

RELATO DE CASO

LINFADENOPATIAS NA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR AMERICANA: CONSIDERAÇÕES SOBRE DOIS CASOS

Mário A. P. Moraes, Dalmo Correia Filho e João Barberino Santos

Em dois pacientes, com suspeita clínica de linfoma ou escrofuloderma - por apresentarem linfadenopatias cervicais importantes -, o estudo dos linfonodos removidos para exame histológico revelou um processo necrótico-granulomatoso e a presença de leishmanias (amastigotas) no interior de macrófagos. Lesões cutâneas ou em membranas mucosas, características da leishmaniose tegumentar americana, não foram percebidas, embora um dos pacientes viesse posteriormente a desenvolvê-las, como provável efeito de tratamento para toxoplasmose. O achado fundamenta a suspeita de que os agentes da doença, após penetrarem no organismo do hospedeiro, podem alojar-se em órgãos do sistema monocítico-fagocitário, aí permanecendo durante muito tempo, talvez mesmo por toda a vida do indivíduo infectado. Eventualmente, sob a ação de fatores diversos, capazes de afetar a resistência do hospedeiro, migrariam os parasitos para a pele ou as mucosas, determinando lesões secundárias ou de reativação.

Palavras-chaves: Leishmaniose ganglionar. Linfadenite leishmaniótica. Linfadenopatia leishmaniótica.

A possibilidade da disseminação de *Leishmania (V.) braziliensis*, a partir do foco primário de infecção, principalmente para a mucosa nasal, passou a ser admitida desde o reconhecimento da forma cutâneo-mucosa da leishmaniose tegumentar americana (LTA). Villela e cols¹⁶ demonstraram a presença de amastigotas em curetados nasais de quatro dentre sete pacientes com úlceras cutâneas, mas sem lesões visíveis na mucosa do nariz. Investigações destinadas a comprovar a migração, no organismo humano, por via sanguínea ou linfática, dos agentes da LTA, têm sido levadas a efeito, nos últimos anos, com resultados variáveis. Bowdre e cols² isolaram *Leishmania sp* de um concentrado de leucócitos obtidos do sangue periférico de pacientes com lesões cutâneas múltiplas e comprometimento da mucosa nasal. Sangüeza e Cardenas¹¹, por meio de biópsias feitas na crista ilíaca de cinco pacientes de LTA, dentro do chamado período latente - indivíduos assintomáticos, mas com cicatrizes de úlceras já curadas -, observaram parasitas em dois, no interior de células endoteliais da medula óssea. Logo

depois, Ramos e cols¹⁰ conseguiram isolar *Leishmania sp*, em cultivos feitos com células mononucleares concentradas do sangue periférico de quatro pacientes, um deles com a forma cutâneo-mucosa. Entretanto, Llanos-Cuentas e cols⁶ e Cuba-Cuba e cols⁴ não tiveram o mesmo êxito nas tentativas feitas, usando concentrados semelhantes. Os dois pacientes estudados por Llanos-Cuentas e cols⁶ apresentavam lesões por todo o corpo e, inclusive, invasão da mucosa nasobucofaringea, sugerindo disseminação por via sanguínea. Cuba-Cuba e cols⁴ examinaram, ao contrário, 21 pacientes com úlceras cutâneas isoladas e sem lesões visíveis nas mucosas, cujo tempo de doença variava de dois a nove meses. Recentemente, Silveira e cols¹², em estudo mais abrangente, tentaram o isolamento de *Leishmania* pela cultura de concentrados de leucócitos do sangue periférico, retirado de 60 pacientes, pertencentes às formas clínicas cutânea localizada, cutânea generalizada, cutâneo-mucosa e cutânea difusa. A pesquisa resultou completamente negativa, embora, das lesões cutâneas e mucosas de 40 pacientes, amostras do agente tivessem sido isoladas, pertencentes às espécies *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis*, *L. (V.) lainsoni* e *L. (L.) amazonensis*. Sousa e cols¹³ referiram o achado de um paciente, com febre e hepato-esplenomegalia, de cuja medula óssea isolaram, mediante aspiração e biópsia,

Departamento de Patologia e Núcleo de Medicina Tropical e Nutrição da Universidade de Brasília, Brasília, DF.

Endereço para correspondência: Dr. Mário A. P. Moraes. FS/PTL/UnB. CP: 15-3031. 70910-970 Brasília, DF.

Recebido para publicação em 19/01/93.

Leishmania sp, mais tarde identificada como *L. braziliensis braziliensis*. No decorrer da observação o paciente desenvolveu na pele duas pequenas lesões elevadas, não ulceradas, nas quais havia leishmanias caracterizadas também como *L. braziliensis braziliensis*. Este caso foi considerado pelos autores como o primeiro da forma visceral, devido à mencionada espécie, no Brasil.

Quanto à via linfática, Vasconcelos e cols¹⁴, dentre 128 pacientes suspeitos de ter LTA, encontraram 27 com linfadenopatias; puncionando os linfonodos, obtiveram 12 (44%) culturas positivas para *L. (V.) braziliensis*. Barral e cols¹ relataram o isolamento de *L. braziliensis* em doze culturas de aspirados feitos de 21 linfonodos; os pacientes estavam na fase inicial da doença e não haviam recebido tratamento específico. Vexenat e cols¹⁵, apesar de não terem detectado amastigotas circulantes, em pacientes na fase aguda da doença, conseguiram “em várias ocasiões”, puncionando linfonodos aumentados de volume, isolar *L. braziliensis* de pessoas que não haviam ainda desenvolvido qualquer lesão cutânea típica, mas residiam na mesma área endêmica.

No presente trabalho, descreve-se o achado de leishmanias nos cortes histológicos de linfonodos cervicais, retirados de dois pacientes sem lesões aparentes na pele ou em membranas mucosas; um deles, no entanto, mais tarde, veio a apresentá-las, após ter-lhe sido administrado tratamento específico para toxoplasmose.

RELATO DOS CASOS

Caso 1: P.M.S., 19 anos, lavrador, natural de Mato Grosso e residente no interior do Estado de Rondônia. Sua própria família fez o desmatamento do sítio onde tem vivido, ao pé de uma serra, na zona rural do município de Costa Marques. Referiu leishmaniose cutânea no pai - cerca de oito anos antes -, e o emprego de glucantime para tratá-lo. Aos seis anos de idade, apresentou vários “caroços” no lado direito do pescoço, tendo um deles sofrido ruptura espontânea. Devido ao tratamento instituído na época, a fístula que se formara no local cicatrizou e todas as lesões desapareceram em um mês. Os “caroços”, que mais adiante foram provados ser linfadenopatias, voltaram em maio de 1991, no mesmo lado do pescoço. Eram duros, indolores e,

quatro meses depois, um deles se abriu, deixando fluir material sero-sanguinolento. Ao exame externo do paciente, constatou-se apenas uma diminuta cicatriz circular - de alguns milímetros de diâmetro -, no terço inferior da perna direita. O exame microscópico de um linfonodo cervical revelou diversos granulomas, formados por histiócitos epitelióides (Figura 1), muitos dos quais providos de vacúolos cheios de leishmanias (Figura 2). Entre os granulomas havia áreas de necrose,



Figura 1 - Caso 1: granulomas de tamanho variável, formados por histiócitos epitelióides. 200x.

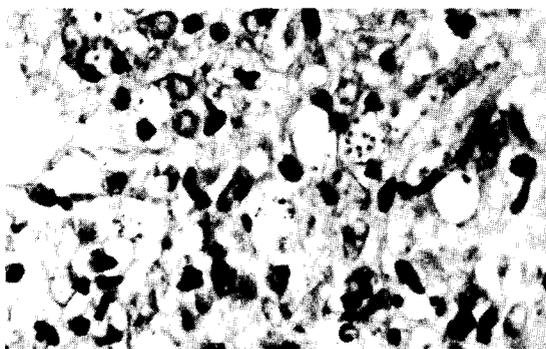


Figura 2 - Caso 2: leishmanias no interior de macrófagos. 800x.

envolvendo parasitos em degeneração. Com o uso de glucantime - 20mg/kg de peso/dia, durante 30 dias -, já na metade do tratamento podia-se observar regressão acentuada das lesões. Após concluído o esquema terapêutico, um novo exame mostrou que todas as manifestações tinham desaparecido ou cicatrizado.

Caso 2: M.S.R., 35 anos, lavrador, residente em Padre Bernardo, Estado de Goiás. Em maio de 1991, notou ele o desenvolvimento gradual de linfadenopatias no pescoço, indolores e sem sinais flogísticos; concomitantemente, passou a apresentar sudorese noturna e "sensação de febre". Três meses depois, um linfonodo cervical posterior, retirado para exame histológico, mostrou quadro sugestivo de toxoplasmose. Com sorologia também positiva para toxoplasmose, iniciou o paciente, em fins de agosto de 1991, tratamento à base de sulfadiazina e pirimetamina. Houve melhora do quadro geral, mas, decorridas algumas semanas, apareceu-lhe lesão úlcero-vegetante no palato duro, linha mediana. Outras lesões ulcerosas, em seguida, formaram-se no pé esquerdo, pênis e região mentoniana, além de pequenos nódulos (com menos de um centímetro de diâmetro), móveis e indolores, no hemitórax esquerdo (2), coxa direita (1) e panturrilha esquerda (1). Fragmentos retirados, em dezembro de 1991, do

palato e de um dos nódulos torácicos, revelaram, ao exame microscópico (Figuras 3, 4, 5 e 6), infiltrado difuso polimorfo e numerosas leishmanias no interior de macrófagos. O achado provocou a revisão dos cortes do linfonodo cervical e neles, efetivamente, após cuidadosa procura, leishmanias foram também descobertas - quase sempre dentro de macrófagos -, em relação com zonas de necrose. Um esquema com glucantime, iniciado em março de 1992, fez desaparecer as lesões.

DISCUSSÃO

A presença de linfadenopatias na LTA é de conhecimento antigo⁹ mas, em se tratando de linfonodos regionais de locais ulcerados, podem ser elas atribuídas a infecções secundárias. Nos casos ora descritos, sem dúvida de origem leishmaniótica, a localização das linfadenopatias - na região cervical - e a ausência de lesões aparentes no tegumento,

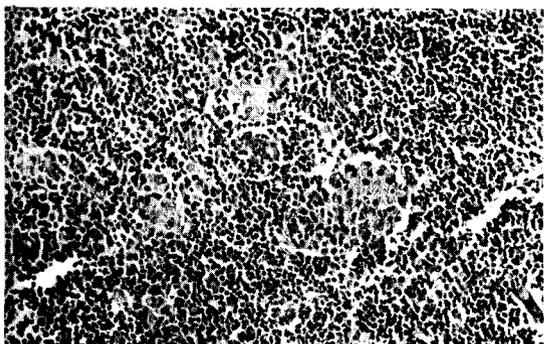


Figura 3 - Caso 2: pequenos grupos de histiócitos epitelióides, sugerindo a linfadenite de Píringer-Kuchinka. 200x.

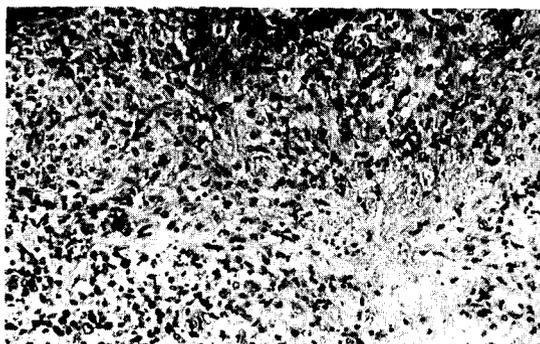


Figura 4 - Caso 2: área de necrose fibrinóide, cercada por histiócitos e pequenas células mononucleares. 200x.

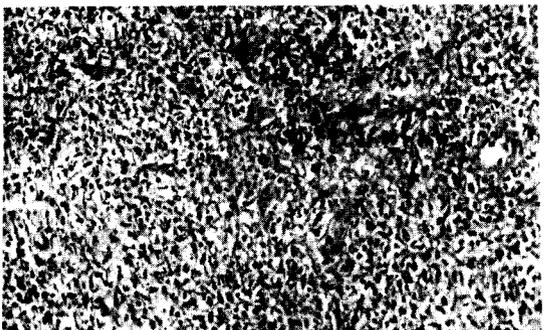


Figura 5 - Caso 2: necrose fibrinóide no seio de infiltrado polimorfo. 200x.

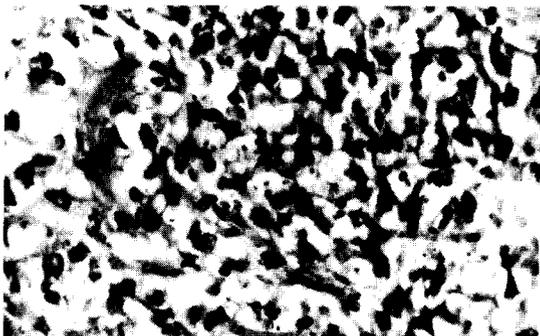


Figura 6 - Caso 2: macrófagos com leishmanias, no interior de uma área de necrose fibrinóide. 800x.

além de tornarem o diagnóstico difícil, indicam que, de acordo com o sugerido por Sangüeza e Cardenas¹¹, as leishmanias são capazes de permanecer no sistema fagocítico-monocitário durante muito tempo ou, até mesmo, por toda a vida do indivíduo infectado, aparecendo, eventualmente, ao nível das mucosas, dentro do chamado período de reativação. No Caso 1, a pequena cicatriz encontrada na perna direita do paciente talvez representasse o sítio da lesão inicial; se isso realmente aconteceu, daí migraram as leishmanias para os elementos do sistema fagocítico-monocitário, alojando-se, por razões desconhecidas, nos linfonodos cervicais. No Caso 2, não se conseguiu descobrir qualquer lesão residual que assinalasse o ponto de entrada do agente; através deste caso, no entanto, surgiu a possibilidade de confirmar-se a migração inversa das leishmanias, isto é, do sistema fagocítico-monocitário para a pele e as mucosas.

A lesão inicial, segundo Pessoa⁸, pode regredir, em decurso abortivo, permanecendo o parasito no organismo do hospedeiro, em fase latente. Cita, a propósito, Floch e Casile⁵, para quem as formas abortivas - ou subclínicas - seriam bem freqüentes. Estes dois autores submeteram 64 pessoas, vivendo na floresta, porém sem qualquer cicatriz, à intradermorreação de Montenegro; trinta (47%) apresentaram reações positivas, enquanto que entre 37 outros indivíduos, da mesma região, que não viviam na floresta nem a freqüentavam, nenhum mostrou reação positiva. A sensibilização observada no primeiro grupo seria o resultado de infecções subclínicas, adquiridas previamente.

Uma conclusão a ser tirada, do aspecto histológico dos cortes, é que os parasitos, uma vez no sistema fagocítico-monocitário, ficam não em estado quiescente¹¹, mas em uma fase de equilíbrio com o hospedeiro, cuja expressão seria a reação granulomatosa vista nos linfonodos de ambos os pacientes.

A passagem para a corrente sanguínea de macrófagos parasitados - e o conseqüente isolamento de leishmanias através de cultivos feitos a partir de células mononucleares do sangue circulante - deve ser um evento fugaz e difícil de ser detectado¹⁵. Para Llanos-Cuentas e cols⁶, a transitoriedade do evento estaria na dependência da resposta imunológica do hospedeiro. Por outro lado, a persistência da positividade ao teste cutâneo para leishmaniose, em

pacientes já tratados, deve indicar a presença de parasitos vivos em seus organismos. Essa foi a interpretação de Llanos-Cuentas e cols⁷, ao observarem uma queda na intensidade da resposta ao teste, após o tratamento. Também na tuberculose, a mesma interpretação ganha terreno; já se admite que a sensibilidade à tuberculina represente a persistência, no hospedeiro, de bacilos da tuberculose - tanto em vida latente quanto em multiplicação ativa. Segundo essa hipótese, indivíduos tuberculino-positivos, submetidos a uma seqüência intensa de quimioterapia específica, tornar-se-iam tuberculino-negativos, o que poderia significar a erradicação, no seu organismo, de todos os bacilos viáveis³.

SUMMARY

Two patients, with cervical lymphadenopathies and a presumptive diagnosis of lymphoma or scrofula, were submitted to biopsies of the affected lymph nodes. Unexpectedly, the histological picture revealed a necrotic-granulomatous reaction and the presence of leishmania (amastigotes) in some vacuolated macrophages. The patients were from different endemic areas of leishmaniasis in Brazil, and had no perceptible cutaneous or mucosal lesions. Later, however, one of them developed such lesions, probably as an effect of a treatment for toxoplasmosis. These findings support the idea that the agents of the disease, once in the host organism, would invade the organs of the phagocytic-mononuclear system, there remaining for a long time, maybe for the rest of the host life. Eventually, under the action of several factors, that could modify the host resistance, the parasites migrate to the skin or the mucosal membranes, causing secondary or reactivating lesions.

Key-words: Lymph node leishmaniasis. Leishmanial lymphadenitis. Leishmanial lymphadenopathy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barral A, Carvalho EM, Almeida RP, Ribeiro de Jesus A, Bacellar O, Santos I, Netto EM, Abreu VA, Pedral-Sampaio D, Badaró R, Barral-Netto M. Relevance of lymphadenopathy in human cutaneous leishmaniasis. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz 84(supl. II):33, 1989.
2. Bowdre JH, Campbell JL, Walker DH, Tart DE. American mucocutaneous leishmaniasis. Culture of a *Leishmania* species from peripheral blood leukocytes. American Journal of Clinical Pathology

Relato de Caso. Moraes MAP, Correia Filho D, Santos JB. Linfadenopatias na leishmaniose tegumentar americana: considerações sobre dois casos. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 26:181-185, jul-set, 1993.

- 75:435-438, 1981.
- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins Pathological Basis of Disease. 4th edition, WB Saunders, Philadelphia p.375, 1989.
 - Cuba-Cuba CA, Llanos-Cuentas EA, Marsden PD. Failure to detect circulating *Leishmania* in mucocutaneous leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis braziliensis*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 80:346, 1986.
 - Floch H, Casile M. Intradermo-réaction de Monténegro a la leishmanine. *Bulletin de la Societé de Pathologie Exotique* 48:636-642, 1955.
 - Llanos-Cuentas EA, Arana M, Cuba CAC, Rosa AC, Marsden PD. Leishmaniasis cutanea diseminada asociada a metastasis en mucosas, causada por *Leishmania braziliensis braziliensis*; fracaso en el hallazgo de parasitos circulantes. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 18:271-272, 1985.
 - Llanos-Cuentas EA, Marsden PD, Lago EL, Barreto AC, Cuba CC, Johnson WD. Human mucocutaneous leishmaniasis in Tres Braços, Bahia - Brazil. An area of *Leishmania braziliensis braziliensis* transmission. II. Cutaneous disease. Presentation and evolution. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 17:169-177, 1984.
 - Pessoa SB. Leishmaniose tegumentar americana. *Proceedings of the Sixth International Congresses on Tropical Medicine and Malaria* 3:696-717, 1958.
 - Pessoa SB, Barreto MP. Leishmaniose tegumentar americana. *Imprensa Nacional, Rio de Janeiro*, 1948.
 - Ramos RT, Grimaldi Jr G, Oliveira Neto MP. Isolation of *Leishmania* from peripheral blood cells in cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis in Brazil. *In: Resumos da IX Reunião Anual sobre Pesquisas Básicas em Doença de Chagas, Caxambu, MG p.R-186*, 1982.
 - Sangüeza P, Cardenas P. Leishmaniasis cutánea y cutáneo-mucosa; nuevos aportes sobre el tema. *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana* 9:25-34, 1981.
 - Silveira FT, Lainson R, Shaw JJ, Ishikawa EA, Souza AAA, Braga RR. Sobre a sensibilidade da cultura de leucócitos circulantes na detecção de *Leishmania* no sangue periférico de pacientes com leishmaniose tegumentar. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 22:143-146, 1989.
 - Sousa AQ, Façanha MC, Pompeu ML, Vasconcelos IAB, Borges Filho GM, Momen H, Vasconcelos AW. Visceral leishmaniasis in Ceara caused by *Leishmania braziliensis braziliensis*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 84(supl. II):35, 1989.
 - Vasconcelos IAB, Sousa AQ, Vasconcelos AW, Pinto VAM, Lima Filho JHC, Lopes UG, Evans TG, David JR. Study of 128 patients suspected to have cutaneous leishmaniasis in Ceara. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 84(supl. II):34, 1989.
 - Vexenat A, Rosa C, Cuba CC, Marsden PD. Recovery of *Leishmania (Viannia) braziliensis* from hepatic aspirates of the black-plumed marmoset, *Callithrix penicillata*. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 85:596, 1991.
 - Villela F, Pestana BR, Pessoa SB. Presença de *Leishmania braziliensis* na mucosa nasal sem lesão aparente, em casos recentes de leishmaniose cutânea. *O Hospital* 16:953-960, 1939.