

Estudo da leishmaniose cutânea difusa no Estado do Maranhão, Brasil: avaliação terapêutica e correlação do perfil imunológico entre pacientes e seus familiares

A leishmaniose cutânea difusa (LCD) é uma forma rara da leishmaniose tegumentar (LT), com aproximadamente 350 casos descritos nos continentes Africano e Americano. No Brasil, constam relatos de 31 casos distribuídos por alguns estados do norte e nordeste do país. O parasita responsável pela doença pertence ao subgênero *Leishmania*, cuja espécie incriminada no Brasil é a *Leishmania amazonensis*. O Maranhão segundo levantamento realizado, constituiu-se no Estado brasileiro que apresentou o maior número de casos da doença, um total de 10 (dez). As características básicas da LCD são: lesões em placas infiltradas, nódulos, tubérculos associados a exulcerações envolvendo grandes áreas do tegumento cutâneo. A evolução é crônica, sendo considerada refratária a todos os tipos de tratamentos até então utilizados.

Realizou-se um estudo prospectivo da LCD no estado do Maranhão, cujos objetivos foram: avaliar resposta terapêutica nos pacientes portadores da doença, após a utilização dos ensaios a base de antimoniato-N-metilglucamina (meoglumina antimoniate) + interferon gama (IFN- γ) humano recombinante e posteriormente com o aminoglicosídeo sulfato de aminosidina (Gabbromicina®). Determinou-se ainda o perfil de citocinas (IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ) antes e após os tratamentos, assim como a correlação da prevalência de resposta positiva aos testes intradermoreação de Montenegro (IDRM), transformação linfoblástica e ELISA entre pacientes e seus familiares.

A estes ensaios terapêuticos foram submetidos 5 pacientes, com diagnóstico clínico laboratorial prévio de LCD, internados no Hospital dos Servidores do Estado do Maranhão (HSE/MA), cujo tempo de doença foi variável de 4 a 17 anos, sendo que quatro eram do sexo masculino. Optou-se pela realização dos referidos ensaios

Study of diffuse cutaneous leishmaniasis in the State of Maranhão, Brazil: therapeutic evaluation and correlation of the immunologic profile between patients and their families

Diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL) is a rare form of the tegumentary leishmaniasis (TL), with 350 cases related in the African and American Continents. In Brazil has been described 31 cases distributed for some states of the North and Northeast. The parasite due for the disease belongs to the subgenus *Leishmania*, and species *Leishmania amazonensis*. The state of Maranhão after survey, constituted in the Brazilian state that presented the greatest number of cases with ten patients of the disease. The basic characteristics of DCL are: Infiltrate plaques, nodules, tubercles and exulcerations disseminated on the body. Has a chronic evolution, being considered refractory to all kinds of treatment used at present moment.

Reported a prospective trials of DCL in the state of Maranhão, having aim objectives: evaluate therapeutic response in the patients with the disease, obtained with pentavalent antimonial (meoglumine anthimoniate) + gamma interferon (γ -IFN) and after with aminosidine sulphate (Gabbromicina®) performed in five patients in both schedule. Determined still the profile of cytokines (IL-2, IL-4, IL-10, IFN- γ) before and after treatments, as the correlation of the prevalence of positive response to the tests: Montenegro's skin test, blastogenesis and ELISA between patients and theirs family. All of them had clinical and laboratorial diagnosis of DCL; four belongs male sex, time of disease variable between 4 to 17 years, and previous treatment with meoglumine anthimoniate (Glucantime®) and other alternative drugs. They were interned at the Infectious diseases section of the Hospital dos Servidores do Estado do Maranhão (HSE-MA).

These therapy schedules were done duly frequents relapses, as the follow up of the patients after ended of each schedules. The drugs used were: meoglumine anthimoniate 20mg/Sb^v/kg/body

devido as freqüentes recidivas das lesões ocorridas nos pacientes e a possibilidade de sucesso terapêutico com as drogas em questão. Os esquemas terapêuticos utilizados foram: meglumina antimoniato 20mg/Sb^v/kg/peso dia, por via endovenosa (EV), aplicados uma só vez ao dia, em 2 séries de 60 dias cada, com intervalo de 30 dias entre as séries, perfazendo um total de 150 dias + IFN- γ humano (RU42369), dose de 100 a 400 μ g/m² da área corpórea dia, por via intramuscular (IM), com variações de 2 x 10⁶ e 4 x 10⁶, a cada dez dias até a manutenção de uma dose tolerável pelo paciente coincidindo com o término de cada série. Considerada dose de ataque. Após o término desta fase, o paciente submetia-se a terapia de manutenção, com duração de 6 meses, nos quais as medicações (meglumina antimoniato+IFN- γ) eram feitas em dias alternados. Manteve-se a dose de meglumina antimoniato anteriormente preconizada, sendo que a do IFN- γ , ficou pré-estabelecida em 4x10⁶ ou a dose máxima tolerada pelo paciente quando da dose de ataque.

Em função da recidiva das lesões em um período de 9 meses após o término da associação Sb^v + IFN- γ , utilizou-se o medicamento sulfato de aminosidina (Gabbromicina[®]) 18mg/kg/peso/dia, por via IM divididos em 2 aplicações de 12 em 12 horas, durante 15 dias. O mesmo foi realizado em 2 séries de 15 dias com intervalos de 30 dias entre cada série. Os resultados obtidos com o 1^o ensaio terapêutico (Sb^v + IFN- γ) mostrou remissão clínica em 1 paciente e melhora do aspecto relacionado a infiltração e exulcerações em quatro pacientes. Quando da utilização do sulfato de aminosidina (Gabbromicina[®]) a resposta deu-se da seguinte forma: dois pacientes apresentaram remissão clínica completa e três apresentaram remissão de aproximadamente 90% das lesões permanecendo infiltração em 10% principalmente as localizadas nos membros inferiores. Não foram evidenciados efeitos colaterais considerados graves com o uso dos medicamentos, sendo reversíveis após os intervalos da utilização dos mesmos.

Em relação a distribuição espectral da doença, incluiu-se pacientes na forma polar anérgica (3 pacientes) e subpolar (2 pacientes). No que diz respeito a reação em cadeia de polimerase (PCR) para citocinas realizada antes, durante e após os ensaios terapêuticos notou-se que: No dia 0 do ensaio terapêutico a base de Sb^v + IFN- γ observou-se ausência de expressão para mRNA-IFN- γ em todos os pacientes e presença

day, for venous infusion, once a day, in two series of 60 days each, with intervals of 30 days between the series, a total of 150 days + γ -IFN (RU42369), dosage of 100 to 400 μ g/m²/body area day, for intramuscle infusion, with variations of 2 x 10⁶ and 4 x 10⁶, each ten days until the manutation of tolerable dose for patient. Represented attack dose. After the end of this phase, the patients utilized a manutation therapy, with 6 months of duration, the drugs meglumine anthimoniate + γ -IFN has been done in alternative days. In this phase meglumine anthimoniate had the same schedules and γ -IFN was stablished in 4 x 10⁶ or the tolareted peak for patient as the attack dose.

In function of relapses of the lesions in a period of 9 months after the end of the association Sb^v + γ -IFN, used aminosidine sulphate (Gabbromicina[®]) 18mg/kg/body/day muscle infusion in two applications with intervals of 12 hours during 15 days. This drug were realized in two series of 15 days with intervals of 30 days between each series. The results obtained with the first therapeutic schedules (Sb^v + γ -IFN) showed clinical remission in one patient and improvement of the infiltrate plaques and exulcerations in four patients. With aminosidine sulphate (Gabbromicina[®]) the response occurred as followed: two patients present complet clinical remission and three present improvement in 90% of the lesions, with infiltration in 10% main localized in lower extremeties. No presence of critical side effects with the use of the schedules, being reversible after the intervals of the utilization of the therapy schedules.

In relation of spectral distribution of the disease, patients are included in polar and subpolar forms as the same as leprosy; in respect of PCR for cytokine realized before, during and after therapy schedules, the characteristics in active disease showed absence of γ -IFN-mRNA, in all patients and presence of expression of IL-10 mRNA in three and either expression of IL-4-mRNA in variable degree in the total of patients. After therapy, with the presence of scars, showed expression of γ -IFN-mRNA and absence of IL-10-mRNA.

In respect of family, had been included in this study five DCL patients and their families (father, mother, brothers/sisters, sons/daughters). All the people realized Montenegro's skin test, blastogenesis and ELISA (Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay). It had been observed Montenegro's positivity in 19,4%, none of them

de mRNA-IL-2 embora com variações na intensidade entre os mesmos. Quatro dos cinco pacientes apresentaram alta expressão de mRNA para IL-4, enquanto que todos exibiram mRNA para IL-10. Após a terapêutica, coincidindo com a cicatrização das lesões ou melhora evidente das lesões, ocorreu expressão de mRNA-IFN- γ e ausência de mRNA-IL-10. Após nove meses do término do ensaio terapêutico a base de (Sb^v + IFN- γ) quando utilizou-se o ensaio terapêutico com sulfato de aminosidina (dia 0), todos ainda apresentavam expressão de mRNA-IFN- γ , mesmo com sinais de recidiva. No final do ensaio a base de Sulfato de Aminosidina (Gabbromicina®) a maioria dos pacientes apresentaram intensa expressão de mRNA para IL-4; dois apresentavam alta expressão de mRNA-IFN- γ e em três ocorreu uma diminuição da expressão para IFN- γ . No entanto, não ocorreu expressão de IL-10 em nenhum dos casos.

Quanto ao estudo dos familiares, participou um total de 36 indivíduos, sendo os 5 pacientes com LCD e 31 familiares (pai, mãe, irmãos e filhos). Submeteu-se o grupo à intradermoreação de Montenegro (IDRM), teste de transformação linfoblástica (blastogênese) e ELISA (Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay). Observou-se positividade de 19,4% na IDRM, não havendo entre estes nenhum paciente com LCD. A blastogênese foi positiva em 38,9%, incluindo-se neste total os pacientes com LCD. O teste ELISA apresentou positividade em 38,9%, sendo a maioria de familiares sem história pregressa de leishmaniose. Discutiu-se os resultados obtidos correlacionando-os com os grupos estudados, concluindo-se haver necessidade de outros métodos para se definir o estudo imunológico dos familiares. Observou-se as seguintes características individuais nos exames realizados: ter cada um dos exames importância particular a depender da forma de leishmaniose e tempo de início da doença; não haver indício da forma difusa entre os familiares destes pacientes; e ser os exames utilizados insuficientes para comprovar ou afastar a existência de um elo familiar na LCD.

were DCL patients. Blastogenesis positivity occurred in 38,9%, most of them were relatives without any history of leishmaniasis. The authors discussed many aspects associating results and leishmaniasis forms. Finally, the author concluded that it's necessary to have another methods to define patient's immunologic state, that each test has a particular importance depending on leishmaniasis form and onset of the disease, that none of the family have any indication of DCL form and that the tests are unable to comprove or move away a family relation in DCL.

Jackson Maurício Lopes Costa

Tese apresentada à Escola Paulista de Medicina da
Universidade Federal de São Paulo para
obtenção do Título de Doutor.
São Paulo, SP, Brasil, 1998.