

Mucocutaneous Leishmaniasis: clinical markers in presumptive diagnosis

Leishmaniose mucosa: marcadores clínicos no diagnóstico presuntivo

João Luiz Cioglia Pereira Diniz¹, Manoel Otávio da Rocha Costa², Denise Utsch Gonçalves³

Keywords:

diagnosis,
leishmaniasis,
mucocutaneous,
otolaryngology.

Abstract

Mucocutaneous Leishmaniasis (ML) can lead to serious sequela; however, early diagnosis can prevent complications. **Aim:** To evaluate clinical markers for the early diagnosis of ML. **Materials and Methods:** A series study of 21 cases of ML, which were evaluated through clinical interview, nasal endoscopy, biopsy and the Montenegro test. **Results:** A skin scar and previous diagnosis of cutaneous leishmaniasis (CL) were reported in 8(38%) patients, and 13(62%) of them denied having had previous CL and had no scar. Nasal/oral symptom onset until the ML diagnosis varied from 5 months to 20 years, mean value of 6 years. In the Montenegro test, the average size of the papule was 14.5 mm, which did not correlate with disease duration ($p=0.87$). The nose was the most often involved site and the extension of the injured mucosa did not correlate with disease duration. The parasite was found in 2 (9.52%) biopsy specimens. **Conclusions:** ML diagnosis was late. Finding the parasite in the mucosa, cutaneous scar and/or previous diagnosis of CL were not clinical markers for ML. ML diagnosis must be based on the Montenegro test, chronic nasal and/or oral discharge and histological findings ruling out other granulomatous diseases.

Palavras-chave:

diagnóstico,
leishmaniose
mucocutânea,
otolaringologia.

Resumo

A leishmaniose cutâneo-mucosa (LM) pode deixar sequelas graves. O diagnóstico precoce evita complicações. **Objetivo:** Avaliar marcadores clínicos para o diagnóstico precoce da LM. **Material e Método:** Estudo de série de 21 casos avaliados com diagnóstico confirmado de LM por meio de entrevista, endoscopia nasal, biópsia e teste cutâneo de Montenegro. **Resultados:** A cicatriz cutânea ou história de leishmaniose cutânea foram observadas em 8 (38%) pacientes e 13(62%) negaram terem tido forma cutânea e não tinham cicatriz. O início dos sintomas nasais/orais até a definição do diagnóstico variou de 5 meses a 20 anos, média de 6 anos. No teste de Montenegro, o tamanho médio da pápula foi de 14,5mm e não se correlacionou com a duração da doença ($p=0,87$). O comprometimento nasal predominou e a extensão da lesão não se correlacionou com a duração da doença. Parasitas foram encontrados em 2(9,52%) espécimes de lesões biopsiadas. **Conclusão:** O diagnóstico da LM foi tardio. O encontro do parasito na mucosa, a cicatriz típica e leishmaniose cutânea prévia não foram marcadores para o diagnóstico de LM. O diagnóstico de LM pode se basear no teste de Montenegro alterado associado a sintomas nasais e/ou orais e exclusão de outras doenças granulomatosas.

¹ Otorrinolaringologista, Mestrando em Infectologia e Medicina Tropical.

² Professor Doutor, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da UFMG.

³ Professora Doutora, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical da UFMG.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 6 de setembro de 2010. cod. 7308
Artigo aceito em 13 de outubro de 2010.

INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) constitui grave problema de saúde pública no Brasil e no mundo, sendo endêmica em 88 países e a segunda doença mais importante dentre as causadas por protozoários com relevância médica, superada apenas pela malária. Minas Gerais é o oitavo estado brasileiro em número de casos notificados e o primeiro da região Sudeste em volume de casos/ano. Dos 853 municípios do estado, 401 já registraram ocorrência de transmissão de LTA. Entre 2001 e 2006, dentre os 11.007 casos notificados em Minas Gerais, foram registrados 100 óbitos pela doença, que tem tratamento bem estabelecido e é de notificação compulsória¹.

A LTA é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por diferentes espécies de protozoários do gênero *Leishmania*, que acomete pele e mucosas. Primariamente, é uma infecção zoonótica, afetando outros animais que não o ser humano, o qual pode ser envolvido secundariamente².

Apesar de ser menos frequente do que a forma cutânea, o comprometimento da mucosa nasal e/ou oral é geralmente mais grave, podendo deixar sequelas e provocar óbito^{3,4}. Além disso, o estigma psicossocial advindo desse agravo é algo ainda não mensurado pelos serviços de vigilância em saúde, desde que somente aqueles que sofrem suas consequências podem senti-las, nem tanto pela dor física, mas pelos danos psicológicos, sociais e comportamentais impostos pelo caráter muitas vezes repulsivo que adquirem as formas avançadas e mutilantes da doença¹. O tempo de evolução é o fator biológico que determina a disseminação do parasito e é um dos principais responsáveis pela gravidade das lesões mucosas e suas consequências^{3,4}.

O período de incubação da LTA é bastante variável. A observação de casos da infecção em populações fechadas e com identificação do momento de inoculação mostra período de incubação de dez a 60 dias⁵. A forma clínica predominante em 95% dos casos notificados é a cutânea, seguida pela mucosa em 3%-5% dos casos¹.

A leishmaniose mucosa (LM) é uma forma de leishmaniose tegumentar associada com a *L. braziliensis*, *L. panamensis* e, menos frequentemente, com a *L. amazonensis*. Na maioria dos casos, a doença mucosa ocorre após as lesões cutâneas, e o diagnóstico do envolvimento mucoso é estabelecido somente meses a anos após a cura clínica do sítio de infecção cutânea inicial. Alguns pacientes podem apresentar envolvimento nasal na ausência de doença cutânea⁶. O objetivo deste estudo é avaliar os marcadores clínicos que podem ter impacto no diagnóstico precoce da leishmaniose mucosa.

MATERIAL E MÉTODOS

O Ambulatório de Referência em Leishmaniose

Mucosa no anexo de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário tem recebido, em média, dois casos novos/mês de lesão nasal com a hipótese diagnóstica de leishmaniose mucosa, oriundos da rede municipal de saúde. Foi realizado um estudo transversal no período de abril de 2008 a abril de 2009, quando todos os pacientes atendidos no ambulatório foram avaliados por meio de entrevista estruturada, exame otorrinolaringológico com endoscopia nasal e biópsia da lesão, quando indicado, e acompanhados pelo período inicial de 12 meses. Como critério de inclusão, considerou-se o encaminhamento por suspeita de leishmaniose mucosa de pacientes que não haviam sido previamente tratados para leishmaniose cutânea. Pacientes com diagnóstico confirmado de outras doenças que comprometessem a mucosa respiratória superior foram excluídos.

O protocolo proposto para cada paciente incluiu: 1) entrevista clínica avaliando gênero, idade, relato de lesão cutânea prévia, início dos primeiros sintomas nas mucosas (em meses), localização da lesão mucosa (nasal e/ou orofaríngea); 2) endoscopia nasal especificando os locais acometidos; 3) biópsia das lesões mucosas suspeitas; 4) resultado do teste de Montenegro. Os casos confirmados foram encaminhados para o Centro de Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias da Instituição para tratamento clínico.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição sob o número 292/07. Os pacientes foram informados sobre os objetivos, metodologia, possíveis riscos e benefícios do estudo, sendo obtido Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por escrito, de todos os sujeitos da pesquisa.

RESULTADO

Foram avaliados 21 pacientes, com idade média de 59 anos, desvio padrão de 13 anos, sendo sete (35%) mulheres e 14 (65%) homens. Em relação à história prévia de lesão cutânea, oito (38%) pacientes referiram lesão cutânea prévia e apresentavam cicatriz, enquanto 13 (62%) não se lembravam e não tinham cicatriz sugestiva de comprometimento cutâneo anterior.

O tempo de início dos sintomas nasais e/ou orofaríngeos até a definição do diagnóstico variou de cinco meses a 20 anos, com duração média de seis anos. A Tabela 1 apresenta os dados dos 21 pacientes avaliados.

O teste de Montenegro apresentou pápula média de 14,5 mm (DP= 6,8 mm), a qual não se correlacionou com a duração da doença ($p=0,87$, Gráfico 1).

Quanto ao local de acometimento, comprometimento nasal exclusivo ocorreu em 10 (47%) casos, comprometimento concomitante do nariz e orofaringe em 10 (47%) e de orofaringe em um (4,8%) caso. Não se observou correlação entre local de comprometimento e tempo de início de sintomas ($p=0,14$). Realizou-se ava-

Tabela 1. Pacientes com diagnóstico recente de leishmaniose mucosa avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário, entre abril de 2008 e abril de 2009.

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Lesão cutânea	Início sintomas nas mucosas (meses)	Teste de Montenegro (mm)	Localização da lesão mucosa	Biópsia (parasito presente)
01	F	72	Sim	24	10	Nasal/Orofaringe	Não
02	M	64	Não	120	8	Nasal	Não
03	F	75	Não	17	18	Nasal	Não
04	F	46	Sim	120	22	Nasal	Não
05	M	69	Não	-	10	Nasal	Não
06	M	72	Não	24	5	Nasal/Orofaringe	Não
07	M	56	Não	5	13	Nasal/Orofaringe	Não
08	M	58	Não	18	Positivo ^a	Nasal/Orofaringe	Não
09	F	74	Não	240	Positivo ^a	Nasal/Orofaringe	Não
10	M	56	Não	108	17	Nasal	Não
11	M	74	Sim	24	Positivo ^a	Nasal	Sim
12	M	47	Sim	60	Positivo ^a	Nasal	Não
13	M	77	Sim	24	10	Nasal/Orofaringe	Não
14	M	72	Não	24	20	Nasal/Orofaringe	Não
15	M	45	Não	132	25	Nasal/Orofaringe	Não
16	M	41	Sim	24	Positivo ^a	Nasal/Orofaringe	Sim
17	M	24	Sim	4	15	Nasal	Não
18	F	59	Não	-	Positivo ^a	Nasal	Não
19	F	73	Não	12	Positivo ^a	Orofaringe	Não
20	M	34	Sim	11	Positivo ^a	Nasal/Orofaringe	Não
21	F	47	Não	240	8	Nasal	Não

^aPositivo entre 10 e 20 mm

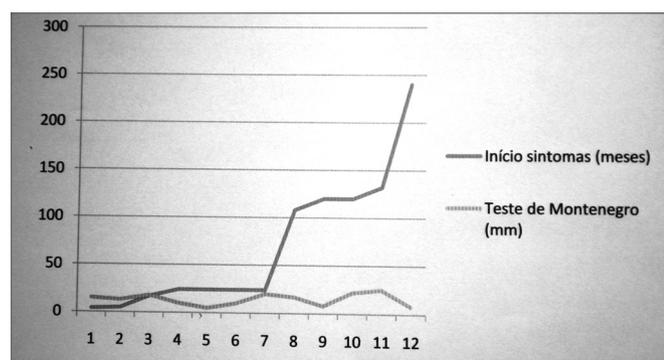


Gráfico 1. Correlação entre teste de Montenegro e início dos sintomas - Diâmetro da pápula do teste cutâneo de Montenegro e tempo de evolução dos sintomas clínicos de leishmaniose mucosa de pacientes avaliados no Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário entre abril de 2008 e abril de 2009.

liação histológica da lesão nos 21 pacientes examinados, encontrando-se o parasita em dois (9,5%) dos espécimes de mucosa nasal ou oral avaliados. A Tabela 1 apresenta o resumo dos dados analisados.

DISCUSSÃO

A mucosa nasal representa local de predileção para localização das lesões provocadas pela *L. braziliensis*, embora a mucosa bucal, a faringe e laringe possam ser atingidas⁴. Dos 21 pacientes examinados, 20 (94%) apresentavam lesões nasais isoladamente ou associadas a lesões orofaríngeas. Os sintomas e sinais mais precoces da leishmaniose mucosa são obstrução nasal, epistaxe; a partir de formação de um granuloma, em poucos dias ou meses, pode ocorrer perfuração do septo⁶.

História de LTA prévia ou cicatriz cutânea típica foi observada na minoria dos pacientes avaliados. Para o diagnóstico da leishmaniose mucosa, a história clínica e cicatriz cutânea típica têm sido consideradas como marcadores clínicos importantes para corroborar o diagnóstico de LM em pacientes com lesões nasais/orais granulomatosas inespecíficas⁷. No presente estudo, história de lesão cutânea ou cicatriz que indicasse leishmaniose cutânea não se mostrou bom marcador de predição para o diagnóstico de leishmaniose mucosa. Nesta série de casos, 62% dos pacientes não se lembravam do comprometimento cutâneo

e não tinham cicatriz sugestiva de lesão prévia. Esse dado é importante, por refletir o valor limitado de se considerar a história negativa do paciente quanto à leishmaniose prévia ou a ausência da cicatriz como indicadores para não se considerar a hipótese diagnóstica de leishmaniose mucosa no paciente com rinite crônica sem diagnóstico estabelecido. Como o encontro do parasita na lesão mucosa é incomum^{5,7}, confirmado pelo presente estudo, restam os testes imunológicos para auxiliar na definição do diagnóstico da leishmaniose mucosa.

O diagnóstico precoce da leishmaniose mucosa constitui o desafio principal do Programa de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana do Ministério da Saúde, que tem como objetivo reduzir as deformidades provocadas pela doença².

O longo tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico etiológico da forma mucosa da LTA pode refletir a limitação da formação de grande parte dos médicos para a abordagem adequada da leishmaniose mucosa, seja o médico generalista, muitas vezes não habilitado para fazer uma adequada abordagem das queixas nasais, seja o médico especialista, que frequentemente limita sua intervenção à realização da biópsia nasal, que, no caso da leishmaniose mucosa, é inconclusiva na maioria dos casos^{5,7}.

O atraso no diagnóstico, cujo tempo médio neste estudo foi de seis anos, poderia se justificar pela não procura do paciente por cuidados médicos. Contudo, como a obstrução nasal crônica é queixa que interfere diretamente na qualidade de vida e na capacidade laboral do indivíduo, é improvável que o atraso tenha decorrido por busca tardia de atendimento⁸. De fato, os pacientes com LM referem tratamento para rinite crônica durante longos períodos, sem diagnóstico etiológico definido⁶. Silveira et al., em estudo realizado no Estado do Paraná, encontraram que o intervalo de tempo entre a lesão cutânea e o aparecimento do comprometimento nasofaríngeo foi de até dois anos em 30,4% dos pacientes e superior a dez anos em 50,0%⁹.

O teste cutâneo de Montenegro é o teste mais largamente usado e confiável para a triagem dos indivíduos com suspeita de LTA, considerando o fato de o exame ter mais de 90% de sensibilidade e especificidade, conforme demonstrado em diversos estudos^{4,10-12}. Em áreas endêmicas, o teste de Montenegro positivo pode ser interpretado como leishmaniose pregressa, aplicação anterior de antígeno usado no teste, exposição ao parasita sem doença (infecção), alergia ao diluente do teste ou reação cruzada com outras doenças (doença de Chagas, esporotricose, hanseníase virchowiana, tuberculose, cromomicose, entre outras)². Como qualquer outro exame de triagem, a validade do resultado para o diagnóstico dependerá da história clínica e da prevalência da doença na população em estudo². O diâmetro médio da pápula do teste de Montenegro, encontrado na presente série,

está de acordo com os dados de literatura¹³, assim como a ausência de correlação entre o diâmetro da pápula e o tempo de início dos sintomas.

A pesquisa de anticorpos por meio da reação de imunofluorescência indireta não deve ser utilizada como critério isolado para diagnóstico de LTA, podendo ser associada, no diagnóstico diferencial com outras doenças, ao resultado do teste de Montenegro ou outras técnicas parasitológicas². Pacientes com lesões mucosas apresentam títulos mais altos e persistentes dessa reação, que pode ainda ser útil para seguimento da resposta ao tratamento na forma mucosa^{2,9}. Considerando-se que a *leishmania sp* é um protozoário que estimula a imunidade celular, compreende-se a razão de ser limitada a formação de anticorpos, avaliados pelo método de imunofluorescência^{2,11,14}.

A reação em cadeia de polimerase (PCR) é uma ferramenta útil no diagnóstico da LTA, considerando-se a dificuldade de se isolarem parasitas nas lesões mucosas, principalmente quando o objetivo é identificar a espécie¹⁵. A reação tem sido mais utilizada para fins de pesquisa, sendo pouco aplicada na rotina diagnóstica².

O diagnóstico diferencial da LTA inclui paracoccidiodomicose, carcinoma epidermoide, carcinoma basocelular, linfomas, rinofima, rinosporidiose, entomoforomicose, hanseníase virchowiana, sífilis terciária, perfuração septal traumática ou por uso de drogas, rinite alérgica, sinusite, sarcoidose, granulomatose de Wegener, dentre outras doenças mais raras^{7,14}.

A LTA é uma doença de notificação compulsória. Todo caso confirmado deve ser notificado e investigado pelos serviços de saúde, por meio da ficha de investigação padronizada pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)². O acompanhamento e a avaliação do sistema de informação devem ficar sob a responsabilidade da área técnica, responsável pela vigilância da LTA nos três níveis de gestão, municipal, estadual e federal².

Determinantes sociais e culturais podem influenciar a notificação. No estado do Acre, área endêmica com políticas públicas atuantes para o controle da leishmaniose, verificou-se, na microrregião onde se encontrou a maior ocorrência da forma mucosa (41,0%), que o intervalo transcorrido entre o início dos sintomas e a busca pelo tratamento variou de 2 a 9 meses¹⁶. A suposta maior ocorrência da forma mucosa seria, provavelmente, resultado da busca ativa pelos casos suspeitos e notificação eficiente.

As ações voltadas para o diagnóstico precoce e tratamento adequado dos casos de LTA devem ser de responsabilidade das secretarias municipais de saúde (SMS), com o apoio das secretarias estaduais e do Ministério da Saúde. O atendimento dos pacientes pode ser realizado por meio de demanda espontânea nas unidades de saúde, por busca ativa de casos em áreas de transmissão, quando indicado pela vigilância epidemiológica ou pela equipe de saúde da família, ou, ainda, nas áreas de risco onde

é difícil o acesso da população às unidades de saúde².

CONCLUSÃO

Concluindo, o diagnóstico tardio da leishmaniose mucosa parece estar associado a fatores educacionais, sociais, econômicos e geográficos. O exame otorrinolaringológico associado à realização do teste de Montenegro continuam sendo os elementos mais importantes para o diagnóstico, embora de caráter usualmente presuntivo. São necessários mais trabalhos, com emprego de novas técnicas, visando à identificação do parasita ou de seus constituintes nas lesões mucosas, para melhorar a acuidade diagnóstica.

Em relação à atenção primária à saúde no âmbito nacional, é relevante levantar a questão do preparo das equipes do Programa de Saúde da Família para a busca ativa de casos em áreas endêmicas, assim como para valorizar as queixas nasais desses pacientes. Provavelmente, constituem condições essenciais para o diagnóstico precoce da LTA o aumento da disponibilidade do teste de Montenegro e o estímulo à educação médica continuada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Secretaria de Estado da Saúde. Superintendência de Epidemiologia. Análise da situação de saúde em Minas Gerais; 2006
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. Segunda Edição. Brasília - DF; 2007
3. Passos VMA, Barreto SM, Romanha AJ, Krettli AU, Volpini AC, Gontijo CMF et al. Leishmaniose tegumentar na Região Metropolitana de Belo Horizonte: aspectos clínicos, laboratoriais, terapêuticos e evolutivos (1989-1995). *Rev Soc Bras Med Trop.*2001;34:5-12.
4. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) Braziliensis* L(V)b in Três Braços, Bahia - Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.*1994;27(2):93-101.
5. Carvalho L P, Passos S, Bacellar O, Lessa M, Almeida R P, Magalhães A et al. Differential immune regulation of activated T cells between cutaneous and mucosal leishmaniasis as a model for pathogenesis. *Parasite Immunol.*2007;29:251-8.
6. Lessa MM, Lessa HA, Castro TWN, Oliveira A, Scherifer A, Machado P et al. Mucosal leishmaniasis: epidemiological and clinical aspects. *Braz J Otorhinolaryngol.*2007;73(6):843-7.
7. Boaventura VS, Café V, Costa J, Oliveira F, Bafica A, Rosato A et al. Concomitant early mucosal and cutaneous leishmaniasis in Brazil. *Am J Trop Med Hyg.*2006;75(2):267-9.
8. Lambertucci JR, Coulaud R, Silva LCS. Mucosal leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med.*2003;36(2):307-8.
9. Silveira TGV, Arraes SMA, Bertolini DA, Teodoro U, Lonardoni MVC, ACBS Roberto. Observações sobre o diagnóstico laboratorial e a epidemiologia da leishmaniose tegumentar no Estado do Paraná, sul do Brasil. *Rev Soc Bras Med.*1999;32(4):413-23.
10. Furtado T. Critérios para o diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana. *An Bras Dermatol.*1980;55(2):81-6.
11. Follador I, Araujo C, Cardoso MA, Tavares-Neto J, Barral A, Miranda JC et al. Surto de leishmaniose tegumentar americana em Canoa, Santo Amaro, Bahia, Brasil. *Rev Soc Bras Med.*1999;32(5):497-503.
12. Stolf HO, Alencar Marques S, Marques MEA, Yoshida ELA, Dillon NL. Surto de leishmaniose tegumentar americana em Itaporanga, São Paulo (Brasil). *Rev Inst Med Trop S Paulo.*1993;35(5):437-42.
13. Nogueira MF, Goto H, Sotto MN, Cucé LC. Cytokine profile in Montenegro skin test of patients with localized cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop S Paulo.*2008;50(6):333-7.
14. Secretaria Municipal de Saúde. Recomendações para o manejo clínico da leishmaniose tegumentar e visceral. Belo Horizonte; 2007
15. Bracho CO, Quintana LP, Arenas SM, Parra MR. Polymerase chain reaction with two molecular targets in mucosal leishmaniasis diagnosis: a validation study. *Mem Inst Oswaldo Cruz.*2007;102(5):549-54.
16. Silva NS, Viana AB, Cordeiro JA, Cavasini CE. Leishmaniose tegumentar americana no estado do Acre, Brasil. *Rev Saúde Pública.*1999;33(6):554-9.