

## TRABAJOS ORIGINALES

### Leishmaniasis Tegumentaria: Aspectos Clínico-Epidemiológicos, Etiológicos e Inmunohistopatológicos

Dra. N. V. Seminario<sup>(1)</sup> Dr. F. Palomino P.<sup>(2)</sup> Dra. R.B. Maita<sup>(3)</sup> Dr. E. Torres<sup>(4)</sup> Dr. E. Carrión <sup>(5)</sup> Dr. D. Díaz<sup>(6)</sup> Blg. C. Lucas<sup>(7)</sup> Lic. I. Escalante<sup>(8)</sup> Lic. J. Victorio<sup>(9)</sup> Sr. Miguel N. Rivera<sup>(10)</sup>

- (1) Profesora Principal de la Facultad de Medicina (Patología) UNMSM.
- (2) Profesor Principal de la Facultad de Medicina, Director del Instituto de Patología de la UNMSM.
- (3) Profesora Asociada de la Facultad de Medicina del Instituto de Patología de la UNMSM.
- (4) Profesor Auxiliar de la Facultad de Medicina del Instituto de Patología de la UNMSM.
- (5) Profesor Asociado de la Facultad de Medicina Hospital Guillermo Almenara-IPSS UNMSM.
- (6) Profesor Auxiliar de la Facultad de Medicina del Instituto de Patología de la UNMSM.
- (7) NAMRID.
- (8) Lic. Tecnología Hospital Guillermo Almenara-IPSS
- (9) Lic. Tecnología Facultad de Medicina del Instituto de Patología de la UNMSM.
- (10) Alumno de Biología.

## RESUMEN

Se realizó el estudio clínico, epidemiológico, etiológico e inmunohistoquímico en 61 pacientes con Leishmaniasis Tegumentaria. Los pacientes se clasificaron según: la Clasificación Clínico Epidemiológica Evolutiva del Dr. Zuño Burstein y la clasificación Histopatológica de Magalhaes. Los resultados del estudio de células inmunocompetentes, citoquinas, inmunoglobulinas y complejos guardan una mejor relación con los patrones morfológicos; lo cual se explica porque ambos enfoques inciden en la respuesta local del huésped frente al agente etiológico.

Este estudio nos ha permitido realizar las siguientes observaciones: 1) La mayor lesión tisular y peor respuesta terapéutica correspondió a Leishmaniasis Selvática Cutáneomucosa Tardía, 94% con patrón histopatológico de Reacción Exudativa Celular, falta de proliferación de las células de Langerhans e incremento en el número de células plasmáticas con Ig.G. 2) El 50% de las L. Cutáneomucosas tuvo cultivo positivo a Leishmania y en todas ellas la especie fue **Leishmania braziliensis braziliensis**. 3) En 45% de los pacientes con Reacción Exudativa Necrótica (LACMT, LSCR, LSCT Y LSCMT) la lesión tisular necrótica se presenta asociada a numerosos linfocitos T activados y vasculitis con depósito de complejos en el endotelio vascular. 4) Las células de Langerhans y receptores de transferrina en células basales de la epidermis estuvieron ausentes en L. Cutánea Difusa y aumentados en número en L. Cutáneas Localizadas, Andinas o Selváticas. 5) La L. Cutánea Difusa tuvo como agente etiológico la **L.mexicana amazonensis**, las células plasmáticas fueron escasas y con contenido de Ig.M.

## INTRODUCCIÓN

La Leishmaniasis Tegumentaria Americana puede ser cutánea o mucocutánea y en el Perú representa un antiguo problema de salud. Los agentes etiológicos pertenecen a la familia **Tripanosomatidae** y género **Leishmania**. La forma cutánea es producida por diferentes subespecies de **L. mexicana** y **L. braziliensis**; la forma mucocutánea, únicamente por la subespecies **L. braziliensis**. El período de transmisión dura mientras haya parásitos en las lesiones, en los casos no tratados durante un año o más. Los parásitos son abundantes en las etapas tempranas y posteriormente son escasos (1) (2).

La Leishmaniasis se caracteriza por un espectro de manifestaciones clínicas entre el polo anérgico (L.cutánea difusa) hasta el polo hiperreactivo (L. cutáneomucosa). Los factores determinantes involucran a: el agente etiológico, su antigenicidad, número de inóculo, virulencia, antígenos del parásito en relación con el vector y los

del huésped; que son constitución genética, origen étnico y nivel de competencia inmune del huésped en relación al parásito (1).

Con fines diagnósticos, para considerar el mayor número de factores determinantes que intervienen en la forma clínica de la enfermedad, hemos estudiado la especie del agente etiológico, clasificando nuestros casos según la Clasificación Clínico Epidemiológica Evolutiva del Dr. Zuño Burstein, y la Clasificación Histopatológica de Magalhaes y utilizado métodos de inmunohistoquímica para el estudio de receptores de células inmunocompetentes y citoquinas (2, 3).

La Clasificación Clínico Epidemiológica Evolutiva del Dr. Zuño Burstein, la cual define como Leishmaniasis Andina la que ocurre en personas que adquieren la enfermedad en lugares situados de 1000 a 3000 mts sobre el nivel del mar y Leishmaniasis Selvática cuando las personas adquieren la enfermedad en lugares localizados por debajo de 800 mts. sobre el nivel del mar. En cada una de ellas existen formas cutáneas o mucocutáneas. El otro factor es el tiempo de enfermedad denominándose recientes a las que tienen menos de un año y tardías a las que tienen más de un año (3, 4)

El pronóstico en las lesiones recientes es mejor que el de las tardías y en L. Andina es benigno en comparación a la L. Selvática que es agresiva en su forma mucocutánea, al presentar lesiones destructivas de difícil respuesta curativa y recurrencias (4). Franke E.D. y Col. refieren que en pacientes con L. Selvática Mucocutánea tratados con Pentostan la respuesta curativa varió del 10 al 63% (5).

La otra clasificación utilizada en la Histopatología de Magalhaes, que es descriptiva y está constituida por 6 patrones morfológicos que pueden separarse en dos grupos: 1) REC, RES y RET en los cuales predomina mecanismos de inmunidad mediada por células. 2) El grupo REN, RENG, REG en los que además de la inmunidad mediada por células se aprecia necrosis e incremento de inmunoglobulinas. Un paciente en diferentes momentos de su enfermedad puede presentar patrones de uno de los grupos y no varía durante su evolución de un grupo de patrones a otro (2).

Una correlación entre la respuesta tisular al agente etiológico en la lesión con: la especie de Leishmania, parámetros clínicos, epidemiológicos e inmunes proveen una mayor comprensión de la Leishmaniasis Tegumentaria Americana.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó el estudio prospectivo de 61 pacientes con Leishmaniasis Tegumentaria en el Instituto de Patología de la U.N.M.S.M., procedentes de 11 departamentos del Perú. A cada paciente se le anotó datos de historia clínica, la prueba intradérmica de leishmanina, aspirado de la lesión para el estudio del agente etiológico. Esto último mediante cultivo en medio agar sangre difásico, coloración con método peroxidasa - antiperoxidasas de los promastigotes y tipificación con métodos de electroforesis en celulosa acetato según Kreutzer et al.

Se obtuvo biopsias de la lesión, en piel o en mucosa nasal o faríngea, con sacabocado de 4 mm. de diámetro. La mitad se congeló para el estudio de: células inmunocompetentes (CD4, CD8 y CD6), citoquinas (interferon gamma, II-2 e II-4), receptor de transferrina, con anticuerpos monoclonales y método inmunoenzimático Streptavidin; inmunoglobulinas G, M, A y complemento C3 con método por inmunofluorescencia directa.

La otra mitad se incluyó en parafina para coloración hematoxilina-eosina, Giemsa y marcador

antígeno S100 para células dendríticas con método inmunoenzimático Streptavidin.

Se utilizó las siguientes clasificaciones:

1. Clasificación histopatológica de Magalhaes con 6 variedades:

R. Exudativa Necrótica, R. Exudativa Sarcoidiforme, R. Exudativa Tuberculoide, R. Exudativa Celular, R. Exudativa Granulomatosa y R. Exudativa Necrótica Granulomatosa.

Se realizó la correlación etiológica, clínica e inmunohistopatológica. Se revisó la bibliografía.

## RESULTADOS

De los 61 pacientes estudiados el 39.2% de L. cutáneas tuvieron de 20 a 29 años de edad y 40.6% de L. mucocutáneas de 30 a 39 años; la mayoría de los pacientes fueron del sexo masculino. Los pacientes que consultaron por L. cutánea localizada, en un 46.4%, procedieron de la región Ucayali y por L. mucocutánea 53.1% de Madre de Dios. El agente etiológico más frecuente fue **Leishmania braziliensis braziliensis** en casi todas las formas, excepto en la L. Andina Cutánea Reciente, en la que, además, se encontró **Leishmania braziliensis peruviana** y un caso sin especificación de la especie de Leishmania.

La forma de Leishmaniasis Tegumentaria más frecuente fue la L. Selvática Cutáneo Mucosa Tardía (LSCMT) que correspondió al 48.3% de casos, en segundo lugar la L. Selvática Cutánea Reciente (LSCR) correspondió al 28.3%. No hemos tenido casos de L. Andina Cutánea Tardía (LACT) ni de L. Selvática Cutáneo Mucosa Reciente (LSCMR) (Tabla No.1). En nuestro estudio hemos tenido un caso de Leishmaniasis Cutánea Difusa, forma clínica infrecuente, que otros autores no han considerado dentro de la Clasificación Clínica Epidemiológica Evolutiva. En el Perú es el primer caso reportado en la bibliografía.

El patrón morfológico, histopatológico más frecuente, según Magalhaes, fue la reacción exudativa celular (REC) 31 a 61 casos siendo el patrón más frecuente del grupo clínico LSCMT; el menos frecuente fue el patrón reacción exudativa sarcoidiforme (RES), 2 de 61 casos, ambos en el grupo clínico de LSCR.

El estudio de anticuerpos monoclonales para linfocitos CD4, CD8, mostró mayor número de CD4 en las formas mucocutáneas. Las células dendríticas antígeno S100 positivas estuvieron aumentadas en número en las formas cutáneas. El receptor de transferrina, que está relacionado a la proliferación celular, se encontró presente en bastante cantidad en las células basales de la epidermis y en relación directa a la hiperplasia epitelial.

<b>TABLA No. 1 LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA AMERICANA CLASIFICACIÓN CLÍNICO EPIDEMOLÓGICA EVOLUTIVA DE BURNSTEIN, Z.</b>			
<b>DIAGNÓSTICO</b>		<b>No. CASOS</b>	<b>%</b>
Leishmaniasis Andina Cutánea Reciente	(LCAR)	4	6.7
Leishmaniasis Andina Cutánea Tardía	(LACT)	0	0
Leishmaniasis Andina Cutáneomucosa Reciente	(LACMR)	1	1.7
Leishmaniasis Andina Cutáneomucosa Tardía	(LACMT)	2	3.3

Leishmaniasis Selvática Cutánea Reciente	(LSCR)	17	28.3
Leishmaniasis Selvática Cutánea Tardía	(LSCT)	7	11.7
Leishmaniasis Selvática Cutáneomucosa Reciente	(LSCMR)	0	0
Leishmaniasis Selvática Cutáneomucosa Tardía	(LSCMT)	29	48.3
TOTAL		60	100.00%

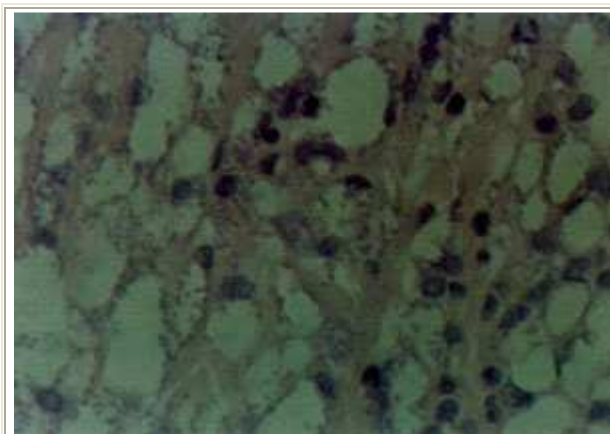
## DISCUSIÓN

En Leishmaniasis Tegumentaria Americana no hay predilección por edad o sexo: pero el trabajo en el campo, como sitio de exposición a la picadura de la *Lutzomya*, se realiza con más frecuencia entre la segunda y tercera década de la vida.

La enfermedad es causada por la incapacidad de los macrófagos del paciente para destruir a promastigotes de *Leishmania* inoculados. Estos últimos se transforman en amastigotes y se multiplican dentro de los macrófagos. Falta la inmunidad protectora de linfocitos CD4+ para producir INF e IL-2 que evitan la multiplicación del parásito. Los linfocitos T al producir IL-4 e IL-5 exacerban la enfermedad, especialmente en formas cutáneo mucosas. (6)

**Leishmaniasis Cutánea Difusa** (Tabla No. 2). Se han reportado casos en Etiopía, países del Este de África, Venezuela, Brasil, México y Perú. La lesión se observó como nódulos diseminados en piel (7). Se considera al paciente como portador de una inmunodeficiencia selectiva a la *Leishmania* y a otros antígenos cutáneos; el huésped no puede elaborar una respuesta inmunitaria mediada por células, no se incrementa el número de células de Langerhans, los linfocitos T son vigentes (8). No hay linfocitos T memoria que produzcan IL-2 ni INF (8), el primero es necesario para la proliferación de linfocitos T y células B dependientes de linfocitos T. El segundo en poca cantidad estimula la proliferación de linfocitos T, B, NK y activa macrófagos, (en bastante cantidad inhibe la proliferación de linfocitos B).

La expresión de receptores de transferrina, que tienen función activa en la proliferación celular, fue negativa en las células basales de la epidermis de la biopsia (con lesión) remitida.



**FOTO 1:** Leishmaniasis Cutánea Difusa. Numerosos macrófagos con leishmanias intracitoplasmáticas. Coloración: H.E. - 200x.

**L. Andina Cutánea Reciente** (Tabla No.3). Los pacientes tienen lesiones cutáneas múltiples y agresivas en relación a pacientes que proceden de la selva (4). El agente etiológico fue de especies diferentes; predominó el patrón histopatológico REC que se relaciona a reacción focal exagerada de inmunidad mediada por células.

No hubo pacientes en nuestra casuística de más de un año de evolución.

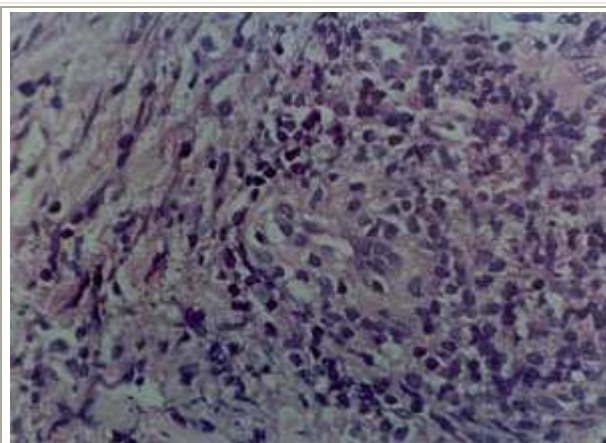
**L. Andina Cutáneo Mucosa Reciente** (Tabla No. 4). El patrón histopatológico fue RET, que en pacientes jóvenes tiene pronóstico favorable. Hay actividad de inmunidad mediada por células, presencia de granulomas tuberculoideos, poco número de leishmanias en la lesión y buena respuesta a la terapia. Los linfocitos CD4 se observan en el centro del granuloma y el CD8 en la periferia (6).

<b>TABLA No. 2</b>	
<b>LEISHMANIASIS CUTÁNEA DIFUSA: 1 CASO</b>	
<b>Edad:</b> 31 años.	<b>Sexo:</b> Femenino
<b>Localización de lesiones:</b>	Cara, cuello, brazos, piernas, pies
<b>Lugar de procedencia:</b>	Junín
<b>Especie de leishmania:</b>	Leishmania mexicana amazónica
<b>Histopatología:</b>	Macrófagos con numerosos amastigotes, Giemsa positivos, escasos linfocitos y células plasmáticas
<b>Inmunoglobulinas en células plasmáticas:</b>	Predominó la IgM
<b>Células de Langerhans:</b>	Negativas

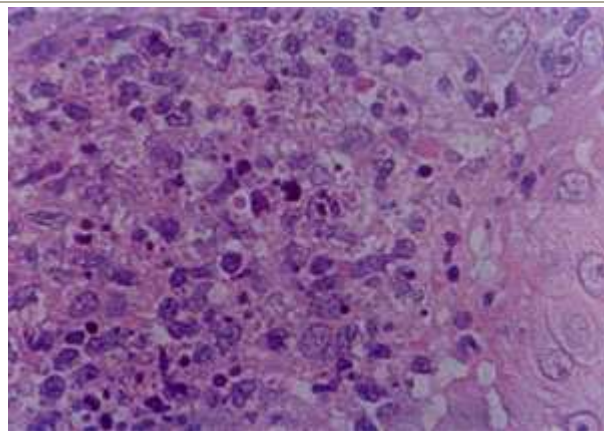
<b>TABLA No. 3</b>	
<b>LEISHMANIASIS ANDINA CUTÁNEA RECIENTE (LCAR)</b>	
<b>Edad:</b> 15 a 27 años	<b>Sexo:</b> 3m/1F
<b>Localización de lesiones:</b>	3 Cara, 1 brazo
<b>Lugar de procedencia:</b>	3 Cajamarca, 1Cerro de Pasco
<b>Especie de leishmania:</b>	2 L. braziliensis peruviana 1 L. braziliensis braziliensis 1 L. sin especificar
<b>Patrón Histopatológico:</b>	3 reacción exudativa celular (REC) 1 reacción exudativa granulomatoide (REG)

<b>TABLA No. 4</b>	
<b>LEISHMANIASIS ANDINA CUTÁNEO MUCOSA RECIENTE (LACRM): 1 CASO</b>	
<b>Edad:</b> 18 años	<b>Sexo:</b> Femenino
<b>Localización de lesiones:</b>	Mucosa nasal
<b>Lugar de procedencia:</b>	Ayacucho
<b>Especie de leishmania:</b>	Lsp
<b>Patrón Histopatológico:</b>	Reacción exudativa tuberculoide (RET)

**L. Andina Cutáneo Mucosa Tardía** (Tabla No.5). Se observaron dos patrones morfológicos: REC y REN. El REN o reacción exudativa necrótica se asocia a actividad de citoquinas y a presencia de complejos en los tejidos. Se describe incremento de Ig.M desde dos meses después de iniciada la lesión. En casos de necrosis reactiva específica hay asociación con incremento de Ig.G. El pronóstico de la lesión empeora por tratarse de lesión tardía (4).



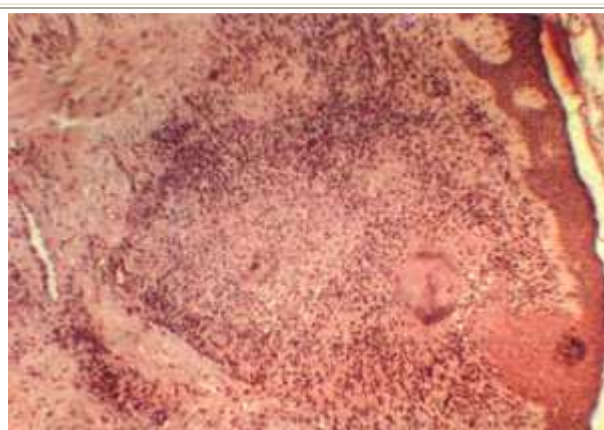
**FOTO 2:** Leishmaniasis Andina Cutánea Reciente -REG (Magalhaes). Infiltrado linfomonohistiocitario, escasas células plasmáticas, granuloma mal constituido. Coloración: H.E. -400x.



**FOTO 3:** Leishmaniasis Andina Cutáneo Mucosa Tardía - REN (Magalhaes). Área de necrosis en el corion e infiltrado linfomonocitario, escasas células plasmáticas en el corion. Coloración H.E. -400x.

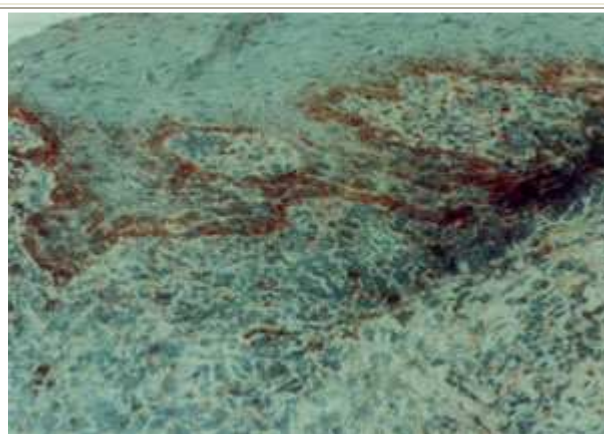
<b>TABLA No. 5</b>	
<b>LEISHMANIASIS ANDINA CUTÁNEO MUCOSA TARDÍA (LACMT)</b>	
<b>Edad:</b> 36 a 38 años	<b>Sexo:</b> Masculino
<b>Localización de lesiones:</b>	1 paladar/1 mucosa nasal
<b>Lugar de procedencia:</b>	1 Apurímac/1 Junín
<b>Especie de leishmania:</b>	Lsp
<b>Patrón Histopatológico</b>	1 REC/1 reacción exudativa necrótica

**L. Selvática Cutánea Reciente** (Tabla No.6). La especie del agente etiológico fue variado y los pacientes tuvieron reacción local del huésped frente al parásito con diferentes tipos de patrón histopatológico; por ser pacientes de la selva con lesión cutánea reciente el pronóstico es mejor que el de la L. Cutánea Andina (4).



**FOTO 4:** Leishmaniasis Selvática Cutánea Reciente. -RET (Magalhaes). En la dermis se observa granuloma tuberculoide. Coloración H.E. -100x

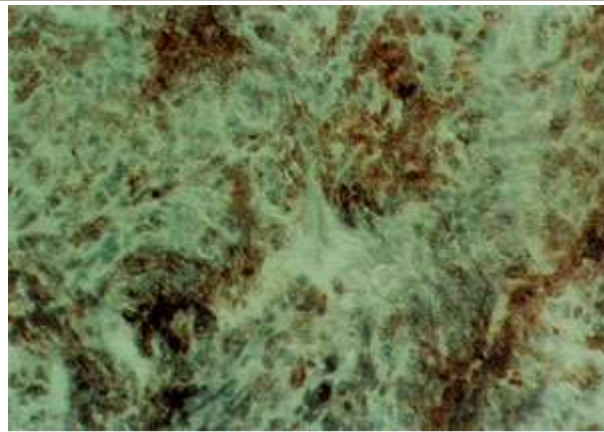
**L. Selvática Cutánea Tardía** (Tabla No.7). Se observó diferentes patrones histopatológicos, pero los cultivos positivos sólo fueron a Lbb. El tener un tiempo de enfermedad mayor de un año empeora el pronóstico.



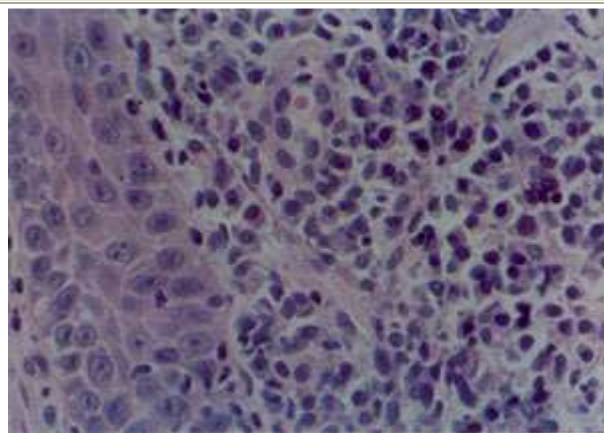
**TABLA 5:** Leishmaniasis Selvática Cutánea Reciente. - REC (Magalhaes). Receptor de transferrina en células basales del epitelio. Método inmunoenzimático: Streptavidin. Coloración: H.E. -400x

<b>TABLA No. 6</b>	
<b>LEISHMANIASIS SELVÁTICA CUTÁNEA RECIENTE (LSCR)</b>	
<b>Edad:</b> 12 a 42 años	<b>Sexo:</b> Masculino
<b>Localización de lesiones:</b>	3 brazo/2 antebrazo/3 muslo/3 pierna/2 pie/1 mano/1 hombro/1 cuello/1 tobillo
<b>Lugar de procedencia:</b>	13 Ucayali/ 3 Loreto/ 1 Junín
<b>Especie de leishmania:</b>	10 Lbb Lbbb pol. 2 5 Lsp
<b>Patrón Histopatológico:</b>	1 REN/ 4RET/ 2 reacción exudativa sarcoidiforme (RES)/ 3 reacción exudativa necrótica (RENG)/ 2 REC/1 REG





**FOTO 6:** Leishmaniasis Selvática Cutánea Reciente -REC (magalhaes). Linfocitos T cooperadores en la dermis Anticuerpo monoclonal CD4 - Método inmunoenzimático: Streptavidin. Coloración H.E. -400x



**FOTO 7:** Leishmaniasis Selvática Cutáneo Mucosa Tardía - REC (Magalhaes). Numerosas células plasmáticas, linfocitos e histiocitos en el corion. Coloración H.E: -400x.

<b>TABLA No. 7</b>	
<b>LEISHMANIASIS SELVÁTICA CUTÁNEO TARDÍA (LSCT)</b>	
<b>Edad:</b> 10 a 55 años	<b>Sexo:</b> 5 M/ 2 F
<b>Localización de lesiones:</b>	3 pierna/ 2 pie/2 brazo
<b>Lugar de procedencia:</b>	Loreto
<b>Especie de leishmania:</b>	Lbb
<b>Patrón Histopatológico:</b>	1 REN/ 2 REC/ 2 RET/ 1 REG

**L. Selvática Cutánea Mucosa Tardía** (Tabla No.8). Es el grupo de peor pronóstico, los pacientes proceden de la selva y hay compromiso de mucosas; en nuestros pacientes se anotó la localización donde predominaba la lesión pero había

afección de tejidos contiguos. Todos los cultivos positivos fueron a Lbb. El patrón morfológico predominante fue reacción exudativa celular que implica reacción de hipersensibilidad exagerada a la Leishmania, pero habría cierto grado de depresión de inmunidad mediada por células no específicas a sustancias como la varidasa y la levadurina. (2)

**Resultados por Inmunohistoquímica** (Tabla No. 9). Las leishmaniasis cutáneas en promedio presentan características parecidas, salvo la LSCT que presenta menor número de células de Langerhans y vasculitis con depósito de complejos en pacientes con patrón de reacción exudativa necrótica. Las leishmaniasis mucocutáneas no presentaron proliferación de células de Langerhans excepto en pacientes con patrón morfológico: RET y REG que se caracterizan por actividad de inmunidad mediada por células con: incremento del número de células de Langerhans, histopatología con granulomas, incremento de células CD6 y de células con receptor de transferrina, menor cantidad de INF 8 e IL-2.

Pacientes con LSCMT 25 de 29 se caracterizaron por: ausencia de células de Langerhans, numerosas células con receptores de INF 8, de IL-2 e IL-4, menor número de células con receptor de transferrina y CD6, predominio de Ig.G e Ig.M. El INF 8 en cantidad aumentada inhibe proliferación celular. El IL-2 activa linfocitos T, los B dependientes de células T y macrófagos. El IL-4 activa linfocitos T, B, mastocitos y macrófagos.

<b>TABLA No. 8</b>	
<b>LEISHMANIASIS SELVÁTICA CUTÁNEO MUCOSA TARDÍA (LSCMT)</b>	
<b>Edad:</b> 20 a 54 años	<b>Sexo:</b> 26 M/3 F
<b>Localización de lesiones:</b>	12 mucosa nasal/ 11 Septum/ 5 paladar y úvula/ 1 labios
<b>Lugar de procedencia:</b>	17 Madre de Dios/ 5 Cuzco/ 2 La Libertad/ 1 Ucayali/ 1 Huánuco/ 1 Junín
<b>Especie de leishmania:</b>	50 % Lbb/50% Lsp
<b>Patrón Histopatológico:</b>	23 REC/ 2 REN/ 2 REG/ 2 RET

<b>TABLA No. 9</b>							
<b>ASPECTOS INMUNOHISTOQUÍMICOS EN LEISHMANIASIS TEGUMENTARIA SEGÚN LA CLASIFICACIÓN CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICA EVOLUTIVA</b>							
	LACR	LSCR	LSCT	LACMR	LACMT	LSCMT	
Células de Langerhans	+++	+++	++	++	-	-	25/29
CD4/CD8	+CD	+CD4	+CD4	+CD4	+CD4	+CD4	25/29
INF	++	++	++	+++	+++	+++	4/29
IL-2	++	++	++	++	+++	+++ ++	25/29 4/29
Receptor de Transferrina	+++	+++	++	++	++	++ +++	25/29 4/29
Ig	IgA-IgM	IgA	IgA-IgM	IgA	IgG-IgM	IgG-IgM	
Vasculitis y depósito de complejos (Igm y C3)	-	-	+3/7	-	+1/2	+	2/29

**Células de Langerhans.**- Son las células más periféricas del asa aferente de la reacción a antígenos T dependientes, son activadas por linfocitos T y están ausentes en caso de anergia o de depresión específica o no específica de la inmunidad mediada por células. En LCL el número de células de Langerhans está aumentado con variaciones en los diferentes patrones histopatológicos (9).

Seis pacientes con patrón morfológico REN presentaron vasculitis con depósito de complejos Ig.M y C3 en el endotelio vascular de vénulas, correspondiendo a vasculitis leucocitoclásicas secundarias que se relacionan con depósitos de complejos en exceso de antígeno; lo cual implica cierta deficiencia del huésped contra la Leishmania. En Arabia Saudí se ha descrito vasculitis con o sin necrosis fibrinoide y trombo de fibrina en área de lesión por leishmaniasis (10).

En cuanto a la especie de Leishmania métodos más sensibles permitirán identificar nuevas especies que aclaren más el polimorfismo clínico de la leishmaniasis tegumentaria. Ninguno de los pacientes estudiados en L. cutánea tuvieron cultivo positivo a L. (viannia) lainsoni que produce L.C.L. de pronóstico benigno (11).

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CONVIT, J; UBRICH, M.: The Clinical and Immunological Spectrum of American Cutaneous Leishmaniasis, Trans. R. SocTrop. Med. Hyg. 1993;87, 4:444-449.
2. MAGALHAES, A.V. de; MARAES, M.A.P.: Histopatología de Leishmaniose Tegumentar por Leishmania braziliensis braziliensis. 1 Padroes Histopatológicos e Estudio Evolutivo das Lesoes. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo 1986; 28, 4: 253-262.
3. BURSTEIN, Z.: Nuestra Experiencia en la Histopatología de la Leishmaniasis tegumentaria en el Perú. Resúmenes Trabajos I Congreso Nac. Microbiol. Parasitol.: 62 Arequipa, 1964.
4. SORIA, A.J.: Leishmaniasis Tegumentaria. Casos diagnosticados en el Instituto de Medicina Tropical 1975-1990, Rev. Per Med. Trop. UNMSM 1993; 7(2): 59-80.
5. FRANKE, E.D. y Col.: Efficacy of 28 day and 40 day Regimens of Pentostan. Am. J. Trop. Med. Hyg., 1994; 51(1): 77-82.
6. LOCKSLEY, R.M. y Col.: Cutaneous Host Defense in Leishmaniasis: Interaction of Isolated Dermal Macrophages and Epidermal Langerhans Cells with the Insect-stage Promastigote. Infection and Immunity, Feb. 1988; 336-342.
7. FRANKE, E.D. y Col.: Diffuse Cutaneous Leishmaniasis Acquired in Perú. Am. J. Trop. Med. Hyg., 1990;43 (3): 260-262, 90-103.
8. MARTÍNEZ-ARENDZ, A. y Col.: Linfocitos T Vírgenes y T Memoria en la Leishmaniasis Cutánea Americana. Dermatología Venezolana, 1990; 28, No.4.
9. SEMINARIO, N.V y Col.: Células de Langerhans en Leishmaniasis Cutánea. Avance Médico, 1991: Año II, No. 2: 32-34, 47-49.
10. VERESS, B y Col.: Vascular Changes in Human Leishmaniasis: A Light

Microscope and Immunohistological Study. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 1986; 80 (2): 133-138.

11. LUCAS, C.M. y Col.: *Leishmania (Viannia) Lainsoni*: First Isolation in Perú. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 1994; 51 (5).