

Leishmaniose mucosa fatal em criança* *Fatal mucosal leishmaniasis in a child**

Daniela Velozo¹
Maria Custódia Machado Ribeiro³
Izelda Maria Carvalho Costa⁵

Andréa Cabral²
Jorgeth de Oliveira Carneiro da Motta⁴
Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio⁶

Resumo: A leishmaniose tegumentar americana, doença endêmica e crescente no Brasil, pode manifestar-se por úlceras na pele e lesões nas mucosas nasal, oral e faringiana. O antimônio pentavalente é a droga de primeira escolha no tratamento, com resposta menos favorável nas formas mucosas. Destaca-se a dificuldade para diagnosticar e tratar um caso de leishmaniose mucosa em criança de cinco anos que teve exames parasitológicos, imunológicos e reação em cadeia da polimerase negativos. Somente após várias repetições o esfregaço foi positivo. A paciente apresentou infecção bacteriana secundária persistente das lesões e falta de resposta a drogas específicas e antibióticos, evoluindo para septicemia e óbito. Palavras-chave: Evolução fatal; Leishmaniose mucocutânea; Septicemia

Abstract: American cutaneous leishmaniasis, an endemic and increasing disease in Brazil, can present as skin ulcers and lesions in the mucous membranes of the nose, mouth and pharynx. Pentavalent antimony is the first choice drug for treatment, with a less favorable response of the mucosal forms. The difficulty of diagnosing and treating a case of mucosal leishmaniasis in a five-year-old child, with negative parasitological and immunological tests and polymerase chain reaction is emphasized. Only after several attempts was the smear test positive. The patient developed persistent secondary bacterial infection on the lesions, lack of response to specific drugs and antibiotics and evolved to septicemia and death.

Keywords: Fatal outcome; Mucocutaneous leishmaniasis; Septicemia

INTRODUÇÃO

A prevalência da leishmaniose tegumentar americana no Brasil é a maior das Américas. A média anual tem sido 35.000 casos.^{1,2} As principais espécies que causam a doença no país são *Leishmania (Viannia) guyanensis*, *Leishmania (Viannia) braziliensis* e *Leishmania (Leishmania) amazonensis*.²

A doença pode apresentar-se nas formas cutânea localizada (LC), cutânea disseminada (LD), cutânea difusa (LCD) e mucosa (LM), com ou sem lesões na pele.

A leishmaniose mucosa (LM) ocorre em per-

centual que varia de três a 5% dos casos de infecção por *L (V) braziliensis*,^{3,4} é mais grave e pode deixar seqüelas. Geralmente inicia-se meses ou anos após a involução das lesões de pele. As mucosas mais acometidas são as do nariz, faringe, laringe e boca. Pode complicar por infecções como rinite, sinusite, meningite e broncopneumonia, sendo esta última a principal responsável pelo óbito.⁴

O diagnóstico é feito pela clínica, epidemiologia e por exames laboratoriais. O exame direto é posi-

Recebido em 02.01.2003.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 30.12.2005.

* Trabalho realizado nos Serviços de Dermatologia e de Pediatria do Hospital Universitário de Brasília - HUB e no Laboratório de Dermatocologia da Universidade de Brasília - UnB - Brasília (DF), Brasil.

Conflito de interesse declarado: Nenhum

¹ Ex-residente do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília - HUB - Brasília (DF), Brasil.

² Ex-residente do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília - HUB - Brasília (DF), Brasil.

³ Médica do Serviço de Pediatria do Hospital Universitário de Brasília - HUB - Brasília (DF), Brasil.

⁴ Dermatologista do Hospital Universitário de Brasília - HUB. Mestranda do curso de pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília - UnB - Brasília (DF), Brasil.

⁵ Doutora em Dermatologia. Orientadora do curso de pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília - UnB. Professora adjunta da Universidade de Brasília - UnB. Coordenadora da disciplina de Dermatologia. Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília - HUB - Brasília (DF), Brasil.

⁶ Professora da Universidade de Brasília. Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília - HUB - Brasília (DF), Brasil.

tivo em 75% das lesões cuja evolução varia de dois a seis meses e em 20% após esse tempo.^{1,4} A cultura e a inoculação em hamster têm sensibilidade de 30 e 50%, respectivamente.^{1,4} A intradermorreação de Montenegro (IDRM) é positiva em 82,4 a 100% no momento do diagnóstico.⁵ Pode ser negativa na doença com até quatro meses de evolução, na LCD e em imunossuprimidos.

A imunofluorescência indireta (IFI) é positiva em 71% na LC e 100% na LM.⁶ A reação em cadeia da polimerase (PCR) *a fresco*, isoladamente, é mais sensível do que qualquer outro método convencional.⁷ A histopatologia demonstra infiltrado histiolinfoplasmocitário e, raramente, amastigotas. Pode apresentar granuloma tuberculóide.⁸

O tratamento de primeira escolha é o antimônio pentavalente em dose de 10 a 20mg/SbV/kg/dia, EV ou IM, durante 20 dias na LC e 30 dias na LM.^{1,4} Sua toxicidade é dose-dependente e manifesta-se no coração, nos rins e no fígado. A anfotericina B clássica é a segunda escolha.

RELATO DE CASO

Criança de cinco anos, do sexo feminino, parda, natural e procedente do Distrito Federal (DF). A mãe referiu viagem ao Paraná com a criança aos dois anos de idade e óbito de outra filha aos quatro anos com suspeita de fibrose cística. Relatou que em fevereiro de 2001 a criança apresentou pápula eritematosa na região malar direita com secreção purulenta que, tratada com neomicina tópica e cefalosporina, teve remissão. Em junho surgiram novas lesões na face e microadenomegalia cervical que tiveram melhora com o mesmo tratamento. Em agosto surgiram obstrução e infiltração da mucosa nasal, tratada como rinite alérgica sem melhora. Em novembro teve ulceração com secreção purulenta da mucosa nasal esquerda, que melhorou quando tratada com anti-histamínico e cefalosporina. Em dezembro apresentou perfuração do septo nasal, sendo indicada biópsia, que não foi realizada.

Em março de 2002, apresentava destruição parcial da cartilagem da asa nasal esquerda e perfuração do septo, lesão granulosa no palato duro, lesões infiltradas no mento e região malar esquerda, e poliadenomegalia cervical (Figuras 1 e 2).

As hipóteses diagnósticas principais foram leishmaniose e linfoma. Foram normais ou negativos: hemograma, bioquímica, complemento, várias culturas para leishmaníase, micobactérias e fungos, c-ANCA, FAN, PPD, dosagem de imunoglobulinas, anti-HIV, IDRM (três vezes), IFI para LTA (duas vezes), inoculação em hamster (três meses), PCR para leishmaníase em biópsia de mucosa incluída em parafina e radiografia



FIGURA 1: Ulceração na narina esquerda com halo de eritema. Duas placas eritematosas com bordas bem definidas na região perioral

de tórax. A tomografia dos seios da face mostrou pansinusite. O exame histopatológico revelou infiltrado com granulomas contendo células epitelióides e gigantes, com necrose e neutrófilos no centro (Figura 3), compatível com tuberculose. A imuno-histoquímica era positiva para CD34, sem vasculite granulomatosa e negativa para marcadores de neoplasia e bacilo da tuberculose.

Sendo o exame histopatológico compatível com tuberculose e todos exames negativos para leishmaníase, foi iniciado esquema tríplice (rifampicina, isoniazida e pirazinamida), por consenso entre a



FIGURA 2: Lesão infiltrada e ulcerada na mucosa do palato duro, apresentando secreção purulenta e pontos hemorrágicos

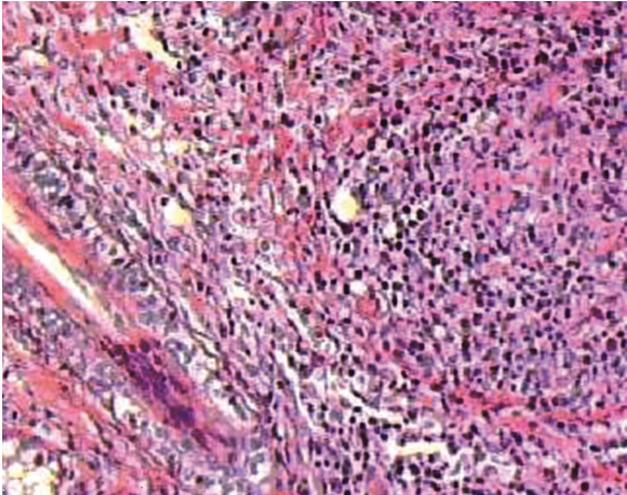


FIGURA 3: Granuloma com células epitelióides e gigantes. Necrose e neutrófilos no centro (HE 10x)

Pediatria e a Dermatologia. Surgiram novas lesões após um mês de tratamento, sendo as drogas suspensas. Repetida a rotina para LTA, foi achada amastigota no esfregaço (Figura 4).

Foi iniciado tratamento com 20mg SbV/kg em dias alternados (23 dias) pela Pediatria. A criança apresentou novas lesões, e foi usada anfotericina B lipossomal na dose total de 517mg, com aumento da uréia e creatinina, queda do estado geral e agravamento das lesões, atingindo nariz, lábios, palato duro e mole, regiões perioral e malar esquerda (Figuras 5 e 6).

Houve persistência da infecção secundária – isolados estafilococos e pseudomonas, sensíveis *in vitro*, mas resistentes *in vivo*, à terapia com amoxicilina, associação amoxicilina-clavulanato, aminoglicó-

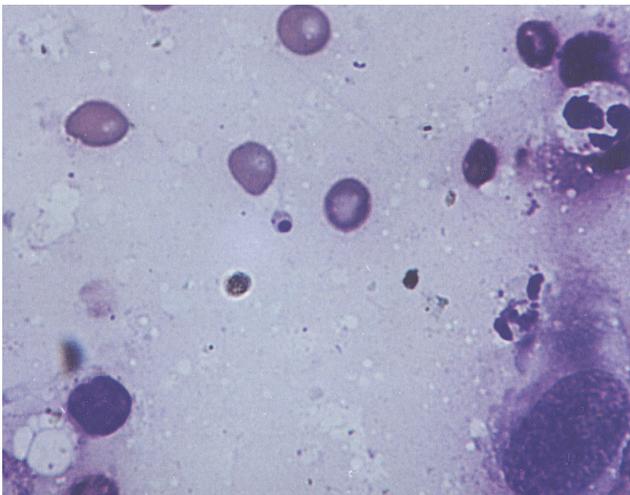


FIGURA 4: Forma amastigota de *Leishmania* em esfregaço corado pelo Giemsa

sídeos, cefalosporinas, ciprofloxacina, vancomicina e imipenem –, tendo a criança evoluído com broncopneumonia, sepse e óbito em agosto de 2002.

DISCUSSÃO

Considerando o período de incubação da LTA de um a três meses, se a criança tivesse adquirido a doença em viagem no norte do Paraná, três anos antes do início das lesões, estaria muito prolongado. Esse estado é endêmico,⁹ mas também no DF são registrados casos autóctones desde 1980.¹⁰ A criança freqüentava chácara no DF, próxima a córrego circundado por mata, havendo, portanto, a possibilidade de ter aí se infectado.

A lesão iniciou por pápula na face que evoluiu para lesão ectimóide, tratada com antibióticos sem resposta adequada. Algumas vezes, a lesão inicial da LTA pode passar despercebida ou mesmo apresentar-se semelhante à picada de inseto e regredir espontaneamente, sem deixar cicatriz, o que pode ocorrer em 15% dos casos. Outras vezes, pode simular impetigo, foliculite ou ectima, como aconteceu neste caso.

A leishmaniose tegumentar americana pode atingir indivíduos de qualquer idade, sendo mais freqüente dos 20 aos 40 anos. A incidência em crianças depende da faixa etária, variando de 4,6 a 25% em crianças até os 10 anos. Em estudo retrospectivo de série de casos com 379 pacientes atendidos no serviço de Dermatologia do HUB, foram analisados dados de crianças até 10 anos, encontrando-se cinco (22,72%) com LM, todas apresentando infiltração no septo nasal.¹¹

Saliente-se a grande dificuldade em confirmar o diagnóstico deste caso, uma vez que a IDR (três exames), a IFI (dois exames), a cultura para leishmânias (três vezes), a inoculação em hamster (três meses) e vários esfregaços foram negativos, além da biópsia ter sido realizada cinco vezes e mostrado padrão de granuloma tuberculóide, raro na leishmaniose.⁸ Como se observa, a paciente teve repetidamente IDR negativa, e dados da literatura⁴ apontam esse exame como dado prognóstico para a ocorrência de recidivas após o tratamento e como resistência à infecção corroborando com a idéia de que a resposta imune celular é importante para a recuperação do hospedeiro e para sua proteção contra a infecção.

Torna-se difícil interpretar a negatividade da IFI visto que sua positividade nos casos de LTA mucosa é tida como 100%.^{1,4} Entretanto, na experiência dos autores já houve casos de forma mucosa com IDR e IFI negativos.

O diagnóstico foi confirmado pelo achado de forma amastigota após vários esfregaços realizados. A lâmina foi avaliada por técnicos de laboratório, parasitologistas e médicos com vasta experiência na iden-



FIGURA 5: Úlceras com secreção purulenta abundante e necrose na região malar esquerda e lábio superior. Lesão infiltrada e erosada na mucosa do palato duro. Presença de fistula com secreção purulenta

tificação de leishmânia, o que permitiu a conclusão.

A reação em cadeia de polimerase⁷ apresenta maior sensibilidade do que qualquer outro método diagnóstico usado isoladamente. Entretanto, o mesmo não pôde ser realizado *a fresco*, por questões operacionais. A PCR com checagem para inibição, realizada em bloco de parafina da biópsia, foi negativa. Esse método, quando acoplado à hibridização ou somente pelo gel agarose, tem positividade de 75% e 69% respectivamente (Pirmez, Claude; informação pessoal). Acredita-se que, em casos de escassez de parasitos, qualquer método parasitológico, mesmo através de anticorpos monoclonais e imunoperoxidase, pode falhar na confirmação diagnóstica.



FIGURA 6: Destruição total da cartilagem nasal com extensão das lesões para columela e lábio superior. Lesões infiltradas e ulceradas na região malar esquerda, em diferentes fases evolutivas

O diagnóstico precoce poderia ter influenciado favoravelmente a evolução deste caso. Daí concluir-se pela necessidade de estudo de métodos diagnósticos mais precisos e efetivos, e da implementação na rede pública de saúde de reações como a PCR, principalmente na forma mucosa, mais difícil de diagnosticar.

A paciente não apresentou resposta ao tratamento com antimônio e nem com a anfotericina B lipossomal, com surgimento de novas lesões, associado de desnutrição progressiva e queda do estado geral. O antimônio pentavalente, apesar da toxicidade, é a droga de primeira linha para tratamento há mais de 50 anos, podendo falhar em 40% dos casos de LM.¹² O controle de cura utilizado – a cicatrização completa das lesões – é insatisfatório e inadequado, porque são documentadas recidivas, mesmo após tratamento padronizado e cicatrização total das lesões ativas.¹³

Quanto à anfotericina B, a dose de 517mg usada foi inferior àquela recomendada de 2,5 a 3g para LM em adultos. Entretanto, ainda com tais doses, são registradas falhas terapêuticas.¹⁴ A nefrotoxicidade certamente foi agravada pelo uso de antibióticos nefrotóxicos.¹⁵

Quanto à infecção secundária, nas lesões foram demonstrados microorganismos sensíveis *in vitro*; entretanto, não se obteve resposta aos antibióticos inibidos pelo antibiograma, culminando com choque séptico e óbito. A constante negatividade das provas de IDR e PPD poderia justificar a deficiência da resposta imune celular, porém não foi feito um estudo detalhado que confirmasse. Acredita-se que a imunidade celular do hospedeiro é de grande importância na resposta terapêutica da leishmaniose tendo em vista tratar-se de um parasito intracelular e o fato do antimonial ter ação como imunomodulador. Este caso, demonstra claramente que a leishmaniose mucosa é uma doença debilitante que pode causar desnutrição e imunodepleção propiciando infecções secundárias que podem se tornar mais graves que a própria doença de base. □

AGRADECIMENTO

a Claude Pirmez – pesquisadora da Fiocruz, Rio de Janeiro –, pela realização da PCR em bloco de parafina e ao técnico do Laboratório de Dermatologia da UnB, Tércio Pereira Rodrigues.

REFERÊNCIAS

1. Name RQ, Borges KT, Nogueira LSC, Sampaio JHD, Tauil PL, Sampaio RNR. Estudo clínico, epidemiológico e terapêutico de 402 pacientes com leishmaniose tegumentar americana, atendidos no Hospital Universitário de Brasília, DF, Brasil. *An Bras Dermatol*. 2005;80:249-54.
2. Furtado T, Vieira JBF. Geografia da leishmaniose tegumentar americana no Brasil. *An Bras Dermatol*. 1982;57:135-40.
3. Costa JM, Vale KC, Franca F, Saldanha ACR, Silva JO, Lago EL, et al. Cura espontânea da leishmaniose causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis* em lesões cutâneas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1990;23:205-8.
4. Marsden PD. Mucosal leishmaniasis (espúndia Escomel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1986;80:859-76.
5. Passos VMA, Falcão AL, Barreto SM, Romanha AJ, Krettli AV, Volpini AC, et al. Leishmaniose tegumentar na região metropolitana de Belo Horizonte: aspectos clínicos, laboratoriais, terapêuticos e evolutivos. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2001;34:5-12.
6. Teixeira RI, Vexenat AC. O real significado de exames sorológicos no diagnóstico de doenças endêmicas. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1996;29:379-82.
7. Andersen K, Gaafar A, El-Hassan AM, Ismail A, Dafalla M, Theander TG, et al. Evaluation of the polymerase chain reaction in the diagnosis of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania major*: a comparison with direct microscopy of smears and section from lesions. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1996;90:133-5.
8. Magalhães AV, Moraes MAP, Raick NA, Llanos-Cuentas EA, Costa JML, Cuba CAC, et al. Histopatologia da leishmaniose tegumentar americana por *Leishmania braziliensis braziliensis*. Padrões histológicos e estudo evolutivo das lesões. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1986;28:253-62.
9. Silveira TG, Arraes SMA, Bertolini DA, Teodoro V, Lonardi MVC, Ishikawa E, et al. Observações sobre o diagnóstico laboratorial e a epidemiologia da leishmaniose tegumentar no Estado do Paraná, sul do Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1999;32:413-23.
10. Sampaio RNR, Paula CDR. Leishmaniose tegumentar americana no Distrito Federal. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1999;32:523-8.
11. Sampaio RNR, Name RQ, Borges KT, Motta JOC, Paula CDR, Porto C, et al. Leishmaniose tegumentar americana em crianças no Hospital Universitário de Brasília (HUB). *Ciência & Saúde Coletiva*. 2003;8:313.
12. Koff AB, Rosen T. Treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31:693-708.
13. Correia FD. Estudo comparativo entre antimoniato de meglumina, isotionato de pentamidina e sulfato de aminosidina no tratamento de lesões cutâneas primárias causadas por *Leishmania (Viannia) braziliensis*. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1996;29:447-53.
14. Sampaio RNR, Marsden PD. Mucosal leishmaniasis unresponsive to pentavalent antimonial therapy (Glucantime) successfully treated with Ambisome. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1997;91:77.
15. Rodrigues MLO, Costa RS, Souza CS, Foss NT, Roselino AMF. Nephrotoxicity attributed to meglumine antimoniate (Glucantime) in the treatment of generalized cutaneous leishmaniasis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1999;41:33-7.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio
SHIS QI 25 conjunto 02, casa 01
71660-220 - Brasília - DF
Telefone: (61) 367-1331
Fax: (61) 367-3825
E-mail: rnrsampaiob@hotmail.com

Como citar este artigo: Velozo D, Cabral A, Ribeiro MCM, Motta JOC, Costa IMC, Sampaio RNR. Leishmaniose mucosa fatal em criança. *An Bras Dermatol*. 2006;81(3):255-9.