



Relato de Caso

Leishmaniose mucocutânea em paciente com antecedente de infecção disseminada: relato de caso

Maria Edileuza Felinto de Brito*; Felipe Marinho Rocha de Macedo**; Claudio Júlio da Silva***, Stephane Naiara Carvalho dos Santos****; Juliana Figueirêdo da Costa Lima Suassuna Monteiro*****; Karina Patrícia Baracho de Lima*****, Claudia Sofia de Assunção Gonçalves Silva*****; Angela Cristina Rapela Medeiros*****

* Doutora, pesquisadora do Instituto Aggeu Magalhães IAM/FRIOCRUZ-PE, Departamento de Imunologia, Recife.

** Dermatologista, colaborador do Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Departamento de dermatologia, Recife, Pernambuco, Brasil.

*** Doutorando, colaborador em pesquisas do Instituto Aggeu Magalhães IAM/FRIOCRUZ-PE.

**** Graduada em Biomedicina na Universidade Federal de Pernambuco.

***** Ph.D., colaboradora em pesquisas do Instituto Aggeu Magalhães IAM/FRIOCRUZ-PE.

***** Mestre, colaboradora em pesquisas do Instituto Aggeu Magalhães IAM/FRIOCRUZ-PE.

***** Doutora, pesquisadora da Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portuga.

***** Doutora, professora do Faculdade de Ciências Médica da Universidade de Pernambuco.

*Autor para correspondência e-mail: fmarinhomacdo@gmail.com

Palavras-chave

Leishmaniose Mucocutânea
Leishmania (Viannia)
braziliensis
PCR

Keywords

Mucocutaneous Leishmaniasis
Leishmania (Viannia)
brasiliensis
PCR

Resumo: As leishmanioses constituem um conjunto de síndromes clínicas causadas pelas diversas espécies do parasita intracelular obrigatório do gênero *Leishmania*. Trata-se de uma zoonose transmitida por insetos-vetores do gênero *Lutzomyia*, a reservatórios naturais, representados por um conjunto de animais silvestres e domésticos. A doença tem registro anual de 1 a 1,5 milhão de casos e com cerca de 350 milhões de pessoas habitando áreas risco para transmissão ativa do parasita. O Brasil ganha destaque no cenário da doença na América Latina; os casos estão distribuídos em todo território nacional, sendo as regiões Norte e Nordeste do país as mais afetadas. A Leishmaniose mucocutânea ou mucosa (LM) é uma entidade rara, potencialmente grave e de grande morbidade. Usualmente costuma-se observar lesões de mucosa em pacientes que foram afetados pela forma exclusivamente cutânea da doença. A doença é caracterizada por lesões envolvendo, principalmente, superfícies mucosas do nariz e oral, com ou sem perfuração de septo nasal. Em 90% dos casos de lesão na mucosa nasal, apenas o septo nasal anterior é afetado. Além de que, apresentações clinicamente atípicas não são infrequentes tendo em vista que diversos fatores relacionados ao parasita, ao hospedeiro e à resposta imunológica são relevantes para a lesão de mucosa. O presente trabalho, objetiva relatar um caso de leishmaniose cutânea com provável evolução subclínica e reativação tardia sob a forma de LM.

Mucocutaneous leishmaniasis in a patient with a history of disseminated infection: case report

Abstract: Leishmaniasis consists of a set of clinical syndromes caused by different species of obligatory intracellular parasite of *Leishmania* genus. It is a zoonosis transmitted by vector-born insect of *Lutzomyia* genus to natural reservoirs, represented by a set of wild and domestic animals. The disease has annual rates of 1 to 1.5 million cases. Around 350 million people live in areas at risk for active transmission of parasite. Brazil stands out in disease's scenario in Latin America; cases are distributed throughout national territory, where North and Northeast regions are the most affected throughout. Mucocutaneous or mucosal leishmaniasis (ML) is rare and potentially serious with great morbidity. Mucosal lesions are usually seen in patients who have been affected exclusively by cutaneous form of leishmaniasis. The disease is characterized by lesions involving mainly nasal and oral mucosal surfaces, with or without nasal septum perforation. In 90% of cases with nasal mucosa's damage, only anterior nasal septum is affected. In addition, atypical clinical presentations are not rare because it considers several factors related to parasite, host, and their immune response. All of this are relevant to mucosal damage. The present study aims to report a case of cutaneous leishmaniasis with probable subclinical evolution and late reactivation of ML form.

Recebido em: 04/10/2022

Aprovação final em: 18/12/2022



Introdução

Entende-se por leishmaniose o conjunto de síndromes clínicas causadas pelas diversas espécies do parasita intracelular obrigatório do gênero *Leishmania*. Trata-se de uma zoonose transmitida por insetos-vetores do gênero *Lutzomyia*, a reservatórios naturais, representados por um conjunto de animais silvestres e domésticos como marsupiais, roedores, raposas e cães domésticos (PINART *et al.*, 2020; BRASIL *et al.*, 2017). As Leishmanioses constituem-se em um espectro de doenças que se distinguem entre os locais de ocorrência. O que acontece em função das variáveis relacionadas aos parasitos, aos vetores, aos ecossistemas, aos processos ocupacionais, aos de lazer e de riscos individuais como infecção (SCHWARTZ; HATZ; BLUM, 2006)

A doença encontra no ser humano um hospedeiro intermediário/acidental, representando um problema de saúde pública em 88 países, distribuídos em quatro continentes (Américas, Europa, África e Ásia). O registro anual da doença é de 1 a 1,5 milhão de casos e com cerca de 350 milhões de pessoas habitando áreas risco para transmissão ativa do parasita. Desta totalidade, o Brasil ganha destaque no cenário da América Latina com uma incidência anual média de aproximadamente 23.000 casos no período entre 2007 a 2017. Esses casos estão distribuídos em todo território nacional, sendo as regiões Norte e Nordeste do país as mais afetadas. No Nordeste, os estados do Maranhão, Ceará, Bahia e Pernambuco sobressaem-se no número de casos autóctones da doença, representando quase a totalidade (95,73%) dos casos registrados na região (BRASIL *et al.*, 2017; BRITO *et al.*, 2012).

A Leishmaniose tegumentar americana (ATL) é, classicamente, dividida em duas diferentes formas: Leishmaniose cutânea (LC) e Leishmaniose mucocutânea, sendo aquela a forma mais comum de apresentação clínica da doença. Essa forma geralmente é caracterizada por uma lesão única, ulcerada, de bordos elevados e indolor. Trata-se, portanto, de uma doença de curso crônico e complexo que oferece um amplo espectro de manifestações clínicas identificáveis, dependentes diretamente da interação entre hospedeiro, carga parasitária e espécie do parasita envolvida (PINART *et al.*, 2020; MEIRELES *et al.*, 2017).

A Leishmaniose mucocutânea ou mucosa (LM) é uma entidade relativamente rara e usualmente associada a infecções por parasitas do subgênero *Viannia* e *Leishmania*, sendo as principais espécies *Leishmania (V.) braziliensis*, *Leishmania (V.) guyanensis* e *Leishmania (L.) amazonenses* (GUERRA *et al.*, 2011). É frequentemente observada em pacientes que foram afetados pela forma exclusivamente cutânea da doença nos dois anos prévios, e mais raramente em pacientes acometidos por LC. Ela é caracterizada por lesões envolvendo, principalmente, superfícies mucosas do nariz e oral, com ou sem perfuração de septo nasal. Em 90% dos casos de lesão na mucosa nasal, apenas o septo nasal anterior é afetado (PINART *et al.*, 2020; MEIRELES *et al.*, 2017; MIRANDA *et al.*, 2007; ITO *et al.*, 2015). Diversos fatores relacionados ao parasita, ao hospedeiro e à resposta imunológica são relevantes para a lesão de mucosa. O parasita pode chegar por metástase até a mucosa nasal, por via linfática ou hematogênica. Uma forma comum para o desenvolvimento da LM está associada à resposta imune persistente do hospedeiro frente ao parasita, com aumento dos mediadores inflamatórios (ITO *et al.*, 2015).

O diagnóstico é realizado mediante inquérito epidemiológico, observação das manifestações clínicas e por métodos laboratoriais. Este último inclui testes parasitológicos como exame direto, no qual é possível visualizar a forma amastigota do protozoário por microscopia e a cultura do agente etiológico. No entanto, esses métodos apresentam baixa sensibilidade e especificidade quando se trata de casos de LM. O que é devido à escassez do parasito na lesão (SANTOS *et al.*, 2013). A realização de testes sorológicos é outro meio de diagnóstico através da pesquisa de anticorpos ou antígenos, mas apresentam limitações



como reações cruzadas e baixa acurácia em imunossuprimidos (SANTOS *et al.*, 2013; WILSON, 1995).

A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) é um dos testes moleculares de diagnóstico que apresenta alta sensibilidade e especificidade quando comparada à métodos tradicionais (RODRIGUES *et al.*, 2002). A PCR é capaz de identificar subgênero das espécies de *Leishmania* em casos subclínicos ou de baixa carga parasitária como se apresenta na LM. Através da amplificação exponencial do DNA, tendo como alvo na reação o rDNA da *Leishmania* spp (SANTOS *et al.*, 2013; RODRIGUES *et al.*, 2002).

Apresentações clínicas atípicas não são raras em áreas endêmicas ao redor do mundo. Portanto, deve-se, sempre que possível, investigar a hipótese de Leishmaniose, especialmente em lesões crônicas, ou em pacientes que habitam ou têm histórico de viagens a áreas de risco. Outrossim, recai na natureza crônica, e ainda não bem compreendida, do mecanismo parasitário em modular a resposta imune do hospedeiro, o que pode levar a infecções subclínicas e reativações tardias da doença (PINART *et al.*, 2020).

O presente trabalho procura relatar um caso de leishmaniose cutânea com provável evolução subclínica e reativação tardia na forma de LM.

Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, 38 anos, armador, natural e procedente de zona rural do município de Moreno-PE (região metropolitana de Recife-PE). Ele compareceu ao Núcleo de Vigilância em Saúde do município queixando-se de “ferida dentro do nariz”. Rapidamente foi encaminhado para serviço de referência em Dermatologia do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), em Recife-Pernambuco, para avaliação do quadro atual.

Durante a avaliação da história progressa do paciente, obteve-se relato de que o quadro atual evoluiu indolentemente nos últimos 48 meses. Iniciou-se como lesão indolor de aspecto ulcero-crostoso, em narina esquerda e evoluiu progressivamente com comprometimento de septo nasal. Negava viagens recentes, perda de peso, dificuldade em respirar ou lesões semelhantes em familiares e vizinhos. No entanto, relata que, há cerca de 14 anos, apresentou quadro de múltiplas lesões cutâneas (34 lesões), com diagnóstico de LTA, variante clínica disseminada (Figura 1). Refere ter completado tratamento durante 20 dias com de Glucatime® (5mg SbV+/Kg/dia) evoluindo com cura clínica quando da ocasião.

Ao exame clínico, observou-se presença de lesão ulcerada de bordos irregulares, eritematosos e bem definidos, indolor, medindo cerca e 1,5cm x 1,5cm, com presenças de crostas, determinando perfuração de septo nasal de mesmo tamanho (Figura 2). Observou-se também a presença de múltiplas placas cicatriciais em tórax, membros superiores, dorso e membros inferiores. Prontamente, foram solicitadas amostras a partir de aspirado de borda de lesão, que tiveram resultado positivo em PCR para *Leishmania* spp.

Diante do quadro clínico atual e normalidade do painel bioquímico, optou-se por iniciar novamente esquema terapêutico com Antimonial Pentavalente venoso em dose adequada (20mg SbV+/Kg/dia), durante 30 dias. Avaliou-se o estado das lesões após 16 semanas, contudo, o paciente evoluiu com resposta terapêutica insatisfatória. Para tanto, foi eleito, mediante história progressa e refratariedade do quadro atual, o internamento hospitalar e programação de início de tratamento com Anfotericina B lipossomal (Abelcet®), com 40mg/kg de dose cumulativa. O paciente evoluiu em enfermaria sem efeitos adversos graves durante terapia medicamentosa proposta, apresentou melhora do aspecto eritematoso e reepitelização da lesão inicial. Houve persistência de perfuração do septo nasal. Ele teve alta hospitalar com êxito e programação de seguimento clínico em ambulatório de referência.



Figura 1 - Placa cicatricial em membro inferior direito, resquício de infecção prévia.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Figura 2 - Lesão ovalada, ulcerada, de bordos bem definidos, determinando perfuração de septo nasal.



Fonte: Elaborada pelos autores.

Discussão

A LM é definida pela presença de lesões em região de mucosa de vias aéreas superiores, costumando evoluir de forma progressiva e destrutiva. Acomete principalmente indivíduos do sexo masculino, com múltiplas lesões cutâneas, extensas, acima da cintura, com mais de um ano de evolução. Raramente ela ocorre em pacientes com lesões ativas de LC. No



estado de Pernambuco, a principal espécie circulante é a *Leishmania (Viannia) braziliensis*, frequentemente associada a manifestações clínicas da LC e LM. O paciente é oriundo de Moreno, município da zona rural caracterizado pela presença de desmatamento, de resquícios de mata e de urbanização, locais onde se observa endemicidade da doença (BRITO *et al.*, 2012; 2008).

Na maioria dos casos, a LM resulta da evolução crônica de LC, cuja progressão para cura clínica dá-se de forma espontânea ou com tratamento inadequado. É frequente a presença de cicatrizes indicativas de doença prévia nesses pacientes (PINART *et al.*, 2020; BRASIL *et al.*, 2017; MEIRELES *et al.*, 2017).

Por outro lado, há uma relação entre os indivíduos que desenvolvem a forma disseminada da Leishmaniose cutânea (LCD) apresentando concomitantemente um agressivo acometimento de mucosas (PINART *et al.*, 2020; BRASIL *et al.*, 2017). Ainda, pode existir um período de latência de 1 a 2 anos ou mais da lesão mucosa devido a uma disseminação hematogênica ou linfática do parasito após a cura clínica da LC (MIRANDA *et al.*, 2007; ROJAS-JAIMES *et al.*, 2018; ABADÍAS-GRANADO *et al.*, 2021). O paciente do presente relato, manifestou lesões em mucosa com importante grau de comprometimento nasal após um longo período desde o diagnóstico de LCD. É, portanto, imperativo um detalhado exame de vias aéreas quando do surgimento de LCD para evitar que lesões passem despercebidas (PINART *et al.*, 2020; BRASIL *et al.*, 2017).

Nesse contexto, ao investigar casos de LM, fatores como a imunocompetência do paciente, histórico médico pessoal de LC prévia e visitas/moradias em áreas endêmicas, devem ser considerados. No geral, a resistência e a resposta imune do hospedeiro somado a condições do parasito irão fornecer um prognóstico da doença. Os principais sintomas da LM são obstrução nasal, sangramento nasal e granulomas no septo nasal, seguido de rinorreia e perfuração do septo nasal, com a progressão. Esses sinais e sintomas estão presentes também em outras condições crônicas de origem alérgica, inflamatórias e infecciosas com irritação em mucosa, sendo necessário atentar-se ao diagnóstico diferencial da Leishmaniose mucocutânea (MIRANDA *et al.*, 2007; ROJAS-JAIMES *et al.*, 2018; TIRELLI; VERNAL; ROSELINO, 2017).

Na LM a resposta imunológica do hospedeiro é caracterizada por ser duradora com o exagero das respostas celulares anti-*Leishmania* e pela falta de parasitos (PINART *et al.*, 2020; BACELLAR *et al.*, 2002; ITO *et al.*, 2015). A resposta Th1 mediada pelas células T é responsável por estimular mediadores inflamatórios como IFN- γ e TNF- α , os quais ativam os macrófagos e combatem o parasito. Na Th2 terá a produção de interleucinas como IL-4, IL-10 que favorecem a susceptibilidade à infecção (BACELLAR *et al.*, 2002; ITO *et al.*, 2015). A *Leishmania* é capaz de direcionar a diferenciação de células T para uma resposta do tipo Th2, caracterizada pela persistência e agravamento da infecção devido à adaptação do seu metabolismo ao estresse oxidativo intracelular nos macrófagos (ITO *et al.*, 2015).

Quanto ao diagnóstico da LM, requer a utilização de técnicas mais sensíveis como a PCR que tem como alvo o rDNA da *Leishmania spp.*, com sensibilidade maior que as técnicas parasitológicas. Os testes moleculares apresentam maior sensibilidade do que os parasitológicos em virtude da baixa carga parasitária em LM, tornando-se um fator limitante no diagnóstico a partir do meio de cultura e do exame direto (ABADÍAS-GRANADO *et al.*, 2021).

LCD é uma doença de difícil tratamento, dado o número de lesões, frequente acometimento de mucosas, fatores de resistência intrínsecos à carga parasitária, subespécie e resposta imune do hospedeiro; além de baixas taxas de cura que giram em torno de 23% com uso



da dose máxima do tratamento de primeira escolha preconizado pelo MS (MACHADO; PRATES; MACHADO, 2019). A droga de escolha para o tratamento de tais casos é o antimoniato de meglumina, na dose recomendada de 15-20mg/SbV+/dia (BRASIL *et al.*, 2017). Apesar de descontinuados e de não obedecerem ao preconizado pelo Ministério de Saúde do Brasil, outros esquemas terapêuticos, com doses baixas foram descritos em literatura como apresentando taxas de cura semelhantes (PINART *et al.*, 2020). Não obstante, e considerando a dificuldade terapêutica dos casos de LCD, o uso de associações medicamentosas é uma prática que já acontece com outras doenças infectocontagiosas (Hanseníase e Tuberculose) sendo uma perspectiva futura viável para contornar os desafios e limitações terapêuticas atuais (MACHADO; PRATES; MACHADO, 2019).

Conclusão

No tocante à epidemiologia, a natureza crônica da infecção por *Leishmania spp.* e o desenvolvimento de lesão mucosa em um paciente com histórico de LCD, torna-se conveniente pensar a existência de um mecanismo intrínseco de reativação, mesmo que tardio em mais de uma década. Mediante a dinâmica relação entre parasita, hospedeiro e conhecida associação clínica entre formas disseminadas e mucosas, essa hipótese nos parece plausível e impossível de ser descartada no caso relatado.

Referências

- ABADÍAS-GRANADO I, DIAGO A, CERRO PA, PALMA-RUIZ AM, GILABERTE Y. Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. **Actas Dermo-Sifiliográficas**. 112(7), 601–618. 2021.
- BACELLAR O, LESSA H, SCHRIEFER A, MACHADO P, RIBEIRO AJ, DUTRA WO, GOLLOB KJ, CARVALHO EM. Up-regulation of Th1-type responses in mucosal leishmaniasis patients. **Infection and Immunity**, Washington, v. 70, n. 12, p. 6734-6740, 2002.
- BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE; DEPARTAMENTO DE VIGILÂNCIA DAS DOENÇAS TRANSMISSÍVEIS. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar**. Brasília, 2017. 189 p. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf Acesso em: 10 mar. 22.
- BRITO MEF; ANDRADE MS; DANTAS-TORRES F; RODRIGUES EHG; CAVALCANTI MP; ALMEIDA AMP; BRANDRÃO-FILHO SP. Cutaneous leishmaniasis in northeastern Brazil: a critical appraisal of studies conducted in State of Pernambuco. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** vol. 45.4, p. 425-429, 2012.
- BRITO MEF; SILVA CJ; SILVA CM; SALAZAR PR; COUTINHO JS; REIS LC; PEREIRA VRA; BRANDRÃO-FILHO SP; MEDEIROS ACR. Clinical epidemiological profile of American tegumentary leishmaniasis at the Pinto Sugar Mill in Moreno Municipality, Greater Metropolitan Recife, Pernambuco State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, 2008.
- ITO MM; CATANHÊDE LM; KARSURAGAWA TH; JUNIOR CFS; CAMARGO LMA; MATTOS RG; VILA-LLOBOS JMS. Correlation between presence of *Leishmania* RNA virus 1 and clinical characteristics of nasal mucosal leishmaniasis, **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**. Volume 81, Issue 5, 2015.



GUERRA JAO; PRESTES SR; SILVEIRA H; COELHO LI; GAMA P; MOURA A; AMATO V; BARBOSA MG; FERREIRA LCL. Mucosal Leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *Leishmania (Viannia) guyanensis* in the Brazilian Amazon. **PLoS Neglected Tropical Diseases** 5 (3), e980. 2011.

MEIRELES CB; MAIA LC; SOARES GC; TEODORO IP; GADELHA MS; SILVA CGL; LIMA MAP. Atypical presentations of cutaneous leishmaniasis: a systematic review. **Acta Tropica** . vol. 172, p. 240-254, 2017.

MIRANDA ML; LESSA HÁ; CASTRO TW; OLIVEIRA A; SCHERIFER; MACHADO P; CARVALHO EM. Mucosal leishmaniasis: epidemiological and clinical aspects. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, 73(6), 843–847. 2007.

PINART M; RUEDA JR; ROMERO GAS, PINZÓN-FLÓREZ CE, OSORIO-ARANGO K, Silveira MAIA-ELKHOURY AN, REVEIZ L, ELIAS VM, TWEED JA. Interventions for American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Cochrane Database of Systematic Reviews** 8, 2020.

RODRIGUES EHG; BRITO MEF; MENDONÇA MV; WERKHAUSER RP; COUTINHO EM; SOUZA WV; ALBUQUERQUE MFM; JARDIM ML; ABATH FG. Evaluation of PCR for diagnosis of american cutaneous leishmaniasis in a area of endemicity in northeastern Brazil. **Journal of clinical microbiology**. Washington. v. 40, n. 10, p. 3572-3576, 2002.

ROJAS-JAIMES J, FRISCHTAK HL, ARENAS J, LESCANO AG. Case Report: Mucosal Leishmaniasis Presenting with Nasal Septum Perforation after Almost Thirty Years. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 99(2):327-330 2018.

SANTOS MES; NOGUEIRA EFC; LOPES OS; TORRES BCA. Facial mucocutaneous leishmaniasis: challenges from diagnosis to treatment. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Bucodentofacial**. vol.13 no.2, 2013.

SCHWARTZ E; HATZ C; BLUM J. New world cutaneous leishmaniasis in travelers. **Lancet Infectious Diseases**. v. 6, p. 342–349, 2006.

TIRELLI F; VERNAL S; ROSELINO AM. Final diagnosis of 86 cases included in differential diagnosis of American tegumentary leishmaniasis in a Brazilian sample: a retrospective cross-sectional study. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. 92 (5), 2017.

WILSON, S. M. DNA-based methods in the detection of *Leishmania* parasites: Fields applications and practicalities. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, Liverpool, v. 89, n. 1, p. 95-100, 1995.

MACHADO GU, PRATES FV, MACHADO PR. Disseminated leishmaniasis: clinical, pathogenic, and therapeutic aspects. **Anais brasileiros de dermatologia**. Jan;94:09-16, 2019.