tratamiento. Estas evidencias clínicas sugieren una respuesta inmunitaria protectora capaz de controlar la progresión de la infección en estos pacientes. De hecho, estos perros presentan una respuesta inmunitaria adaptativa distintiva comparados con perros enfermos más severos. Los perros con dermatitis papular presentan escasa o nula respuesta inmune humoral, mientras que en perros con dermatitis exfoliativa o ulcerativa generalizadas o multifocales se evidencian niveles altos de anticuerpos. Además, los perros con dermatitis papular muestran una predominante respuesta inmunitaria adaptativa mediada por células caracterizada por reacciones positivas a la prueba de la leishmanina y una producción de IFN- γ más frecuente e intensa que la observada en perros con manifestaciones cutáneas más severas. Además, los perros con dermatitis papular y estadio I de la leishmaniosis presentan una respuesta inmunitaria innata cutánea diferente a los perros con manifestaciones más severas caracterizada por una mayor expresión de TLR2 y TLR4 y una expresión inferior del TLR7.

¿Pero esta respuesta inmunitaria celular es siempre protectora?

En medicina humana se han descrito casos de enfermedad cutánea o mucocutánea asociados a una respuesta Th1 exagerada. Se sugiere una reacción de hipersensibilidad con una producción exagerada de IL-17, TNF- α y IFN- γ . Esta condición no ha sido estudiada en medicina veterinaria. Sin embargo, existen pacientes con lesiones cutáneas crónicas, a menudo placo-nodulares, con escasa carga parasitaria y marcado infiltrado granulomatoso que presentan escasa o nula respuesta humoral y producción de IFN- γ que sugieren una respuesta celular excesiva y patológica.

¿Porqué algunos perros con leishmaniosis desarrollan una dermatitis pustular que no responde a los antibióticos específicos y pruriginosa?

La dermatitis pustular es una forma clínica descrita infrecuentemente en perros con leishmaniosis. La frecuencia de esta presentación varía entre un 1 y un 13%. A menudo la dermatitis pustular precede al

XVIII Congreso de Especialidades Veterinarias

26-27 de Abril de 2019 - Palacio de Congresos - ZARAGOZA



diagnóstico de la leishmaniosis, si bien en raras ocasiones puede aparecer después del inicio del tratamiento específico anti-*Leishmania*. La relación entre la leishmaniosis y esta dermatitis pustular que no responde al tratamiento antibiótico específico no es conocida. Puede tratarse de una relación causal o consecencial. En el primer caso podrían existir mecanismos inmunomediados desencadenados por la leishmaniosis que de manera indirecta causaran la pustulosis cutánea. En el segundo caso, debería considerarse la posibilidad de una reacción medicamentosa desarrollada después o durante el tratamiento anti-*Leishmania*.

NOVEDADES EN EL DIAGNÓSTICO DERMATOLÓGICO

¿Es posible diagnosticar clínicamente una leishmaniosis?

Las manifestaciones cutáneas de la Lcan pueden clasificarse como manifestaciones típicas o atípicas. Las primeras son aquellas muy frecuentes y/o altamente sugestivas de una leishmaniosis. Por otro lado, las formas infrecuentes y/o que pueden imitar muchas otras enfermedades cutáneas se clasifican como atípicas.

En un área endémica, las formas cutáneas típicas son: la dermatitis exfoliativa con alopecia (típica descamación grisácea), dermatitis ulcerativa en las prominencias óseas, dermatitis papular con apariencia de un "volcán" en piel escasamente peluda de perros jóvenes y la onicogriposis, ésta última cada vez menos frecuente.

Probablemente, de entre todas las formas típicas, la dermatitis papular causada por *L. infantum* es la más característica. Son pápulas únicas o múltiples, persistentes, eritematosas que eventualmente se fusionan para formar placas pequeñas. Estas pápulas rápidamente se ulceran en su parte más central y se cubren por una costra central que le da el típico aspecto de cráter o volcán.

Aunque el aspecto clínico de estas manifestaciones es muy sugestivo de una leishmaniosis, es igualmente recomendable realizar un diagnóstico directo con el objetivo de visualizar o detectar *Leishmania* en la lesión.

¿Cuáles son los hallazgos citológicos en un caso de leishmaniosis?

El examen citológico es un método simple, rápido, fiable y económico que puede revelar directamente los amastigotes en una inflamación mixta (neutrófilos y macrófagos con algunos linfocitos pequeños, linfocitos ocasionales de tamaño intermedio y/o células plasmáticas). Los eosinófilos no suelen ser una célula inflamatoria que acompañe a una infección por *Leishmania*.

La carga parasitaria en las lesiones cutáneas es variable y en ocasiones demasiado baja por lo que no se detecta el parásito al examen citológico. Esto es la situación particular de la dermatitis papular para la que se ha demostrado una escasa carga parasitaria mediante la qPCR específica para *Leishmania* en las biopsias cutáneas asociada a la formación de granulomas.

¿No observo amastigotes en la citología ... y ahora que?

En los casos en los que la citología es compatible con una leishmaniosis pero no permite la visualización de amastigotes, se necesitan técnicas más sensibles para visualizar o detectar *Leishmania*, como el examen dermatopatológico con el examen de inmunohistoquímica o métodos moleculares específicos para *Leishmania* (qPCR) en las biopsias. Sin embargo, además de requerir un procedimiento invasivo, en algunos casos, como en el de la dermatitis papular, las lesiones se distribuyen de forma característica en regiones difíciles de realizar una biopsia (p. ej., nariz, orejas, párpados, labios). En estos casos, es posible realizar una qPCR del preparado citológico. En un estudio, el 81.8% de las pápulas con citología negativa presentaron una qPCR positiva a partir de las citologías teñidas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ordeix L, Fondati A. En: Solano-Gallego, L., (ed): Leishmaniosis canina. Una revisión actualizada. Servet. 2013; 69-95.
2. Ordeix L, Dalmau A, Osso M, Llull J, Montserrat-Sangrà S, Solano-Gallego L. Histological and parasitological distinctive findings in clinically-lesioned and normal-looking skin of dogs with different clinical stages of leishmaniosis. Parasit Vectors. 2017 Mar 13;10(1):121.
3. Ordeix L, Martínez-Orellana P, dos S. Silva JE, Lima T, Martínez-Sogués L, Llull J, Montserrat-Sangrà S, Solano-Gallego L. High prevalence of papular dermatitis suggestive of *Leishmania infantum* infection in Ibizan hounds: A cross-sectional study from an endemic area. Submitted to Veterinary Dermatology.

XVIII Congreso de Especialidades Veterinarias

26-27 de Abril de 2019 - Palacio de Congresos - ZARAGOZA



4. Ordeix L, Montserrat-Sangrà S, Martínez-Orellana P, Solano-Gallego L. Toll-like receptors 2, 4, and 7, interferon-gamma, interleukin 10 and programmed death ligand 1 transcripts in skin from dogs with different clinical stages of leishmaniosis. Submitted to Parasites and Vectors.
5. Lima T, Martínez-Sogués L, Montserrat-Sangrà S, Solano-Gallego L, Ordeix L. *Leishmania* quantitative polymerase chain reaction on cutaneous stained cytologies and filter paper impressions from dogs. Submitted to Veterinary Dermatology.
6. Scorza BM, Carvalho EM, Wilson ME. Cutaneous manifestations of human and murine leishmaniasis. Int J Mol Sci. 2017;18(6).