

Leishmaniose tegumentar em paciente com espondilite anquilosante utilizando adalimumabe

Kirla Wagner Poti Gomes¹, André Nunes Benevides², Francisco José Fernandes Vieira¹, Maggy Poti de Moraes Burlamaqui³, Marcos de Almeida e Pontes Vieira⁴, Lysiane Maria Adeodato Ramos Fontenelle⁴

RESUMO

A leishmaniose é uma antropozoonose causada por espécies de *Leishmania* e pode apresentar-se de diversas formas clínicas, dependendo da interação parasita-hospedeiro. O fator de necrose tumoral- α (TNF- α) é uma citocina essencial para o controle de infecções, especialmente contra parasitas intracelulares como a *Leishmania*. A terapia anti-TNF- α tem importante papel no tratamento de doenças reumáticas, mas o uso desses antagonistas está relacionado ao aumento de infecções. Relatamos o primeiro caso de leishmaniose cutânea no Brasil em uma paciente portadora de espondilite anquilosante em uso de adalimumabe e metotrexato. Acreditamos que neste caso não houve relação entre o uso de anti-TNF- α e a leishmaniose cutânea, pois a doença estava limitada a apenas uma úlcera, que cicatrizou completamente após o tratamento. Mais estudos, entretanto, são necessários para entender melhor a possível associação entre agentes anti-TNF- α e leishmaniose.

Palavras-chave: espondilite anquilosante, fator de necrose tumoral- α , leishmaniose cutânea, metotrexato.

© 2012 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma antropozoonose que pode ser causada por diversas espécies de protozoários flagelados do gênero *Leishmania*, transmitidos por insetos do gênero *Lutzomyia*. Esse protozoário é um parasita intracelular obrigatório das células do sistema fagocítico mononuclear.^{1,2} A doença é considerada um problema de saúde pública em 88 países, com registro de 1–1,5 milhão de novos casos de leishmaniose tegumentar americana (LTA) a cada ano.¹ Mais de 90% dos casos de LTA ocorrem em seis países, dentre os quais está incluso o Brasil.² A manifestação clínica da doença depende não apenas da espécie de *Leishmania* envolvida, mas também do estado imunológico do paciente, com um vasto espectro de formas clínicas podendo se desenvolver em função da resposta imune celular.¹

O fator de necrose tumoral- α (TNF- α) é uma citocina pró-inflamatória produzida por macrófagos, envolvida na

patogênese de diversas doenças inflamatórias, assim como na resposta imunomediada a diversas infecções, especialmente contra patógenos intracelulares.³ O TNF- α é essencial na resistência a diversos micro-organismos, entre eles as espécies infecciosas de *Leishmania*.^{1–4}

Desde o início da comercialização de biológicos anti-TNF- α , ao final da década de 1990, a utilização desses medicamentos tem se tornado cada vez mais frequente. A eficácia no manejo de diversas doenças imunológicas, como artrite reumatoide, espondiloartrites, doença de Crohn e psoríase, tem ratificado seu uso.^{2,5,6} A terapia anti-TNF- α , no entanto, é afetada pelo número crescente de infecções oportunistas, inclusive pneumonia pós-*Pneumocystis jirovecii*, histoplasmose, citomegalovirose, aspergilose, meningite criptocócica, leishmaniose e, proeminentemente, tuberculose.^{3,5} O objetivo deste artigo foi relatar um caso de LTA em paciente portadora de espondilite anquilosante em uso de terapia anti-TNF- α com adalimumabe (ADA).

Recebido em 20/02/2011. Aprovado, após revisão, em 05/03/2012. Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse.

Serviço de Reumatologia do Hospital Geral de Fortaleza – HGF.

1. Preceptora da Residência de Reumatologia, Hospital Geral de Fortaleza – HGF

2. Aluno de Graduação em Medicina, Universidade Federal do Ceará – UFCE

3. Preceptora da Residência de Dermatologia, Centro Dona Libânia

4. Residente de Reumatologia, HGF

Correspondência para: Kirla Wagner Poti Gomes. Rua Ávila Goulart, 900 – Papicu. CEP: 60175-295. Fortaleza, CE, Brasil. E-mail: nunesb@hotmail.com

RELATO DE CASO

Paciente do gênero feminino, 36 anos, apresentando há cerca de dois meses lesão ulcerada, indolor e não pruriginosa na perna direita, que surgiu depois de uma viagem a Timon, importante área endêmica de leishmaniose tegumentar do Maranhão, Brasil. Não tinha outras queixas clínicas. A paciente era portadora de espondilite anquilosante e encontrava-se em tratamento com ADA, 40 mg a cada 21 dias, e metotrexato (MTX), 10 mg/semana, havia um ano. Ao exame físico observava-se úlcera em face lateral da perna direita, de bordas eritematosas, elevadas e bem-definidas, com configuração do tipo “moldura de quadro”, de fundo granulomatoso, medindo cerca de 1,5 cm de diâmetro (Figura 1). O restante do exame físico não demonstrava alterações.

A prova tuberculínica evidenciou derivado proteico purificado não reator, e o Teste de Montenegro mostrou uma reação de 12 mm (reações maiores que 5 mm são consideradas positivas). A pesquisa direta para bacilo de Koch e *Leishmania* e as culturas para micobactérias e fungos foram negativas. O histopatológico da lesão demonstrou exuberante tecido de granulação. Outros exames, como eletrocardiograma, ecocardiograma, hemograma, função renal e hepática, não demonstraram alterações.

Considerando a epidemiologia, o aspecto da úlcera e a positividade do Teste de Montenegro, chegou-se ao diagnóstico de LTA. Suspendeu-se então o uso do ADA e do MTX e iniciou-se antimônio pentavalente (Glucantime®). Após 30 dias de uso houve regressão completa da lesão, restando apenas uma cicatriz atrófica no local.



Figura 1
Úlcera crônica em perna direita, com diagnóstico de leishmaniose tegumentar americana.

DISCUSSÃO

O TNF- α é uma citocina com papel importante na defesa do hospedeiro contra a infecção por espécies de *Leishmania*. Esse protozoário é um parasita intracelular de macrófagos, e para o controle da infecção é necessária a ativação dessas células e a formação de granulomas.^{1,2,7,8} A maioria dos patógenos induz a um rápido aumento na produção da citocina em uma tentativa do organismo em controlar a infecção. A terapia anti-TNF prejudica esse esforço inicial, aumentando a suscetibilidade e diminuindo a habilidade de combater infecções como a leishmaniose.² Em um estudo com camundongos infectados por *Leishmania major*, a presença de anticorpos anti-TNF relacionou-se a uma importante diminuição da ação leishmanicida de macrófagos, assim como ao desenvolvimento de lesões cutâneas maiores.⁷ O TNF é implicado não somente na indução da formação de granulomas, mas também em sua manutenção, podendo explicar a participação da terapia anti-TNF- α na reativação de doenças granulomatosas.⁸

Os casos de leishmaniose cutânea em pacientes em uso de biológicos são pouco descritos na literatura. Em pesquisa realizada na base de dados PubMed/MEDLINE foram encontrados seis casos de LTA relacionados a essa terapia: três pacientes estavam em uso de infliximabe (IFX),^{2,4,6} e os outros três faziam uso de ADA.⁸⁻¹⁰ Nenhum artigo relacionando etanercepte (ETN) a este tipo de apresentação clínica da leishmaniose foi encontrado. A associação com a forma visceral, no entanto, tem sido mais extensamente descrita.⁴

Considerando-se o importante papel do TNF- α nas defesas do organismo, os principais efeitos adversos esperados em pacientes em terapia anti-TNF são de caráter infeccioso.⁶ Vários ensaios clínicos randomizados concluíram que o uso de agentes como IFX e ADA resulta em risco aumentado de infecções.⁵ O risco de desenvolvimento de infecções oportunistas parece ser maior no primeiro ano de tratamento, especialmente nos primeiros meses,^{3,5} com tendência de mais complicações infecciosas em pacientes em uso de IFX em relação aos que estão em uso de ADA ou ETN.⁵ Manifestações atípicas, formas disseminadas e reações paradoxais ao tratamento são as apresentações clínicas mais comuns de infecções oportunistas nesses pacientes.³

Apesar do uso de tais medicações, nossa paciente desenvolveu resposta ao Teste de Montenegro e respondeu bem ao tratamento com Glucantime®, não apresentando lesões cutâneas disseminadas ou recidivas – ou seja, parece não ter modificado o curso natural da doença. Pessoas sem qualquer patologia também podem desenvolver LTA quando viajam para zonas endêmicas. Acreditamos, assim, que no presente caso parece não haver associação entre o uso de tais drogas

e o aparecimento da úlcera. Novos estudos, entretanto, são necessários para esclarecer melhor a existência de relação.

Infelizmente, não há formas sistemáticas de vacinação contra a leishmaniose, apesar de haver relatos de vacinas eficazes.¹¹⁻¹³ Então, recomendam-se medidas gerais ao viajar para zonas endêmicas, como o uso de repelentes e de roupas mais cobertas, evitando exposição no horário de atividade do vetor (crepúsculo e noite).¹

Embora a presença de epidemiologia positiva não contraindique o uso de medicamentos como o ADA, um acompanhamento rigoroso deve ser mantido nesses casos. Até o momento, não existem evidências suficientes que torne necessária a pesquisa de leishmaniose como *screening* para o tratamento com medicação biológica.

REFERENCES

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar americana. Brasília, DF, Brasil. 2007. [Accessed at: 05/02/2011]. Available from: http://portal2.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/manual_lta_2ed.pdf.
2. Mueller MC, Fleischmann E, Grunke M, Schewe S, Bogner JR, Löscher T. Relapsing cutaneous leishmaniasis in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 81(1):52-4.
3. Garcia-Vidal C, Rodríguez-Fernández S, Teijón S, Esteve M, Rodríguez-Carballeira M, Lacasa JM *et al.* Risk factors for opportunistic infections in infliximab-treated patients: the importance of screening in prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28(4):331-7.
4. Xynos ID, Tektonidou MG, Pikazis D, Sipsas NV. Leishmaniasis, autoimmune rheumatic disease, and anti-tumor necrosis factor therapy, Europe. *Emerg Infect Dis* 2009; 15(6):959-9.
5. Martin-Mola E, Balsa A. Infectious complications of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35(1):183-99.
6. Hakimi S, Rivière S, Del Giudice P, Dereure J, Le Quellec A. Localized Cutaneous Leishmaniasis due to *Leishmania infantum* in a patient Treated with Infliximab. *Dermatology* 2010; 220(1):63-5.
7. Liew FY, Parkinson C, Millott S, Severn A, Carrier M. Tumour necrosis factor (TNF α) in leishmaniasis. I. TNF alpha mediates host protection against cutaneous leishmaniasis. *Immunology* 1990; 69(4):570-3.
8. Franklin G, Greenspan J, Chen S. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy provokes latent leishmaniasis in a patient with rheumatoid arthritis. *Ann Clin Lab Sci* 2009; 39(2):192-5.
9. Baltà-Cruz S, Alsina-Gibert M, Mozos-Rocafort A, Cervera C, Colomo-Saperas L, Del Río A *et al.* Pseudolymphomatoid cutaneous leishmaniasis in a patient treated with adalimumab for rheumatoid arthritis. *Acta Derm Venereol* 2009; 89(4):432-3.
10. Schneider P, Bouaziz JD, Foulet F, Duong TA, Allanore LV, Bagot M. Multifocal cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania infantum* under adalimumab therapy. *Ann Dermatol Venereol*. 2009; 136(11):815-6.
11. Llanos-Cuentas A, Calderón W, Cruz M, Ashman JA, Alves FP, Coler RN *et al.* A clinical trial to evaluate the safety and immunogenicity of the LEISH-F1+MPL-SE vaccine when used in combination with sodium stibogluconate for the treatment of mucosal leishmaniasis. *Vaccine* 2010; 28(46):7427-35.
12. Sukumaran B, Madhubala R. Leishmaniasis: current status of vaccine development. *Curr Mol Med* 2004; 4(6):667-79.
13. Mayrink W, Williams P, da Costa CA, Magalhães PA, Melo MN, Dias M *et al.* An experimental vaccine against American dermal leishmaniasis: experience in the State of Espírito Santo, Brazil. *Ann Trop Med Parasitol* 1985; 79(3):259-69.