

REVISÃO SOBRE A PATOGENIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA NA AMAZÔNIA, COM ÊNFASE À DOENÇA CAUSADA POR *Leishmania (V.) braziliensis* E *Leishmania (L.) amazonensis*

REVIEW OF THE PATHOGENESIS OF THE AMERICAN TEGUMENTARY LEISHMANIASIS IN AMAZONIAN, WITH EMPHASIS TO THE DISEASE DUE TO *Leishmania (V.) braziliensis* AND *Leishmania (L.) amazonensis*

Fernando T. SILVEIRA^{1,2/+}, Silvia R. MÜLLER³, Adelson A.A. de SOUZA¹, Ralph LAINSON¹, Claudia M.C. GOMES⁴, Marcia D. LAURENTI⁴, Carlos E.P. CORBETT⁴

RESUMO

A patogenia da leishmaniose tegumentar americana (LTA) na Amazônia foi revisada à luz dos mais recentes aspectos associados ao espectro clínico, histopatológico e imunopatológico da doença causada por Leishmania (V.) braziliensis e Leishmania (L.) amazonensis. Esta revisão mostrou a existência de uma dicotomia entre as duas espécies de Leishmania e a resposta imune celular; enquanto a L. (V.) braziliensis mostra forte tendência em dirigir a infecção, a partir da forma central do espectro clínico-imunológico, a leishmaniose cutânea localizada (LCL), para o pólo imunológico hiperreativo, representado pela leishmaniose cutâneo-mucosa (LCM), com exacerbação da hipersensibilidade e perfil da resposta CD4 tipo-Th1, a L. (L.) amazonensis mostra o oposto, dirige a infecção para o pólo imunológico hiporreativo, representado pela leishmaniose cutânea anérgica difusa (LCAD), com forte inibição da hipersensibilidade e perfil da resposta CD4 tipo-Th2. Entre a forma central LCL e as formas polares LCM e LCAD a infecção passa por uma fase intermediária, a leishmaniose cutânea disseminada borderline (LCDB), com inibição parcial da hipersensibilidade e perfil da resposta CD4 Th1+Th2. Estes são, provavelmente, os principais mecanismos imunológicos que modulam a patogenia da LTA causada por L. (V.) braziliensis e L. (L.) amazonensis.

DESCRITORES: Leishmaniose tegumentar americana; patogenia; *Leishmania (Viannia) braziliensis*; *Leishmania (Leishmania) amazonensis*; Amazônia; Brasil.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A patogenia da leishmaniose tegumentar americana (LTA) na Amazônia brasileira representa, sem dúvida, um grande desafio no sentido do

aprimoramento dessa protozoose, em razão da complexa interação entre as múltiplas espécies de *Leishmania* que atuam como agentes etiológicos da doença e a resposta imune do homem infectado. A título de esclarecimento, hoje são reconhecidas,

+Autor para correspondência: silveiraft@lim50.fm.usp.br

¹ Laboratório de leishmanioses, Instituto Evandro Chagas (SVS, MS), Belém, Pará, Brasil;

² Instituto de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil;

³ Serviço de Dermatologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasil;

⁴ Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

na referida região, sete espécies de *Leishmania* que podem produzir sintomatologia da LTA, sendo seis do subgênero *Viannia* e uma do subgênero *Leishmania*^{1,2}. Entretanto, considerando o rico espectro das manifestações de natureza clínica, histopatológica e imunopatológica que são encontradas na doença causada por *Leishmania* (*Viannia*) *braziliensis* e *L. (Leishmania)* *amazonensis*, parece não haver dúvida de que essas espécies são, realmente, as que apresentam o maior potencial patogênico para o homem; são responsáveis não só pela forma mais simples da doença, a leishmaniose cutânea localizada (LCL), mas também, por formas clínicas mais graves, de longa evolução, com lesões cutâneas e/ou mucosas bastante destrutivas e, de difícil manejo terapêutico. A título de exemplo, a *L. (V.) braziliensis* está fortemente associada à leishmaniose cutâneo-mucosa (LCM), e a *L. (L.) amazonensis* à leishmaniose cutânea anérgica difusa (LCAD); as duas formas clínicas de maior gravidade no espectro clínico-imunológico da LTA; a primeira, associada ao pólo imunológico hiperreativo, com forte hipersensibilidade celular e, a segunda, ao pólo imunológico hiporreativo, com fraca (ou ausente) hipersensibilidade celular. Além disso, as duas espécies podem, ainda, ser agentes causais da leishmaniose cutânea disseminada borderline (LCDB), uma forma intermediária, hiporreativa, entre as formas polares LCM e LCAD. As outras espécies que também atuam como agentes da LTA na região, tais como, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) shawi*, *L. (V.) lindenbergi* e *L. (V.) naiffi*, em ordem decrescente da infecção no homem, são agentes somente da leishmaniose cutânea localizada (LCL), de perfil imune celular bem equilibrado, o que lhe confere alto grau (~100%) de resolução com tratamento à base do antimonial pentavalente (Sb^v), o antimoniato de meglumina. Por essa razão, foi considerado de interesse revisar neste artigo a patogenia da LTA na Amazônia brasileira, com ênfase ao espectro das manifestações clínicas, histopatológicas e imunopatológicas da doença causada por *L. (V.) braziliensis* e *L. (L.) amazonensis*, já que ambas perpassam todas as formas clínicas do espectro da LTA. Antes, porém, de adentrar nesses aspectos propriamente, serão focalizados, primeiramente, de forma sucinta, alguns aspectos da patogenia que

precedem as manifestações clínicas, ou seja; primeiro, os eventos responsáveis pelo estabelecimento da infecção e, segundo, os que determinam a evolução da infecção no homem.

EVENTOS QUE PRECEDEM A LTA

A infecção humana, pelas espécies de *Leishmania* que causam a LTA, tem seu início logo após a inoculação das formas promastigotas do parasito na pele, o que acontece durante a hematofagia pelas espécies de flebotomíneos vetores. A partir desse momento, inicia-se um processo de escape do parasito frente às defesas do organismo, o qual, quando vencido pelo parasito, resultará na sua fagocitose pelas células do sistema fagocítico mononuclear (SFM), principalmente o macrófago. Em outras palavras, algumas das formas promastigotas metacíclicas infectantes, que conseguiram escapar da ação lítica do complemento e dos eosinófilos e neutrófilos, são fagocitadas por macrófagos, nos quais, transformam-se em formas amastigotas dentro dos vacúolos parasitóforos dessas células; nesse microambiente passam a multiplicar-se por divisão binária. Em seguida, a evolução da infecção dependerá do perfil imunogenético do homem, fortemente associado à resposta imune celular, e da virulência da espécie de *Leishmania* infectante. Nesse sentido, a patogenia da doença será definida em consequência do tipo de interação entre a espécie de *Leishmania* e o perfil imunogenético do hospedeiro (*Leishmania*/macrófago), da qual resultarão as diferentes formas clínicas da LTA³.

1. Eventos determinantes da infecção: Interação *Leishmania*-macrófago

Conforme mencionado, antes do estabelecimento da infecção pela *Leishmania* no macrófago, ocorre uma série de eventos que irão preceder a entrada da forma promastigota metacíclica infectante na célula hospedeira, os quais terão grande participação no sucesso ou não da infecção.

a) Ação do sistema do complemento

Após a inoculação das formas promastigotas na pele, a maioria é destruída pela

ação lítica do complemento^{4,5}. Entretanto, algumas das formas promastigotas inoculadas, promastigotas metacíclicas^{6,7}, são resistentes à ação lítica do complemento^{8,9}; apresentam na membrana plasmática moléculas de glicoconjugados (lipofosfoglicanos) e glicoproteínas, as quais, não só favorecem a fixação de componentes do complemento, C3b e iC3b¹⁰, como também, representam uma barreira de proteção contra a lise pelo complemento¹¹.

b) Adesão do parasito à membrana do macrófago

Vencido o primeiro obstáculo, o próximo passo da forma promastigota metacíclica é sua adesão ao macrófago. Esta é uma etapa crítica para a infecção, sendo mediada por receptores da membrana do macrófago que se ligam às moléculas da membrana das formas promastigotas metacíclicas, chamadas ligantes do parasito^{12,13,14}. Vários receptores presentes na membrana do macrófago já foram identificados; receptor para molécula de manose-fucose em *L. (L.) donovani*^{15,16,17} e para manose-6-fosfato em *L. (L.) amazonensis*¹⁸. Receptores para lectina, glicoconjugados e lipofosfoglicanos (LPG), estão envolvidos na adesão de *L. (L.) major* e de *L. (L.) donovani*^{19,20}. Receptor para a principal glicoproteína de superfície, a gp63, foi identificado em *L. (L.) mexicana*^{21,22}.

Além disso, foi demonstrado que promastigotas metacíclicas de *L. (L.) major* e *L. (L.) donovani* são capazes de ativar o complemento pela via alternada e fixar o componente C3 na sua superfície²³, facilitando a adesão e posterior fagocitose através dos receptores CR3 e CR1^{24,25}; essa ligação promove, também, aumento da sobrevivência do parasito no macrófago, pela inibição da produção do óxido nítrico^{26,27}.

c) Fagocitose e sobrevivência do parasito no macrófago

Depois da adesão, a fagocitose é um processo rápido, acompanhado pela ativação da respiração do macrófago, resultando na produção de peróxido e superóxido de hidrogênio, os quais são altamente tóxicos para o parasito²⁸. Desse modo, após a fagocitose o parasito transforma-se em amastigota dentro do vacúolo parasitóforo; este

funde-se com grânulos lisossomais para formar os fagolisossomos, onde as formas amastigotas deverão se multiplicar. Entretanto, nesse microambiente o parasito vai enfrentar vários mecanismos microbicidas, tais como, produtos do metabolismo do oxigênio, baixo pH e proteínas catiônicas. Em resposta, o parasito lança mão dos receptores CR3 e CR1, a fim de inibir a ativação do sistema de oxigênio do macrófago^{29,30,31,32}. Desse modo, considerando que a forma amastigota é capaz de superar os mecanismos microbicidas do macrófago, a sua sobrevivência dependerá então da capacidade de resistir, também, aos mecanismos da resposta imune celular.

2) Eventos determinantes da evolução da infecção: Interação *Leishmania*/célula de Langerhans/células T CD4/CD8

Além dos macrófagos da derme, outras células com capacidade fagocítica na pele possuem receptores para o componente C3 do complemento, como a célula de Langerhans (CL), que também pode ser infectada por *Leishmania*³³. Além disso, a CL tem função crítica na LTA, já que é considerada a principal apresentadora de antígenos parasitários para os linfócitos T em repouso nos linfonodos regionais^{34,35,36}. A CL origina-se na medula óssea e forma verdadeira rede nas camadas basal e supra-basal da epiderme, de onde migra para a derme a fim de capturar e fagocitar o parasito para, em seguida, transportar os antígenos da pele até os linfonodos regionais via linfáticos aferentes³⁷. Após deixar a pele, é reposta a partir de precursores circulantes ou por divisão intra-epitelial. A sua superfície expressa várias moléculas com propriedades funcionais; MHC II, receptores Fc e C3b, CD1, ICAM-1, ICAM-3, LFA-3, CD4, receptores de IL-2 e atividade de ATPase de membrana^{38,39}. Contem no seu citoplasma organelas denominadas grânulos de Birbeck, provavelmente relacionadas ao processo de endocitose. Sua capacidade de apresentar antígenos da pele foi confirmada em cultura celular; processamento, migração, maturação e estimulação das células T⁴⁰. Desse modo, a CL desempenha um papel crucial na patogênese da LTA, já que representa o veículo que promoverá o primeiro contato do antígeno com a resposta imune,

resultando na estimulação diferencial das subpopulações dos linfócitos T CD4, Th1 e Th2, cujas citocinas irão regular positivamente (IL-2, INF- γ e TNF- α) ou negativamente (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13) a atividade do macrófago na eliminação do parasito. A ativação do macrófago, através da resposta imune CD4 Th1, resulta na produção do óxido nítrico (“NO”), que juntamente com o stress oxidativo representa importante mecanismo de eliminação do parasito^{41,42,43,44}.

Recentemente, porém, estudos realizados sobre o papel da CL na imunopatogênese da leishmaniose cutânea por *L. (L.) major* em camundongo isogênico BALB/c tem evidenciado que, diferente do pressuposto sobre a importância da CL na iniciação da resposta imune por célula T^{34,35}, são as células dendríticas da derme as verdadeiras responsáveis pela estimulação antígeno-específica dessas células⁴⁵. Além disso, foi observado, também, que a hipersensibilidade do tipo tardia (delayed type hypersensitivity) mostrava-se visivelmente exacerbada em camundongo geneticamente deficiente (knock-out) para CL⁴⁶, sugerindo que, quanto menor a presença da CL na infecção por *Leishmania*, mais forte seria a resposta de hipersensibilidade. Por último, foi evidenciado que a CL mostrou-se capaz de processar e apresentar antígeno parasitário através dos receptores classe II do MHC para células CD4, que diferenciaram depois em células T reguladoras (“Treg cells”), sugerindo que a CL poderia inibir os eventos inflamatórios na infecção pela *L. (L.) major*⁴⁷. Em conclusão, esses estudos sugerem que a CL representaria, de fato, um mecanismo de evasão do parasito da resposta imune por célula T, induzindo um estado de supressão imunológica. Esta condição foi recentemente examinada no espectro clínico-imunológico da LTA, comparando-se a densidade da CL nas diferentes formas clínicas por *L. (V.) braziliensis* e *L. (L.) amazonensis*, sendo observado progressivo aumento na densidade da CL no sentido da forma LCL imune reativa (DTH⁺) por *L. (V.) braziliensis* até as formas LCL, LCDB e LCAD imunes não reativas (DTH⁻) por *L. (L.) amazonensis*. Esse achado, combinado com o perfil das células CD4 e CD8 no mesmo espectro, no qual essas células mostraram progressivo declínio no mesmo sentido, ou seja, da forma LCL imune reativa (DTH⁺) por *L. (V.)*

braziliensis em direção às formas LCL, LCDB e LCAD imunes não reativas (DTH⁻) por *L. (L.) amazonensis*³, indica a existência de forte correlação negativa, espécie-específica, entre a densidade da CL e das células CD4 e CD8 no espectro clínico da LTA. Em outras palavras, enquanto a densidade da CL aumenta ao longo do espectro clínico-imunológico da infecção por *L. (L.) amazonensis*, no sentido das formas imune-suprimidas LCDB e LCAD, a densidade das células CD4 e CD8 diminui no mesmo sentido, sugerindo que a CL pode estar modulando uma estimulação antígeno-específica CD4 tipo-Th2, o que explicaria a tendência da infecção por *L. (L.) amazonensis* cursar com supressão da resposta imune e, conseqüentemente, desenvolver as formas imune-suprimidas LCDB e LCAD⁴⁸.

EVENTOS INERENTES À LTA

Conforme referido antes, a patogenia da LTA é fortemente influenciada pelo perfil imunogenético do homem, ao qual, encontra-se igualmente associada a resposta imune mediada por célula T^{49,50,51} e, ainda, pelo perfil de virulência da espécie de *Leishmania* infectante. Como resultado da interação entre as diferentes espécies de *Leishmania* e os mecanismos da resposta imune do homem ocorre um espectro de manifestações clínicas, histopatológicas e imunopatológicas, as quais serão comentadas adiante.

Espectro clínico

Com base nessas premissas, a infecção pode manter-se assintomática em indivíduos naturalmente resistentes, com resposta imune inata capaz de controlar a progressão da infecção ou, como acontece em indivíduos com susceptibilidade imunológica, resultar em um espectro de manifestações clínicas na pele e/ou mucosas naso-buco-faríngea, traduzidas pelas formas clínicas já conhecidas; LCL, LCDB, LCM ou LM e, LCAD.

Entretanto, essa classificação não é exclusivamente clínica, já que faz parte também de um contexto imunológico da infecção, entre as espécies de *Leishmania* e a resposta imune celular. Nesse sentido, no centro do espectro identifica-se a forma LCL, representada, na grande maioria dos casos (e” 95%), por lesões cutâneas ulceradas, tendo como agente principal a *L. (V.) braziliensis* (Tabela). Contudo, devem ser lembradas as outras

espécies do subgênero *Viannia* que podem causar a forma LCL, tais como, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) lainsoni*, *L. (V.) shawi*, *L. (V.) lindenbergi* e *L. (V.) naifi*, além da *L. (L.) amazonensis*, único representante do subgênero *Leishmania*.

Saindo do centro do espectro, as infecções não controladas pela resposta imune celular podem evoluir para um dos pólos imunológicos do espectro: i) para o pólo de hiperreatividade, caracterizado por forte hipersensibilidade e representado pelas formas LCM ou LM, nas quais, a necrose do tecido mucoso é a principal manifestação do estado de hipersensibilidade dessas formas; ou ii) para o pólo de hiporreatividade, caracterizado por inibição parcial ou total da hipersensibilidade e representado pela forma LCAD, na qual, a grande disseminação das lesões nodulares na pele demonstra a fragilidade da resposta imune celular em controlar a infecção. Essa dicotomia da resposta imune, de caráter subgênero-específica, tem papel fundamental na patogenia da LTA; somente infecções por espécies do subgênero *Viannia*, como a *L. (V.) braziliensis*, evoluem para o pólo imunológico de hiperreatividade, enquanto somente infecções por espécies do subgênero *Leishmania*, como a *L. (L.) amazonensis*, evoluem para o pólo imunológico de hiporreatividade. Desse modo, fica mais fácil entender o caráter imunogênico dos principais agentes da LTA na Amazônia; enquanto a *L. (V.) braziliensis* mostra forte tendência de dirigir a infecção para o pólo da hipersensibilidade, marcado por forte resposta CD4 tipo-Th1, a *L. (L.) amazonensis* mostra o posto, dirigindo a infecção para o pólo de fraca hipersensibilidade, associado à resposta CD4 tipo-Th2⁴⁸.

Entre as formas polares LCM ou LM (DTH⁺⁺⁺) e LCAD (DTH⁻) e a forma central LCL (DTH⁺), a infecção pode passar, ainda, por uma fase intermediária de disseminação, a LCDB, durante a qual a resposta imune celular apresenta-se parcialmente inibida (DTH[±])³. Com respeito aos seus agentes, mais uma vez parecem importantes algumas diferenças entre as duas espécies; nos casos por *L. (V.) braziliensis*, a disseminação é relativamente rápida, dois a três meses, gerando o aparecimento de dezenas ou até centenas de lesões cutâneas pápulo-ulcerosas (ectmatóides), enquanto nos casos por *L. (L.) amazonensis*, a disseminação

é lenta, resultando em número limitado (cerca de dez) de lesões cutâneas eritemato-infiltradas. O termo borderline foi usado para caracterizar a supressão parcial da resposta imune celular, observada, principalmente, nos casos de LCDB por *L. (L.) amazonensis*; a reação intradérmica de Montenegro (=DTH) e a proliferação de linfócitos são sempre negativas. Não obstante, existem evidências mostrando que a resposta imune celular não está completamente ausente, como nos casos da forma LCAD; tem sido observada pronta recuperação após terapia com antimoniato de meglumina, o dobro do que é utilizado para a forma LCL^{52,53,54,55}.

Espectro histopatológico

A reação histopatológica na LTA tem sido alvo de inúmeros trabalhos buscando um entendimento das lesões teciduais encontradas na doença. Como resultado, existe um consenso que considera a LTA doença de natureza inflamatória crônica, histiolinfoplasmocitária, acompanhada ou não de necrose dos tecidos e reação granulomatosa^{56,57,58,59,60,61,62,63,64}.

Contudo, existem evidências demonstrando que em determinadas formas clínicas e dependendo do agente envolvido, o infiltrado celular pode apresentar variações, sugerindo que a resposta histopatológica está sujeita, também, à influência do agente específico (Tabela). A título de exemplo, deve-se destacar um estudo com mais de 30 casos da forma LCL por *L. (L.) amazonensis* na Amazônia, no qual o principal achado foi a presença de grande quantidade de macrófagos vacuolizados, ricamente parasitados, junto ao infiltrado celular linfoplasmocitário. Além disso, fazia parte do quadro áreas incipientes de necrose cercadas por células epitelióides⁶⁰. Por outro lado, nos casos da forma LCL por *L. (V.) braziliensis* o infiltrado dérmico apresenta-se diferente; nestes casos o que predomina é a reação linfoplasmocitária, enquanto macrófagos com parasitos são raros. Além dessa reação, são observadas, ainda, extensas áreas de necrose associadas ou não à granulomas epitelióides, relacionados aos fenômenos de hipersensibilidade celular fortemente induzidos pela *L. (V.) braziliensis*^{58,59}. É interessante citar, também, um estudo experimental no primata *Cebus apella* (Primates: Cebidae), comparando as lesões

produzidas por *L. (V.) braziliensis* e *L. (L.) amazonensis*; até o segundo mês da infecção, o quadro foi parecido nos dois grupos de animais, mostrando infiltrado histiolinfoplasmocitário em ambos, porém, no grupo inoculado com *L. (V.) braziliensis* era notório reduzido número de macrófagos parasitados. Ao contrário, no grupo inoculado com *L. (L.) amazonensis* havia predomínio dos macrófagos vacuolizados, ricamente parasitados, sobre a reação linfoplasmocitária. Com a evolução do processo, até nove meses no grupo inoculado com *L. (V.) braziliensis*, houve a formação de extensas áreas de necrose no infiltrado, circundadas por granulomas epitelióides que, mais tarde, eram invadidas por tecido fibroso até a cicatrização final. No grupo inoculado com *L. (L.) amazonensis*, a evolução foi mais rápida, apenas quatro meses, mostrando reduzidas áreas de necrose no infiltrado e raros grupos de células epitelióides; a cura ocorreu também por cicatrização das lesões⁶⁴. Nos casos da forma LCDB por *L. (V.) braziliensis*, predomina a reação exudativa, linfoplasmocitária, com poucos macrófagos parasitados, além de áreas de necrose associadas ou não ao granuloma epitelióide. Nos casos da forma LCDB por *L. (L.) amazonensis*, o predomínio é dos macrófagos vacuolizados, ricamente parasitados, com raros grupos de células epitelióides⁵⁴. Nas formas LCM ou LM (hiperreativas), o quadro é caracterizado por infiltrado linfoplasmocitário denso e difuso, entremeado por áreas de necrose e reação granulomatosa epitelióide; em casos de longa evolução (mais de 5 anos) esta reação granulomatosa pode ser tuberculóide^{58,59}, refletindo forte estado de hipersensibilidade celular desta forma. Na forma LCAD (hiporreativa), o quadro é caracterizado por infiltrado macrofágico vacuolizado, ricamente parasitado e com escassa reação linfoplasmocitária. Como não há hipersensibilidade, o macrófago está inativo, não há necrose e nem reação granulomatosa; existe apenas intensa reação macrofágica, conhecida como nódulo macrofágico ou histiocitoma, ricamente parasitado⁶⁴. Em casos de LCAD muito avançados, com lesões ósseas de extremidade, foi descrito, recentemente, um tipo de osteomielite causada por *L. (L.) amazonensis*^{65,66}.

Espectro imunopatológico

A resposta imune na LTA tem sido abordada, principalmente, com base no perfil dos linfócitos CD4 e CD8 e de algumas citocinas produzidas por essas células nas lesões dos pacientes, com especial interesse no IFN- γ e IL-4 (Tabela), face ao papel que parecem desempenhar na resposta imune adquirida, resistente (Th1) ou susceptível (Th2), respectivamente, contra a infecção^{67,68}. Desse modo, tendo a forma LCL representando a maioria dos casos de LTA (e^{95%}), acredita-se que apresente perfil predominante da resposta Th1, resultando na produção de níveis significativos de IFN- γ nas lesões, com ativação do macrófago e eliminação do parasito^{69,70}. Entretanto, tem sido demonstrado que a modulação da resposta imune celular pode ser influenciada pela espécie de *Leishmania* infectante; pacientes com LCL por *L. (V.) braziliensis* apresentaram reatividade para o teste intradérmico de Montenegro e de proliferação de linfócitos maior ($p < 0.05$) do que pacientes com LCL por *L. (L.) amazonensis*^{71,72}; a maioria dos casos (>50%) de LCL por *L. (L.) amazonensis* não apresenta reatividade para esses testes, sugerindo que esta espécie apresenta mecanismos mais eficientes de escape da resposta imune celular do que a *L. (V.) braziliensis*. Além disso, foi demonstrado, ainda, através da análise semi-quantitativa por RT-PCR aumento significativo da expressão do RNA mensageiro para IFN- γ em lesão de pacientes com LCL por *L. (V.) braziliensis*, enquanto nenhuma expressão foi detectada do RNA mensageiro para IL-4. Por outro lado, nos pacientes com LCL por *L. (L.) amazonensis* foi demonstrado aumento significativo da expressão do RNA mensageiro para IL-4, embora não houvesse diminuição da expressão de RNA mensageiro para IFN- γ , sugerindo que a IL-4 na forma LCL por *L. (L.) amazonensis* poderia estar competindo com IFN- γ e contribuindo para inibir a resposta de hipersensibilidade³.

Nas formas LCM ou LM, associadas à forte resposta de hipersensibilidade e proliferação de linfócitos^{71,72}, o perfil de linfócitos CD4 e CD8 no infiltrado das lesões tem mostrado predomínio de CD4^{73,74,75,76}, o que também foi encontrado nessas formas da LTA na Amazônia, reiterando a importância do linfócito CD4 na patogênese da

LCM/LM³. Desse modo, parece significativo que na forma LCM/LM tenha sido identificado um perfil de células CD4 maior que nas outras formas da LTA (LCL, LCDB e LCAD), sugerindo a possibilidade de níveis significativos de IFN- γ e TNF- α nessas formas, já que estas citocinas estão fortemente associadas à resposta de hipersensibilidade. Entretanto, um perfil misto de resposta Th1/Th2 foi diagnosticado em casos de LCM/LM na Venezuela⁶⁹ e no sudeste do Brasil⁷⁰, contrastando com os resultados na Amazônia, onde foi evidenciada resposta imune claramente Th1; altos níveis de RNA mensageiro para IFN- γ em lesões mucosas, em contraste com resultados negativos de RNA mensageiro para interleucina (IL)-4 nas mesmas amostras³. Assim, parece possível que a exacerbação da resposta imune celular na LCM/LM possa representar o resultado de um prolongado estímulo imunogênico pela *L. (V.) braziliensis*, uma vez que o início dos sintomas aparece cerca de cinco anos depois da lesão cutânea primária, propiciando um longo tempo de sensibilização⁷⁷; esse estímulo prolongado culminaria com a produção de altos níveis de IFN- γ e TNF- α , consideradas importantes na gênese da lesão mucosa⁷⁸. Contudo, foi evidenciado, recente, que um fator genético do hospedeiro, o polimorfismo do promotor IL-6-174 G/C, poderia também contribuir na patogênese da LCM/LM⁷⁹.

Na forma LCAD, a reação de hipersensibilidade celular e o teste de proliferação de linfócitos são sempre negativos, indicando um forte bloqueio da resposta imune celular, impossibilitando aos pacientes o controle da infecção^{80,81}. Corroborando com estes aspectos, foi demonstrada, na Amazônia, a menor concentração de linfócitos CD4 e CD8 no infiltrado celular das lesões de pacientes com LCAD. Este encontro, junto com a constatação da menor expressão de RNA mensageiro para IFN- γ e da maior expressão de RNA mensageiro para IL-4 nas lesões dos pacientes³, veio confirmar que a resposta imune celular é claramente Th2, o que explica as freqüentes recaídas nesses pacientes após tratamento com diferentes quimioterápicos⁸².

Com respeito à forma LCDB, é importante salientar que durante a disseminação da infecção, uma fase crítica da doença, tanto a reação de hipersensibilidade como a proliferação de linfócitos

são negativos, refletindo a existência de uma inibição dos mecanismos de imunidade celular nos pacientes. Além disso, tem sido observado que essa inibição parcial da resposta imune, sugerindo uma resposta CD4 mista (Th1+Th2), é mais pronunciada nos casos por *L. (L.) amazonensis* do que por *L. (V.) braziliensis*, embora a disseminação da infecção seja mais lenta nos casos por *L. (L.) amazonensis*, o que exige esquema de tratamento com antimonial pentavalente o dobro da dose total usada para *L. (V.) braziliensis*⁵⁴.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nesses comentários, parece indiscutível a importância da espécie de *Leishmania* na patogenia da LTA na Amazônia, onde a doença pode significar o resultado de uma complexa interação da resposta imune do homem com sete espécies bem definidas do parasito, com potenciais patogênicos bastante distintos, como é o caso das duas espécies de maior importância médica, *L. (V.) braziliensis* e *L. (L.) amazonensis*. Neste sentido, foi demonstrado que ambas podem induzir amplo espectro de manifestações clínicas, histopatológicas e imunopatológicas das mais complexas, as quais, à medida que são melhor traduzidas, podem ter grande contribuição no sentido de promover novas perspectivas no manejo terapêutico da doença. Desse modo, apesar de não ser prioridade abordar o tratamento da doença nesta revisão, parece claro que um tratamento bem orientado da forma LCL, seguro da espécie de *Leishmania* envolvida, principalmente quando *L. (V.) braziliensis* ou *L. (L.) amazonensis*, poderá ser de extrema importância no sentido de prevenir complicações futuras da infecção, já que ambas são capazes de escapar dos mecanismos da resposta imune celular e desviar a infecção para os pólos imunológicos do espectro da doença; a *L. (V.) braziliensis* pode conduzir a infecção para o pólo imunológico hiperreativo, representado pela forma LCM ou LM, com forte exacerbação da hipersensibilidade, enquanto a *L. (L.) amazonensis* pode conduzir a infecção para o pólo imunológico hiporreativo, representado pela forma LCAD, com inibição parcial ou total da hipersensibilidade; conforme demonstrado, estes desvios da resposta imune celular, com exacerbação ou supressão dos

seus mecanismos de defesa (a hipersensibilidade, por exemplo), podem apresentar efeitos deletérios para o indivíduo com infecção por essas espécies de *Leishmania*. A este respeito, é importante mencionar que a constatação desse fundamento imunológico na patogenia da LTA foi possível pelo simples fato de que jamais foi observado, entre mais de mil pacientes com a forma LCL por *L. (V.) braziliensis* ou *L. (L.) amazonensis* e que receberam tratamento específico (antimoniato de meglumina) no serviço de leishmanioses do Instituto

Evandro Chagas, em Belém, estado do Pará, Brasil, algum caso que tenha evoluído mais tarde, pós-tratamento, para uma das formas graves, LCM/LM ou LCAD, da LTA (Silveira, observação pessoal). Dessa forma, essa constatação não só representa forte evidência sobre o papel dos fundamentos imunológicos aqui considerados, como também, vem reforçar a importância do tratamento precoce da forma LCL na redução da prevalência das formas graves da LTA, assim como, sua morbidade e custos com tratamento.

SUMMARY

REVISITING THE PATHOGENESIS OF THE AMERICAN TEGUMENTARY LEISHMANIASIS IN AMAZONIAN, WITH EMPHASIS TO THE DISEASE DUE TO *Leishmania (V.) braziliensis* AND *Leishmania (L.) amazonensis*

Fernando T. **SILVEIRA**, Silvia R. **MÜLLER**, Adelson A.A. **de SOUZA**, Ralph **LAINSON**, Claudia M.C. **GOMES**, Marcia D. **LAURENTI** and Carlos E.P. **CORBETT**

The pathogenesis of American tegumentary leishmaniasis (ATL) was reviewed in the light of more recent features of clinical, histopathological and immunopathological spectrum of disease caused by Leishmania (V.) braziliensis and Leishmania (L.) amazonensis. This review has shown a dichotomy in the interaction between these two species of Leishmania with the human cellular immune response; while L. (V.) braziliensis shows a clear tendency to direct infection, from the localized cutaneous leishmaniasis (LCL) in the center of the clinical-immunological spectrum of disease, to the hyperactive immunologic pole represented by mucocutaneous leishmaniasis (MCL), which shows exacerbated hypersensitivity reaction and CD4 Th1-type immune response, L. (L.) amazonensis shows the opposite, directing infection to the hypoactive immunologic pole consisted by anergic diffuse cutaneous leishmaniasis (ADCL), associated with a marked inhibition of hypersensitivity reaction and CD4 Th2-type immune response. Between the central LCL and the two polar MCL and ADCL forms the infection may present an intermediary phase, borderline disseminated cutaneous leishmaniasis (BDCL), which shows partial inhibition of hypersensitivity reaction and a mixed CD4 Th1 plus Th2 immune response. These are probably the main immunological mechanisms regarding the immune response dichotomy that modulates the pathogenesis of ATL caused by these Leishmania parasites.

KEY WORDS: American tegumentary leishmaniasis; pathogenesis; *Leishmania (Viannia) braziliensis*; *Leishmania (Leishmania) amazonensis*; Amazon region; Brasil.

APOIO FINANCEIRO: Este trabalho recebeu apoio financeiro do Instituto Evandro Chagas (Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brasil); Instituto de Medicina Tropical (Universidade Federal do Pará, Brasil); Wellcome Trust (London, UK); Laboratório de Investigação Médica (LIM)-50 (Hospital de Clínicas (HC)-Faculdade de Medicina (FM)-Universidade de São Paulo (USP), Brasil) e Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP: 06/56319-1, Brasil).

REFERÊNCIAS

1. LAINSON R, SHAW JJ. Leishmaniasis in the New World. In *L Collier, A Balows, M Sussman (eds), Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections, 10th ed., Vol 5, Parasitology, Arnold, London 2005; 313-349.*

2. SILVEIRA FT, ISHIKAWA EAI, de SOUZA AAA, LAINSON R. An outbreak of cutaneous leishmaniasis among soldiers in Belém, Pará State, Brazil caused by *Leishmania (Viannia) lindenbergi* n. sp., a new leishmanial parasite of man in the Amazon region. *Parasite* 2002; 9: 43-50.
3. SILVEIRA FT, LAINSON R, CORBETT CEP. Clinical and immunopathological spectrum of American cutaneous leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 99: 239-251.
4. MOSSER DM, EDELSON PJ. Activation of the alternative complement pathway by *Leishmania* promastigotes: parasite lysis and attachment to macrophages. *J Immunol* 1984; 132: 1501-1505.
5. MOSSER DM, BURK SK, COUTAVAS EE, WEDGEWOOD, JF, EDELSON PJ. *Leishmania* species: mechanisms of complement activation by five strains of promastigotes. *Exp Parasitol* 1986; 62: 394-404.
6. SACKS DL, PERKINS PV. Identification of an infective stage of *Leishmania* promastigotes. *Science* 1984; 223: 1417.
7. SACKS DL, PERKINS PV. Development of infective stage *Leishmania* promastigotes within phlebotomine sandflies. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34: 456.
8. SACKS DL, da SILVA RP. The generation of infective stage *Leishmania major* promastigotes is associated with the cell-surface expression and release of a developmentally regulated glycolipid. *J Immunol* 1987; 139: 3099.
9. PIMENTA PF, da SILVA R, SACKS DL, da SILVA P. Cell surface nano nanatomy of *Leishmania major* as revealed by fractureflip. A surface meshwork of 44 nm fusiform filaments identifies infective developmental stage promastigotes. *Eur J Cell Biology* 1989; 48: 180-190.
10. PUENTES SM, SACKS DL, JOINER KA. Complement binding by two developmental stages of *Leishmania major* promastigotes varying in expression of a surface lipophosphoglycan. *J Exp Medical* 1988; 167: 887-902.
11. SACKS DL, BROCLIN NT, TURCO SJ. Developmental modification of the lipophosphoglycan from *Leishmania major* promastigotes during metacyclogenesis. *Mol Biochem Parasitol* 1990; 42: 225-234.
12. CHANG KP. *Leishmania donovani* macrophage binding mediated by surface glycoproteins/antigens. *Mol Biochem Parasitol* 1981; 4: 67-76.
13. KLEMPNER MS, CEDRN M, WYLER DJ. Attachment of plasma membrane vesicles of human macrophages to *Leishmania tropica* promastigotes. *J Infec Dis* 1983; 148: 377-384.
14. CHANNON JY, ROBERTS MB, BLACKWELL JM. A study of the differential respiratory burst activity elicited by promastigotes and amastigotes of *Leishmania donovani* in murine resident peritoneal macrophages. *Immunology* 1984; 53: 345-355.
15. BLACKWELL JM, EZEKWITZ AB, ROBERTS MB, CHANNON JY, SIM RB, GORDON S. Macrophage complement and lectin-like receptors bind *Leishmania* in the absence of serum. *J Exp Med* 1985; 162: 224-231.
16. WILSON ME, PEARSON RD. Evidence that *Leishmania donovani* utilizes a mannose receptor on human mononuclear phagocytes to establish intracellular parasitism. *J Immunol* 1986; 136: 4681.
17. WILSON ME, PEARSON RD. Roles of CR3 and mannose receptors in the attachment and ingestion of *Leishmania donovani* by human mononuclear phagocytes. *Inf Immunol* 1988; 56: 363-369.
18. SARAIVA EMB, ANDRADE AFB, de SOUZA W. Involvement of the macrophage mannose-6-phosphate receptor in the recognition of *Leishmania mexicana amazonensis*. *Parasitol Research* 1987; 73: 411-416.
19. HANDMAN E, GODING JW. The *Leishmania* receptor for macrophage is a lipid containing glycoconjugate. *Eur Mol Biol Org J* 1985; 4: 329-336.
20. PALATNIK CB, BOROJEVIC R, PREVIATO JO, MENDONÇA-PREVIATO L. Inhibition of *Leishmania donovani* promastigote internalization into murine macrophages by chemically defined parasite glycoconjugate ligands. *Inf and Immunity* 1989; 57: 754-763.
21. RUSSEL DG, WILHELM H. The involvement of the major surface glycoprotein (gp63) of *Leishmania* promastigotes in attachment to macrophages. *J Immunol* 1986; 136: 2613-2620.
22. CHANG CS, CHANG KP. Monoclonal antibody affinity purification of a *Leishmania* membrane glycoprotein and its inhibition of *Leishmania*-macrophage binding. *Proc Nat Acad Sci USA* 1986; 83: 100-104.
23. FRANKE ED, MAC-GREVY PB, KATZ SP, SACKS DL. Growth cycle dependent generation of complement resistant *Leishmania* promastigotes. *J Immunol* 1985; 134: 2713-2718.
24. MOSSER DM, EDELSON PJ. The mouse macrophage receptor for C3bi (CR3) is a major mechanism in the phagocytosis of *Leishmania* promastigotes. *J Immunol* 1985; 135: 2786-2789.
25. da SILVA RP, HALL BF, JOINER KA, SACKS DL. CR1, the C3b receptor, mediates binding of infective *Leishmania major* metacyclic promastigotes to human macrophages. *J Immunol* 1989; 43: 617-622.
26. MOSSER DM, EDELSON PJ. The third component of complement (C3) is responsible for the intracellular survival of *Leishmania major*. *Nature* 1987; 327: 329-331.

27. WRIGHT SD, SILVERSTEIN SC. Receptors for C3b and C3bi promote phagocytosis but not release of toxic oxygen from human phagocytes. *J Exp Med* 1983; 159: 2016-2022.
28. MURRAY HW. Susceptibility of *Leishmania* to oxygen intermediates and killing by normal macrophages. *J Exp Med* 1981; 153: 1302-1315.
29. MURRAY HW. Cell-mediated immune response in experimental visceral leishmaniasis. II. Oxygen-dependent killing of intracellular *Leishmania donovani* amastigotes. *J Immunol* 1982; 129: 351-357.
30. PEARSON RD, HARCUS JL, SUMES PH, ROMITO R, DONOVITZ GR. Failure of the phagocytic oxidative response to protect human monocyte-derived macrophage from infection by *Leishmania donovani*. *Journal of Immunology* 1982; 129: 282-287.
31. TURCO SJ. The lipophosphoglycan of *Leishmania*. *Parasitol Today* 1988; 4: 255-257.
32. REALEY AT, KUNHS DB, BASFORD RE, GLEW RH, KAPLAN SS. Leishmanial phosphatase blocks neutrophil O₂ production. *J Biol Chem* 1984; 259: 173-175.
33. BLANK C, FUCHS H, RAPPERSBERGER K, RÖLLINGHOFF M, MOLL H. Parasitism of epidermal Langerhans Cells in experimental cutaneous leishmaniasis with *Leishmania major*. *J Inf Dis* 1993; 167: 418-425.
34. MOLL H. Epidermal Langerhans cells are critical for immunoregulation of cutaneous leishmaniasis. *Immunol Today* 1993; 23: 1595-1601.
35. MOLL H, FLOHÉ S, RÖLLINGHOFF M. Dendritic cells in *Leishmania major*-immune mice harbor persistent parasites and mediate an antigen-specific T-cell immune response. *Eur J Immunol* 1995; 25: 693-699.
36. AXELROD O, KLAUS S, FRANKENBURG S. Antigen presentation by epidermal Langerhans cells in experimental cutaneous leishmaniasis. *Parasite Immunol* 1994; 16: 593-597.
37. KAPSENBERG ML, TEUNISSEN MBM, BOS JD. Langerhans cells : a unique subpopulation of antigen-presenting dendritic cells. In: *Skin Immune System (SIS)*. J.D. Bos (Ed.) Boca Ratón, CRC Press 1990, 109-124.
38. BOS JD, KAPSENBERG ML. The skin immune system. Its cellular constituents and their interactions. *Immunol Today* 1986; 7: 235-240.
39. TEUNISSEN MBM, WORMEESTER J, KRIEG SR, PETERS PJ, VOGELS IMC, KAPSENBERG ML, BOS J.D. Human epidermal Langerhans cells under profound morphologic and phenotypical changes during *in vitro* culture. *J Invest Dermatol* 1990, 94, 166-173.
40. SCHMIT D. La présentation antigenique au niveau de la peau. *Ann Dermatol Vener* 1990; 117: 405-413.
41. LIEW FY, MILLOT S, PARKINSON C, PALMER RMJ, MONCADA S. Macrophage killing of *Leishmania* parasite "in vivo" is mediated by nitric oxide from L-arginine. *J Immunol* 1990; 144: 4794-4797.
42. LIEW FY, LI Y, MOSS D, PARKINSON C, ROGERS MV, MONCADA S. Resistance to *Leishmania major* infection correlates with the induction of nitric oxide synthase in murine macrophages. *Eur J Immunol* 1991; 21: 3009-3014.
43. MAUEL J, RANSIJN A, BUCHMULLER-ROULER Y. Killing of *Leishmania* parasites in activated murine macrophages is based on an L-arginine-dependent process that produces nitrogen derivatives. *J Leuk Biol* 1991; 49: 73-82.
44. STENGER S, THURING H, RÖLLINGHOFF M, BOGDAN C. Tissue expression of inducible nitric oxide synthase is closely associated with resistance to *Leishmania major*. *J Exp Med* 1994; 180: 783-789.
45. RITTER U, MEISSNER A, SCHEIDIG C, KÖRNER H. CD8á- and Langerin-negative dendritic cells, but not Langerhans cells, act as principal antigen-presenting cells in leishmaniasis. *Eur J Immunol* 2004; 34: 1542-1550.
46. KAPLAN DH, JENISON MC, SAELAND S, SHOLOMCHIK WD, SHOLOMCHIK MJ. Epidermal Langerhans cell-deficient mice develop enhanced contact hypersensitivity. *Immunity* 2005; 23: 611-620.
47. RITTER U, OSTERLOH A. A new view on cutaneous dendritic cell subsets in experimental leishmaniasis. *Med Microbiol and Immunol* 2007, 196, 51-59.
48. SILVEIRA FT, LAINSON R, GOMES CMC, LAURENTI MD, CORBETT CEP. Reviewing the role of dendritic Langerhans cell in the immunopathogenesis of American cutaneous leishmaniasis. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 2008, (no prelo).
49. BLACKWELL JM. A murine model of genetically controlled host responses to *Leishmania*. In: *Ecology and genetics of host parasite interactions* (eds. Rollinson, D., Anderson, R.M.). New York: Academic Press 1985; 147-57.
50. CARVALHO EM, JOHNSON WD, BARRETO E, MARSDEN PD, COSTA JML, REED S, ROCHA H. Cell mediated immunity in American cutaneous and mucosal leishmaniasis. *J Immunol* 1985; 135: 4144-4148.
51. CÁSTES M, AGNELIA, VERDE O, RONDON AJ. Characterization of the cellular immune response in American cutaneous leishmaniasis. *Clin Immunol and Immunopathol* 1983; 27: 176-186.

52. CARVALHO EM, BARRAL A, COSTA JML, BITTENCOURT A, MARSDEN PD. Clinical and immunopathological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. *Acta Tropica* 1994; 56: 315-325.
53. COSTA JML, MARSDEN PD, LLANOS-CUENTS EA, NETTO EM, CARVALHO EM, BARRAL A, ROSA AC, CUBA CC, MAGALHÃES AV, BARRETO AC. Disseminated cutaneous leishmaniasis in a field clinic in Bahia, Brazil: a report of eight cases. *J Trop Med and Hyg* 1986; 89: 319-321.
54. SILVEIRA FT, LAINSON R, CORBETT CEP. Further observations on clinical, histopathological and immunological features of borderline disseminated cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100: 525-34.
55. TURETZ ML, MACHADO PR, KO AI, ALVES F, BITTENCOURT A, ALMEIDA RP, MOBASHERY N, JOHNSON WD Jr, CARVALHO EM. Disseminated leishmaniasis: a new and emerging form of leishmaniasis observed in northeastern Brazil. *J Inf Dis* 2002; 186: 1829-1834.
56. ESPERANZA AC. Histopathological diagnosis of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Bolívia. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1983; 78: 13-20.
57. DIMIER-DAVID L, RAVISSE P, BUSTILLOS R, ROLLANO F, MALLEA F, DAVID C, LVÈVRE L, DEDET JP. Histopathology of mucocutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Ann de Dermatol e Venereol* 1994; 121: 387-392.
58. MAGALHÃES AV, MORAES MAP, RAICK NA, LLANOS-CUENTS EA, COSTA JML, CUBA CC, MARSDEN PD. Histopatologia da leishmaniose tegumentar por *Leishmania braziliensis braziliensis*. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1986^a; 28: 253-262.
59. MAGALHÃES AV, MORAES MAP, RAICK NA, LLANOS-CUENTS EA, COSTA JML, CUBA CC, MARSDEN PD. Histopatologia da Leishmaniose Tegumentar por *Leishmania braziliensis braziliensis*: 3. Reação celular nos tecidos. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1986^b; 28: 300-311.
60. MORAES MAP, SILVEIRA FT. Histopatologia da forma localizada de leishmaniose cutânea por *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1994; 36: 459-463.
61. RIDLEY DS. A histological classification of cutaneous leishmaniasis and its geographical expression. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1980; 74: 515-521.
62. RIDLEY DS, MAGALHÃES AV, MARSDEN PM. Histological analysis and the pathogenesis of mucocutaneous leishmaniasis. *Journal of Pathology* 1989; 159: 293-299.
63. SANGUEZA OP, SANGUEZA JM, STILLER MJ, SANGUEZA P. Mucocutaneous leishmaniasis: a clinicopathology classification. *J Ame Acad Dermatol* 1993; 28: 927-932.
64. SILVIRA FT, MORAES MAP, LAINSON R, SHAW JJ. Experimental cutaneous leishmaniasis. III – Histopathological aspects of the developmental behavior of cutaneous lesions induced in the *Cebus apella* monkey (Primates: Cebidae) by *Leishmania (Viannia) lainsoni*, *L. (V.) braziliensis* e *L. (Leishmania) amazonensis*. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1990; 32: 387-394.
65. COSTA AA, SALDANHA AC, LEITE BM, RAMOS B, JUNIOR IA, NORONHA AL, BARRAL A, CORBETT CEP, COSTA JML. Imaging exams of bone lesions in patients with diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL). *Acta Tropica* 2005; 96: 9-15.
66. COSTA AA, ABREU AL, GOMES CM, SALDANHA AC, BARRAL A, COSTA JML, CORBETT CEP. Experimental model of chronic osteomyelitis caused by *Leishmania (L.) amazonensis*. *Acta Tropica* 2006; 98: 125-129.
67. BARRAL-NETTO, M, BRODSKY N, C, CARVALHO EM, BARRAL A. Human-leishmaniasis@cytokines.bahia.br. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31: 149-155.
68. RIBEIRO-DE-JESUS, A, ALMEIDA RP, LESSA H, BACELLAR O, CARVALHO EM. Cytokine profile and pathology in human leishmaniasis. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31: 143-148.
69. CÁCERES-DITTIMAR G, TAPIA FJ, SANCHEZ MA, YAMAMURA M, UYEMURA K, MODLIN RL, BLOOM BR, CONVIT J. Determination of the cytokine profiles in American cutaneous leishmaniasis using the polymerase chain reaction. *Clin Exp Immunol* 1993; 91: 500-505.
70. PIRMEZ C, YAMAMURA M, UYEMURA K, PAES-OLIVEIRA M, CONCEIÇÃO-SILVA F, MODLIN RL. Cytokine patterns in the pathogenesis of human leishmaniasis. *J Clin Invest* 1993; 91: 1390-1395.
71. SILVEIRA FT, LAINSON R, SHAW JJ, de SOUZA AAA, ISHIKAWA EA, BRAGA RR. Cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Leishmania) amazonensis* in Amazonian Brazil, and the significance of a Montenegro skin-test in human infections. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1991; 85: 735-738.
72. SILVEIRA FT, BLACKWELL JM, ISHIKAWA EA, BRAGA RR, SHAW JJ, QUINNELL RJ, SOONG L, KIMA P, MCMAHON-PRATT D, BLACK GF, SHAW MA. T cell responses to crude and defined leishmanial antigens in patients from the lower Amazon region of Brazil infected with different species of *Leishmania* of the subgenera *Leishmania* and *Viannia*. *Parasite Immunol* 1998; 20: 19-26.
73. BARRAL A, JESUS AR, ALMEIDA RP, CARVALHO EM, BARRAL-NETTO M, COSTA JML, BARADÓ R, ROCHA H, JOHNSON WD. Evaluation of T-cell subsets in the lesion infiltrates of human cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Parasite Immunol* 1987; 9: 487-497.

- 74- PIRMEZ C, COOPER C, PAES-OLIVEIRA M, SHUBACH A, TORIGIAN VK, MODLIN RL. Immunologic responsiveness in American cutaneous leishmaniasis lesions. *J Immunol* 1990; 145: 3100-3104.
75. MARTINEZ-AARENDS A, TAPIA FJ, CÁCERES-DITTMAR G, MOSCA W, VALECIL L, CONVIT J. Immunocytochemical characterization of immune cells in lesions of American cutaneous leishmaniasis using novel T cell markers. *Acta Tropica* 1991; 49: 271-280.
76. ESTERRE P, DEDET JP, FRENAY C, CHEVALLIER M, GRIMAUD JA. Cell populations in the lesion of human cutaneous leishmaniasis: a light microscopical, immunocytochemical and ultrastructural study. *Virch Arch Anat-Pathol Anat-Histopathol* 1992; 421: 239-247.
77. SILVEIRA FT, DUARTE ERL, de FARIAS ECF, IKEDACS, LOPES AP, CHAGAS EJP, TEIXEIRALM, ISHIKAWA EA. Leishmaniose mucosa na Amazônia brasileira: Avaliação, retrospectiva, dos aspectos clínicos e epidemiológicos da doença, com ênfase ao estado do Pará. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999; 32 (Supl. I): 9.
78. BLACKWELL JM. Tumor necrosis factor alpha and mucocutaneous leishmaniasis. *Parasitol Today* 1999; 15: 73-75.
79. CASTELLUCCI L, MENEZES E, OLIVEIRA J, MAGALHÃES A, GUIMARÃES LH, LESSA M, RIBEIRO S, REALE J, NORONHA EF, WILSON ME, DUGGAL P, BEATY TH, JERÔNIMO S, JAMIESON SE, BALES A, BLACKWELL JM, de JESUS AR, CARVALHO EM. IL6-174 G/C promoter polymorphism influences susceptibility to mucosal but not localized cutaneous leishmaniasis in Brazil. *J Inf Dis* 2007; 194: 519-527.
80. BARRAL A, COSTA JML, BITTENCOURT A, BARRAL-NETTO M, CARVALHO EM. Polar and subpolar diffuse cutaneous leishmaniasis in Brazil: clinical and immunopathologic aspects. *Int J Dermatol* 1995; 34: 474-479.
81. PETERSEN EA, NEVA FA, OSTER CN, DIAZ HB. Specific inhibition of lymphocyte proliferation response by adherent suppressor cells in diffuse cutaneous leishmaniasis. *New Engl J Med* 1982; 306: 387-391.
82. BONFIM G, NASCIMENTO C, COSTA JML, CARVALHO EM, BARRAL-NETTO M, BARRAL A. Variation of cytokine patterns related to therapeutic response in diffuse cutaneous leishmaniasis. *Exp Parasitol* 1996; 84: 188-194.

Tabela 1. Patogenia da LTA determinada por *L. (V.) braziliensis* e *L. (L.) amazonensis* na Amazônia, Brasil.

Espectro clínico, histopatológico e imunopatológico					
Formas clínicas	LCAD	LCDB	LCL	LCDB	LCM
Parasito	<i>L. (L.) a.</i>	<i>L. (L.) a.</i>	<i>L. (L.) a.</i> / <i>L. (V.) b.</i>	<i>L. (V.) b.</i>	<i>L. (V.) b.</i>
Carga parasitária	++++	+++	+++ / ++	+	-
Tipo de lesão	nódulo	placa infiltrada	úlceras/úlceras	pápula ulcerada	necrótica
Distribuição	difusa	disseminada	única/múltipla	disseminada	naso-bucal
Macrófago	++++	+++	+++ / ++	+	-
Plasmócito	+	++	+++ / +++	+++	+++
Linfócito	+	++	+++ / +++	+++	++++
Necrose	-	-	+++ / ++	++	++++
Granuloma	-	epitelióide	epitelióide/epitelióide	epitelióide	tuberculóide
DTH	-	-	± / ++	±	++++
Linfoproliferação	-	-	± / ++	±	++++
IFN-γ	+	+	+++ / +++	++	++++
IL-4	++++	++	+ / -	+	-
Células T CD4	Th2	Th1 ≥ Th2	Th1/Th1	Th1 > Th2	Th1
Tratamento (Sbv)	±	++	++++ / +++++	+++	++

LCAD = leishmaniose cutânea anérgica difusa; LCDB = leishmaniose cutânea disseminada borderline; LCL = leishmaniose cutânea localizada; LCM = leishmaniose cutâneo-mucosa; *L. (L.) a.* = *Leishmania (Leishmania) amazonensis*; *L. (V.) b.* = *Leishmania (Viannia) braziliensis*; DTH = hipersensibilidade do tipo retardada; IFN-g = interferon gamma; IL-4 = interleucina 4; Th1 = linfócito T auxiliador 1; Th2 = linfócito T auxiliador 2; Tratamento (Sbv) = terapêutica com antimônio pentavalente