

RELATO DE CASO

LEISHMANIOSE VISCERAL FATAL ASSOCIADA À SÍNDROME DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA: RELATO DE CASO COM ACHADOS NECROSCÓPICOS E ESTUDO IMUNO-HISTOQUÍMICO

Carlos Cesar Formiga Ramos, Maria Irma Seixas Duarte e
Ana Maria de Oliveira Ramos

Um caso de leishmaniose visceral em associação com a síndrome da imunodeficiência adquirida em paciente do sexo masculino, com 32 anos de idade é relatado, tendo a protozoonose sido responsável pelo óbito do paciente. À necrópsia, a leishmaniose visceral manifestou-se de uma forma atípica, com intenso parasitismo visceral, comprometendo órgãos não comumente atingidos pela doença, tais como adrenais, rins, pulmão e cérebro. Os órgãos do sistema fagocítico mononuclear foram intensamente afetados e macrófagos parasitados foram observados na luz de pequenos vasos em vários tecidos. Foi realizado estudo imuno-histoquímico de amostras tissulares de baço, linfonodo e cérebro, comprovando-se a presença de material antigênico relacionado com a leishmânia.

Palavras-chaves: Calazar e AIDS. Leishmaniose visceral. Síndrome de imunodeficiência adquirida. Estudo imuno-histoquímico.

Atualmente, a leishmaniose visceral (LV) é encontrada em associação com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) em vários países da Europa, incluído Espanha, Portugal, Itália e França, bem como em pacientes HIV positivos que viajaram nestas áreas ou em outras regiões do mundo, endêmicas para LV^{3 11 12 16}. No Brasil, poucos casos desta associação têm sido relatados, muito embora a LV seja endêmica em vários estados do país¹⁴.

A cidade de Natal, Rio Grande do Norte, atualmente é endêmica para LV. No período de novembro/1990 a dezembro/1992, foram diagnosticados 149 casos de LV no Hospital Giselda Trigueira (HGT), o qual atende exclusivamente pacientes com doenças infecto-contagiosas, 13 dos quais foram a óbito. Concomitantemente, nesse mesmo período, foram registrados 102 casos de AIDS, sendo realizada a autópsia em 23 casos. A associação LV/AIDS foi evidenciada em 2

cadáveres, embora em apenas um deles a LV tenha sido responsável pelo óbito. Aspectos clínicos e necroscópicos deste último caso são relatados.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 32 anos, divorciado, heterossexual promíscuo, natural de Salvador, BA, residente em Natal há 2 anos, porém com várias viagens ao sul do país, foi internado no HGT em novembro de 1990 com astenia, febre irregular e edema de membros inferiores há 15 dias. Quatro meses antes ele havia apresentado um quadro pneumônico diagnosticado como tuberculose ao RX de tórax e pela baciloscopia. Nessa época, anticorpos anti-HIV foram detectados pelo Elisa e confirmados pela imunofluorescência. Foi inicialmente tratado com esquema I para tuberculose mas, devido à elevação das transaminases, foi feita a substituição pelo esquema alternativo (estreptomina, etambutol e hidrazida). Nos 3 meses seguintes houve melhora do quadro pulmonar, todavia com importante perda de peso (10kg) e diarreia intermitente.

Na admissão em novembro/1990, encontrava-se com estado geral regular, descorado, icterico,

Serviço de Verificação de Óbitos do Estado do Rio Grande do Norte e Departamento de Patologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN.

Endereço para correspondência: Dr. Carlos Cesar Formiga Ramos. Av. Prof. João Machado 2990, Capim Macio, 59078-340 Natal, RN. Fone: (084)211-3735; Fax: (084)2216308.

Recebido para publicação em 15/03/94.

febril, com edema de membros inferiores e com lesões de monilíase oral. Havia ascite, o fígado ultrapassava em 10cm o rebordo costal direito e o baço foi palpado 5cm abaixo do rebordo costal esquerdo.

Achados laboratoriais relevantes incluíram hemoglobina 6,6g%, hemácias 2.200.000/mm³, leucócitos 1.700/mm³, plaquetas 139.000/mm³, bilirrubinas totais 7,3g% (albumina 1,7g%), TAP 76%-14", TGO 38U e TGP 18U.

O paciente evoluiu com anemia importante, sendo necessário o emprego de transfusões sang:uínas. Um mielograma revelou inúmeras formas amastigotas de leishmânias.

Optou-se pelo tratamento com anfotericina B, pois um novo TAP (57%-17") indicava dano hepático. O paciente só fez uso de duas doses do medicamento, passando a apresentar quadro de insuficiência respiratória importante e rebaixamento do nível de consciência. Adicionou-se sufametoxazol-trimetropina e cefalosporina ao esquema terapêutico, porém houve piora do quadro respiratório, ocorrendo o óbito no 8º dia de internamento.

Aspectos necroscópicos

Macroscopia: cadáver com estado geral comprometido, icterico, (+ + /4 +), com hidrotórax bilateral, ascite, hepato-esplenomegalia e aumento difuso dos linfonodos para-aórticos, traqueobrônquicos, do hilo hepático, do hilo esplênico e perigástricos. O maior linfonodo media 2,5cm, localizava-se no hilo hepático e, juntamente com outros menores, envolvia o colédoco terminal. O fígado era castanho-amarelado e pesava 3345g; o baço pesava 1800g, tinha cápsula tensa, era congestionado e com polpa difluente. Os pulmões eram edemaciados e congestionados e havia nódulo amarelado de 1cm no ápice do direito, com 1cm de diâmetro; os lobos inferiores eram condensados. Havia lesão erosada na mucosa da junção esôfagogastrica, medindo 1,6cm no maior eixo. O cérebro era edemaciado, com vasos das leptomeninges bastante congestionados.

Microscopia: foi observado intenso parasitismo por formas amastigotas de leishmanias no baço, nos linfonodos, no fígado, nas adrenais, nos rins e nos pulmões. Os parasitos também foram vistos

englobados por macrófagos na luz de pequenos vasos do pulmão, dos rins, do pâncreas, das adrenais e do coração.

No fígado, as leishmânias predominaram em células de Küpffer da zona acinar 1, em macrófagos portais e em nódulos parasitários parenquimatosos. Os espaços porta eram alargados por intenso infiltrado inflamatório linfoplasmocitário, com discreta proliferação de ductos biliares. Alguns hepatócitos mostravam impregnação biliar citoplasmática. Os nódulos parasitários eram de tamanho variado, por vezes confluentes e extensos, causando atrofia dos hepatócitos (Figura 1). Eram constituídos por células inflamatórias mononucleares e, principalmente, por macrófagos intensamente parasitados por formas amastigotas. Estas eram mais evidentes pela coloração de Gomori-metenamina-prata (GMS), salientando-se seu núcleo e cinetoplasto.

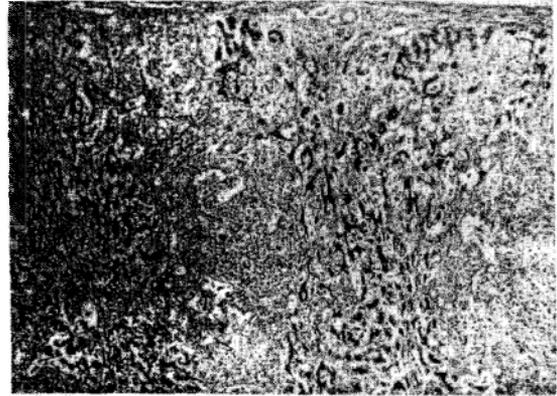


Figura 1 - Extensos nódulos parasitários causando atrofia do parênquima hepático (Tricrômico de Masson X40).

Os linfonodos revelaram, além de intensa parasitose, acentuada histiocitose sinusoidal, redução dos folículos linfóides e depleção da zona dos linfócitos T, aspectos estes também observados no baço.

Nos rins havia infiltração linfoplasmocitária intersticial, necrose tubular aguda e nefrose colêmica; macrófagos parasitados foram detectados no interstício e na luz de capilares glomerulares e de vasos peritubulares (Figura 2).

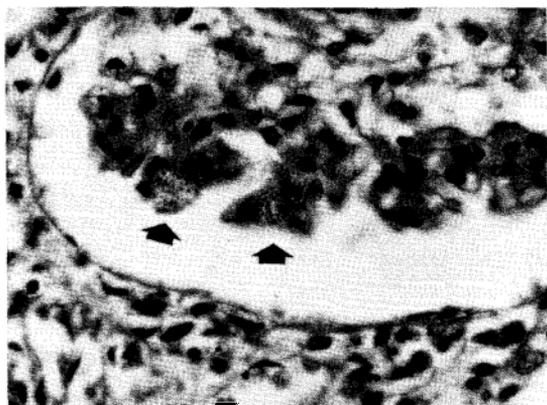


Figura 2 - Macrófagos repletos de leishmânias na luz de capilares glomerulares (HE X100).

Macrófagos ricos em leishmânias também foram vistos, de modo focal, no interstício e na luz de pequenos vasos das adrenais e, em área, constituíram nódulo semelhante aos vistos no fígado, porém em menor dimensão (Figura 3).

Os pulmões eram sede de congestão, edema e focos de hemorragia, sendo detectados macrófagos parasitados em capilares septais e na luz alveolar (Figuras 4 e 5). O nódulo visto no ápice do pulmão direito correspondia a um foco de necrose caseosa, sendo negativa a pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes.

Havia focos de infiltração linfoplasmocitária no pericárdio e no interstício miocárdico, por vezes relacionados com necrose de células miocárdicas isoladas; ocasionais macrófagos parasitados também

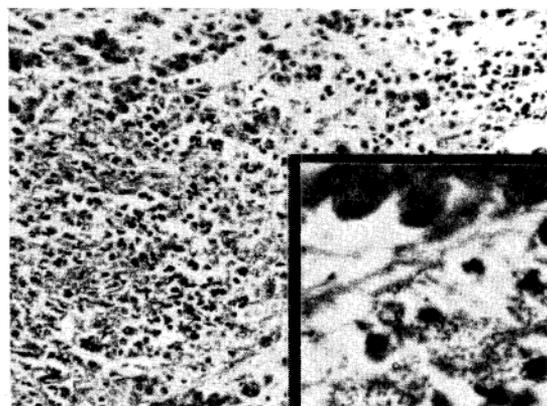


Figura 3 - Nódulo parasitário na adrenal (HE X100). Maior detalhe das formas amastigotas (HE X400).

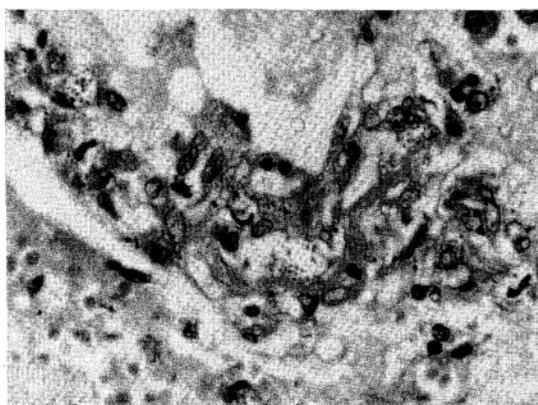


Figura 4 - Leishmânias no citoplasma de macrófagos em septo alveolar pulmonar (HE X400).

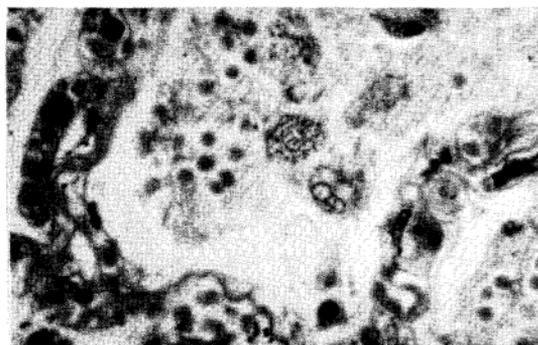


Figura 5 - Macrófagos parasitados livres na luz de alvéolo pulmonar (HE X400).

foram vistos na luz de pequenos vasos intersticiais, porém sem parasitismo de células musculares.

O cérebro exibia edema e congestão, com ocasionais áreas de aumento do número de células da micróglia, notando-se, em algumas células, vacuolização citoplasmática, embora não fossem detectados parasitos.

Foram observados esporos e hifas de *Candida sp* sobre a lesão da mucosa esôfago-gástrica.

A pesquisa imuno-histoquímica de material antigênico relacionado com a leishmânia resultou positiva em amostras de linfonodo, baço e cérebro, sendo encontradas formas amastigotas e material antigênico particulado, inclusive em células macrofagiais e na luz de vasos do sistema nervoso (Figura 6). Utilizou-se no estudo o anticorpo

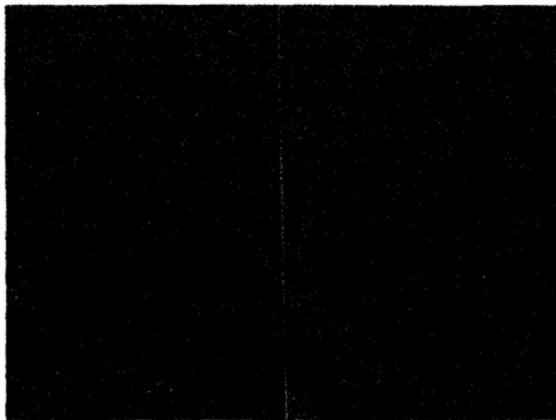


Figura 6 - Forte reatividade com anticorpos antileishmãnia no citoplasma de célula macrofagial. (a) e em macrófago intravascular do cérebro (b) (Imuno-histoquímica X400).

primário, policlonal, produzido no Laboratório de Patologia de Moléstias Infecciosas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, coelho antileishmãnia com título 1/200, pelo método avidina-biotina peroxidase.

DISCUSSÃO

A LV é uma doença endêmica na Espanha e em outros países mediterrâneos, comportando-se como uma enfermidade oportunística em pacientes HIV-infectados. Nestas regiões, sugere-se que a LV deva ser incluída como indicadora de AIDS, à semelhança com o que já se preconiza com relação às conhecidas doenças oportunísticas HIV-associadas^{11 12 16}.

Os portadores desta associação geralmente apresentam o quadro clínico clássico da LV, com hepato-esplenomegalia presente em mais de 73% dos casos¹⁶. Esplenomegalia gigante foi observada em 5 de 16 casos da série de Montalban et cols¹², embora se saiba que na AIDS há depleção dos macrófagos responsáveis pelo crescimento do baço¹⁶. A esplenomegalia pode estar ausente, igual ao observado na LV em portadores de outros tipos de imunodeficiência⁷.

Outras manifestações adicionais, que fogem do padrão clássico, são a disseminação cutânea sistêmica^{11 12}, a concomitância de parasitos em lesões de sarcoma de Kaposi^{12 18 20}, a ocorrência de síndrome de má absorção por parasitismo da mucosa

intestinal^{1 5 19}, o desenvolvimento de anemia aplásica⁹ e a hiperplasia regenerativa do fígado em decorrência de bloqueios vasculares sinusoidais por parasitismo acentuado de células de Küpffer⁸. Parasitismo da mucosa gástrica foi observado em casos de Ocaña e cols e de Pesce e cols, citados por Altés e cols¹ e a LV foi diagnosticada através de biópsia gástrica endoscópica em um caso referido por Coppola⁴.

Com relação aos aspectos anatomopatológicos do presente caso, alguns achados são típicos da LV clássica, embora com um exagero no grau de parasitismo dos órgãos do sistema fagocítico mononuclear. Outros, entretanto, não foram anteriormente descritos.

O comprometimento renal caracterizado por infiltrado linfoplasmocitário intersticial a nível cortical é observado na LV, no entanto, não há referência à presença de macrófagos parasitados nas áreas de inflamação, ou na luz de capilares glomerulares e de vasos intersticiais¹⁵.

Há relatos do encontro de macrófagos parasitados à luz alveolar em necrópsia e em lavado brônquico de pacientes aidéticos^{10 16 18}, sendo considerado um achado incomum nos casos sem imunodeficiência¹⁷. Tal aspecto, entretanto, foi referido por Andrade & Andrade em estudo de necrópsias realizadas na era pré-AIDS, porém, nesses casos, foi difícil a detecção dos parasitos².

A ocorrência de nódulos parasitários no fígado não é exclusividade da associação LV/AIDS, tendo sido observada em pacientes não aidéticos^{2 6}. No presente caso, entretanto, o número e as dimensões dos nódulos e o intenso parasitismo dos mesmos não é usual. Nódulo parasitário na adrenal também não é encontrado na forma clássica da LV.

O envolvimento inflamatório do pericárdio e a miocardite linfocítica focal são considerados inespecíficos em pacientes portadores de LV clássica¹³.

A aparente ausência de parasitismo do sistema nervoso central em preparações histológicas de rotina não implica na falta de comprometimento do mesmo pela LV; a detecção de formas amastigotas e de material antigênico particulado em células da micróglia pela imuno-histoquímica comprova que, na imunodeficiência, o tecido nervoso também pode ser afetado.

O óbito dos portadores da associação LV/AIDS pode ocorrer durante o primeiro ataque da LV, porém alguns pacientes mostram uma boa resposta ao tratamento com antimoniais pentavalentes, embora uma maior proporção evolua para doença crônica^{11 16}. A morte geralmente não é atribuída à protozoonose, sendo, em alguns casos, decorrente de severa doença respiratória clinicamente diagnosticada como pneumonia intersticial. Alguns casos, todavia, quando estudados microscopicamente, revelam comprometimento pulmonar extenso por formas amastigotas de leishmânia^{10 16}.

No presente caso, a falta de disseminação da tuberculose e a ausência de bacilos álcool-ácido resistentes na lesão pulmonar devem ser encaradas como uma boa resposta terapêutica aos tuberculostáticos. As provas de função hepática alteradas, observadas desde a primeira investigação semiológica, foram consideradas como decorrentes do severo parasitismo hepático e da hiperplasia intensa de linfonodos coledocianos, provavelmente já existentes na ocasião em que a AIDS e a tuberculose foram diagnosticadas. A LV foi a causa da morte do paciente, principalmente relacionada com o comprometimento hepático e pulmonar, parecendo ter havido uma verdadeira embolização pulmonar e sistêmica de macrófagos parasitados, com bloqueio vascular no leito capilar de vários órgãos na fase terminal da doença. A tuberculose e a monilíase foram outras infecções oportunistas encontradas.

SUMMARY

A case of fatal visceral leishmaniasis associated with immunodeficiency syndrome in a 32 year-old male patient is reported. The protozoonosis was responsible for the patient's death. Visceral leishmaniasis showed itself in an atypical form, at necropsy, with an intense parasitization of the mononuclear phagocytic system and damaging organs not usually affected by the disease, such as the adrenals, the kidneys, the lungs and the brain. Parasitised cells were observed within small vessels in several tissues. An immunohistochemical study was done on samples from the spleen, lymphonodes and brain, showing strong reactivity with antibody directed against leishmania.

Key-words: Kala-azar associated with AIDS. Visceral leishmaniasis. Acquired immunodeficiency syndrome. Immunohistochemical study.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Altés J, Salas A, Llompart A, Obrador A. Small intestinal involvement in visceral leishmaniasis. The American Journal of Gastroenterology 86:1283, 1991.
2. Andrade Z, Andrade S. Alguns novos aspectos da patologia do calazar. Estudo morfológico de 13 casos necropsiados. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 8:259-266, 1966.
3. Antunes F, Carvalho C, Tavares L, Botas J, Forte M, Del Rio AM, Dutschmann L, Costa A, Abranches P, Silva Pereira C, Paiva JED, Carvalho Araújo F, Baptista A. Visceral leishmaniasis recrudescence in a patient with AIDS. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 81:595, 1987.
4. Coppola F, Recchia S, Ferrari A, Del Sedine L. Visceral leishmaniasis in AIDS with gastric involvement. Gastrointestinal Endoscopy 38:76-78, 1992.
5. Detry A, Similowski P, Jais P, Rosenheim M, Katlama C, Maheu E, Kazaz D, Fassin D, Danis M, Gentilini M. AIDS-associated leishmaniasis: an unusual gastro-duodenal presentation. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 84:239-240, 1990.
6. Duarte MIS, Corbett CEP. Histopathological patterns on the liver involvement in visceral leishmaniasis. Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo 29:131-136, 1987.
7. Fernandez-Guerrero ML, Aguado JM, Buzon L, Barros C, Montalban C, Martin C, Bouza E. Visceral leishmaniasis in immunocompromised hosts. The American Journal of Medicine 83:1098-1102, 1987.
8. Fernandez-Miranda C, Colina F, Delgado JM, Lopez-Carreira M. Diffuse nodular regenerative hyperplasia of the liver associated with human immunodeficiency virus and visceral leishmaniasis. The American Journal of Gastroenterology 88:433-435, 1993.
9. Grau JM, Bosh X, Salgado AC, Urbano-Márquez A. Human Immunodeficiency Virus (HIV) and aplastic anemia. Annals of Internal Medicine 110:576-577, 1989.
10. Heudier P, Taillan B, Garnier G, Marty P, Fuzibet JG, Dujardin P. Localisation pulmonaire d'une leishmaniose viscerale au cours de l'infection par le VIH. Presse Medicale 22:1060, 1993.
11. Montalban C, Calleja JL, Erice A, Laguna F, Clotet B, Podzamczar D, Cabo J, Mallolas J, Yebra M, Gallego A. Visceral leishmaniasis in patients infected with human immunodeficiency virus. Journal of Infection 21:261-270, 1990.

12. Montalban C, Martinez-Fernandez R, Calleja JL, Garcia-Diaz JD, Rubio R, Dronza F, Moreno S, Yebra M, Barros C, Cobo J, Martinez MC, Ruiz F, Costa JR. Visceral leishmaniasis (Kala-azar) as an opportunistic infection in patients infected with the human immunodeficiency virus in Spain. *Reviews of Infectious Diseases* 11:655-660, 1989.
13. Morais CF, Duarte MIS, Corbett CEP, Reis MM. Alterações morfológicas cardíacas no curso de leishmaniose visceral humana. Estudo baseado em 16 casos de necrópsia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 51:441-445, 1988.
14. Nicodemo EL, Duarte MIS, Corbett CEP, Nicodemo AC, Matta VLR, Chebabo R, Amato Neto V. Visceral leishmaniasis in AIDS patient. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 32:310-311, 1990.
15. Nicodemo EL, Duarte MIS, Nicodemo AC, Amato Neto V. Aspectos clínico-laboratoriais da nefrite intersticial da leishmaniose visceral. *Revista Paulista de Medicina* 102:19-22, 1984.
16. Peters BS, Fish D, Golden R, Evans DA, Bryceson ADM, Pinching AJ. Visceral leishmaniasis in HIV infection and AIDS: clinical features and response to therapy. *Quarterly Journal of Medicine. New Series* 77, 283:1101-1111, 1990.
17. Raso P, Siqueira JT. Subsídio ao conhecimento da anatomia patológica da leishmaniose visceral, com especial referência às lesões pulmonares e cardíacas. *O Hospital* 54:145-163, 1964.
18. Romeu J, Mill AF, Batlle M, Sirera G, Ferrandiz C, Carreras A, Codom MJ, Clotet B. Visceral leishmaniasis involving lung and cutaneous Kaposi's sarcoma. *AIDS* 5:1272, 1991.
19. Sendino A, Barbado JF, Mostaza JM, Fernández-Martin J, Larrauri J, Vázquez-Rodriguez JJ. Visceral leishmaniasis with malabsorption syndrome in patient with acquired immunodeficiency syndrome. *The American Journal of Medicine* 89:673-675, 1990.
20. Smith D, Gazzard B, Lindley RP. Visceral leishmaniasis (Kala-azar) in patient with AIDS. *AIDS* 3:41-43, 1989.