

## LEISHMANIOSE CUTÂNEA DIFUSA (LCD). REGISTRO DE UM CASO EM BURITICUPU (ESTADO DO MARANHÃO, BRASIL) (\*)

A. Rafael da SILVA (1), José Ribamar MENDES (2), Maria Luiza Mendonça RODRIGUES (3), Zeni Silva CARVALHO (4), Fátima Maria Penha REIS (4), José Evandro Machado MELO (5) e José Carlos Oliveira de MORAIS (6)

### RESUMO

Os Autores, ao estudarem surto epidêmico de leishmaniose tegumentar, diagnosticaram um caso de LCD em menina de 7 anos, com lesões distribuídas por todo o corpo, grande riqueza parasitária, reação de Montenegro negativa, falta de resposta aos antimoniais, exame anátomo-patológico e lesões experimentais no hamster compatíveis com a forma cutânea difusa. Com o presente trabalho pretendem trazer à discussão esta variante da leishmaniose tegumentar, que segundo vários Autores se deve a um estado de anergia (específica) do hospedeiro.

### INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) constitui uma das mais importantes protozooses do Continente Americano, em razão de sua extensa distribuição geográfica, incapacidade física que pode determinar reflexos econômicos e sociais evidentes, tratando-se de zoonose que acomete de preferência trabalhadores de áreas florestais.

Caracteriza-se clinicamente pela ampla variedade de seus aspectos morfológicos em função da resposta individual frente ao parasitismo.

Recentemente, três de nós (ARS, JRM e JEMM) descreveram surto epidêmico de LTA na Colonização Agrícola de Buriticupu, Estado do Maranhão, com ocorrência de 300 casos, um dos quais com a forma de Leishmaniose Cutânea Difusa<sup>19</sup>. Essa variante de LTA é rara, caracterizando-se por maciço comprometimento

dérmico de natureza crônica, abundância de parasitas nas lesões, com recaídas freqüentes e anergia ao teste de Montenegro.

A primeira descrição dessa doença do ponto de vista clínico, histológico e parasitológico ocorreu na Venezuela e Brasil em 1945<sup>9,13,21</sup> e na Bolívia por BARRIENTOS em 1948<sup>17</sup>.

No Maranhão, o primeiro caso dessa doença foi descrito por Porto Marques em 1965, publicado no Boletim do Serviço Nacional de Leprosia, referido por Nery Guimarães, como o sétimo da literatura nacional<sup>15</sup>. Recentemente, um outro caso dessa doença foi diagnosticado no Maranhão, na Disciplina de Dermatologia e a cepa isolada e mantida em hamster e meios de cultura, no Instituto Oswaldo Cruz<sup>12</sup>.

Com o presente registro e comentários, deste caso, os Autores pretendem dar conhecimen-

(\*) Trabalho realizado na Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Maranhão, Brasil

(1) Professor Assistente Mestre do Departamento de Patologia da UFMA

(2) Médico Assistente do Serviço de Moléstias Infecciosas do Hospital Heliópolis do INAMPS — São Paulo

(3) Ex-residente do Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital das Clínicas da FMUSP

(4) Alunos do 8.º período do Curso de Medicina da UFMA

(5) Chefe do Serviço de Controle de Doenças Endêmicas da SUCAM-MA

(6) Auxiliar de Ensino do Departamento de Patologia da UFRJ

to e chamar a atenção para o importante e controvertido assunto.

### REGISTRO DO CASO

M.E.C.S., 7 anos, parda, feminina, natural de Santa Luzia (Maranhão). A primeira manifestação da doença ocorreu em 1974, aos 2 anos, com lesão nodular, dura e indolor na perna esquerda. Nessa ocasião fez uso de Glucantime, 100/mg/dia, em uma série de 20 ampolas, tendo diminuído a nodulação. Após 5 meses, apareceram pequenos nódulos pruriginosos e indolores em torno da lesão inicial, dando saída a secreção aquosa, com posterior formação de crosta seca. Fez uso de nova série de Glucantime, cicatrizando as lesões, embora permanecesse a nodulação. A partir de 1976, o processo disseminou-se, com lesões nodulares, indolores, algumas ulcerando-se. O uso de Glucantime isolado ou associado a imunomodulador (levamisole) não ofereceu qualquer efeito.

#### Exame físico

A paciente apresenta desenvolvimento físico e mental satisfatório. Presença de glânglios palpáveis na região inguinal, hepatomegalia de 3 cm abaixo do rebordo costal direito e a 5 cm do apêndice xifóide, consistência aumentada, superfície lisa, borda cortante e indolor. No tegumento, nódulos subcutâneos, úlceras atingindo face e membros superiores e inferiores; lesões úlcero-crostosas na orelha esquerda que já apresenta deformidade e face (Fig. 1). Grande comprometimento de membros inferiores, principalmente o esquerdo, que já adota posição viciosa, além de inúmeras manchas cor de café com leite no dorso. As mucosas, couro cabeludo, pescoço, axilas, região inguino-crural, palmas das mãos e plantas dos pés foram poupados.

#### Exames complementares (Figs. 2 A e B e 3)

A reação de Montenegro foi negativa após leitura de 48 a 72 horas, realizada em duas ocasiões. Esfregaço das lesões coradas pelo método de GIEMSA, mostrou numerosas leishmânias livres e fagocitadas. Biopsia de lesão da coxa, fixada em solução de formalina a 10%, incluída em parafina, cortada e submetida às colorações de Hematoxilina-eosina e GIEMSA, e vistas em aumento de 100X e 1000X, mostrou grande quantidade de histiócitos claros com aspecto



Fig. 1 — Aspectos das lesões de leishmaniose: nódulo-tumoral e ulcerações.

vacuolado, contendo em seu interior grande número de leishmânias.

Três hamsters (*Mesocricetus auratus*) foram inoculados, dois na pata trazeira e um no focinho, com 0,1 ml de suspensão de fragmentos de lesão triturada e emulsionada em salina contendo 1000U de penicilina cristalina. A cepa foi isolada e está mantida na Disciplina de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Universidade Federal do Maranhão e no Laboratório de Protozoologia do Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

### COMENTÁRIOS

A LCD, apesar de ser entidade clínica e histopatológica bem definida, permanece controversa quanto à natureza dos mecanismos imunológicos e sua etiologia. Suas características histopatológicas são a infiltração dérmica ma-

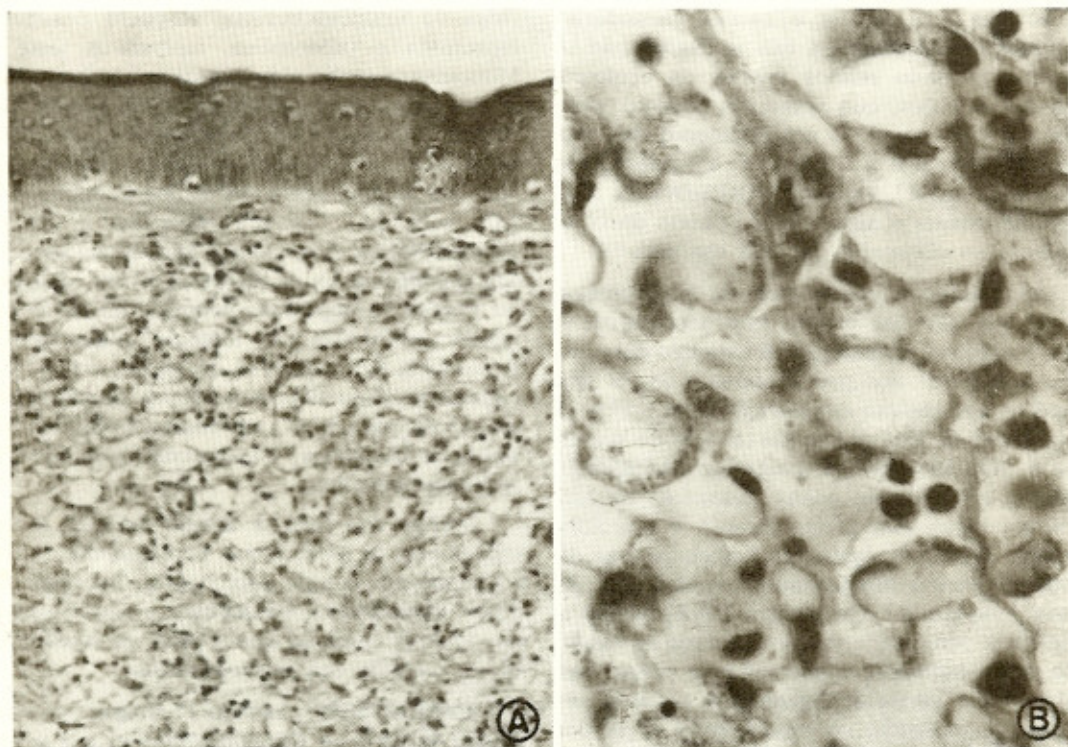


Fig. 2 — (A e B) — Cortes de uma lesão de perna, mostrando o derme com intensa quantidade de histiócitos vacuolados e detalhes das leishmânias no interior dos histiócitos. 100  $\times$  e 1000  $\times$



Fig. 3 — Hamster inoculado na pata e focinho reproduzindo a lesão nódulo-tumoral (Histiocitoma leishmaniótico)

ção e a presença de intenso número de macrófagos parasitados<sup>5,10</sup>.

As características clínicas deste caso, iniciando-se com lesão solitária e que se disseminaram

posteriormente, com ulcerações, nódulos e gânglios generalizados, toma as feições de outros casos da literatura, exceção feita às ulcerações, que neste caso surgem desde o início, pequenas e secas. Quando às ulcerações na LCD, sugerem

os Autores seja devida a causas secundárias (traumas e infecções), já que as lesões não se ulceram, havendo relatos apenas da exulcerações dos nódulos, que adquirem aspecto vegetante ou verrucoso<sup>1</sup>. O acometimento das mucosas se restringe a infiltração e exulcerações da mucosa nasal<sup>1</sup>, embora BARRIENTOS relate “fungosidades e ulceração do palato duro semelhante ao observado no tipo espúndia”<sup>17</sup>.

Em relação a causalidade da hepatomegalia, parece não ser evento que acompanha a LCD. Trabalhos recentes em Buriticupu demonstram que 66,6% dos pré-escolares e 56,4% dos lactentes apresentam desnutrição do 1.º, 2.º e 3.º graus, além de 96% serem portadores de verminose<sup>20</sup>. Uma tentativa para explicar a hepatomegalia em crianças em zonas endêmicas de helmintoses “mas sem prova direta”, é que seja devida a contínuas passagens transhepáticas de larvas de *Ascaris lumbricoides* em infecções intensas e repetidas<sup>7</sup>. Uma outra é que, devido a deficiência protéica, o lóbulo esquerdo do fígado pode ocasionalmente hipertrofiar-se antes que o direito e a borda do fígado seja palpável na inspiração profunda, no hipocôndrio esquerdo. Na paciente há predomínio do lóbulo esquerdo.

Com relação à etiologia, BRAY & BRYNCENSON<sup>3</sup>, usando testes de hemaglutinação passiva e absorção cruzada com anti-soro de coelho, demonstraram que todas as cepas de *Leishmania tropica* na Etiópia, inclusive a produtora de LCD, eram antigenicamente idênticas. Com base nesse experimento, concluíram que na Etiópia a Leishmaniose Tegumentar é produzida por uma única cepa de *L. tropica*<sup>3</sup>. No Continente Americano, Autores venezuelanos propuseram fosse denominada *Leishmania brasiliensis pifanoi* ao agente etiológico da LCD na Venezuela<sup>8,14</sup>.

BRAY & LAINSON<sup>2</sup>, fazendo estudos sobre imunologia e sorologia das leishmânias, utilizando teste de dupla difusão em gel de ágar, sugerem que o parasita isolado de um caso de LCD no Pará seria apenas uma forma mais virulenta da *Leishmania brasiliensis*<sup>2</sup>. Contudo, LAINSON & SHAW<sup>11</sup>, consideraram a *Leishmania mexicana amazonensis* como agente causal da LCD e explicam as manifestações clínicas como resultado de um estado de imuno incompetência dos pacientes<sup>11</sup>.

Estudos imunológicos realizados na Etiópia, em portadores de LCD demonstram níveis nor-

mais de imunoglobulinas, resposta positiva a lepromina e tuberculina, embora o teste de Montenegro tenha sido negativo e a ocorrência de infecções concomitantes (como herpes simples, pneumonia lobar, amebíase) não fosse mais grave do que o usual. Estes achados sugerem que a imunodeficiência dos portadores de LCD seja uma resposta específica à infecção leishmaniótica, confinada a imunidade celular<sup>5</sup>. Tal deficiência imunológica pode ser congênita ou resulta da depressão primária da imunidade celular provocada por infecção leishmaniótica (tolerância imunológica) ou algum evento desconhecido. Essa depressão induz rápido crescimento de parasitas, com manutenção de altos níveis de antígenos, responsáveis pela falha da resposta específica<sup>6</sup>.

Muitas têm sido as drogas empregadas no tratamento da LCD, todas parcialmente tóxicas e usados por tempo prolongado. Recaídas são quase inevitáveis e constituem o maior problema da LCD, mais do que a falha de sensibilidade do parasito aos medicamentos<sup>4</sup>.

BRYNCENSON<sup>4</sup>, usando 11 drogas no tratamento da LCD na Etiópia, observou que a pentamidina e a anfotericina B foram as drogas a que o parasita foi constantemente sensível<sup>4</sup>. Recaídas quase inevitavelmente se seguem ao tratamento e geralmente apresentam padrão histopatológico tuberculóide e reação de Montenegro positiva (imuno conversão)<sup>5,6</sup> e, segundo o Autor, o emprego de qualquer droga efetiva nessa fase possibilitará “cura” da doença<sup>4</sup>.

No Novo Mundo, a LCD não se mostra sensível às drogas habitualmente empregadas, assumindo caráter de incurabilidade, embora sejam relatadas melhoras, como persistência de lesões positivas aos parasitas e agravamento sucessivo da doença<sup>16</sup>.

ROBARD<sup>18</sup> sugere o emprego da termoterapia associada à quimioterapia no tratamento da leishmaniose tegumentar. Essa indicação se baseia na observação “in vitro” de que o crescimento de leishmânias é inibido em temperaturas iguais ou acima de 38°C.

BRYNCENSON<sup>4</sup> cita casos de sarampo em pacientes etíopes, de LCD, que no 3.º dia de febre apresentaram melhora surpreendente das lesões, tanto clínica quanto histológica.

A propósito, chamamos a atenção para o fato de que esta paciente, mesmo residindo em

área endêmica de malária e tendo seus irmãos contraído essa doença, jamais adoeceu. Um de nós (ARS) vem desenvolvendo estudos experimentais sobre a possível proteção entre infecções concomitantes (malária e leishmaniose tegumentar).

### SUMMARY

#### Cutaneous diffuse leishmaniasis. Case report in Buriticupu, Maranhão, Brasil.

The Authors studied an epidemic outbreak to tegumentary leishmaniasis during which a case of diffuse cutaneous leishmaniasis was diagnosed in a 7 years old female child. Nodular lesions with richness of parasites were scattered in the body.

Montenegro test was negative as well as the response to antimonial drugs. Anatomopathological examination and experimental lesions in hamster were compatible with the cutaneous diffuse form. In this paper the Authors intend to discuss this variant of tegumentary leishmaniasis probably due to an specific anergic state of the host.

### HOMENAGEM

Trabalho dedicado a uma menina de 7 anos, que não sonha em ter uma boneca, mas um corpo limpo e livre das chagas que a natureza cruelmente marcou.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BECHELLI, L. M. & CURBAN, G. V. — *Compêndio de Dermatologia*. 5.<sup>a</sup> Edição. São Paulo, Atheneu Editora, 1978.
2. BRAY, R. S. & LAINSON, R. — The immunology and serology of leishmaniasis IV — Results of Ouchterlony double diffusion tests. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 60: 609, 1966.
3. BRAY, R. S. & BRYCENSON, A. D. M. — Studies of the immunology and serology of Leishmaniasis. VIII — The identify of strains of leishmania from Etiopia diffuse cutaneous leishmaniasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 63: 524-527, 1969.
4. BRYCENSON, A. D. M. — Diffuse cutaneous leishmaniasis in Etiopia. II — Treatment. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 64: 369-379, 1970.
5. BRYCENSON, A. D. M. — Diffuse cutaneous leishmaniasis in Etiopia. IV — Immunological studies. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 64: 380-387, 1970.
6. BRYCENSON, A. D. M. — Diffuse cutaneous leishmaniasis in Etiopia. IV — Pathogenesis of diffuse cutaneous leishmaniasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 64: 387-393, 1970.
7. CAMILLO-COURA, L. — *Contribuição ao Estudo das Geohelmintiasis*. [Tese]. Rio de Janeiro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1970, 215 págs.
8. CONVIT, J. & KERDEL-VEGAS, F. — Disseminated cutaneous leishmaniasis. *Arch. Derm.* 91: 439-447, 1965.
9. CONVIT, J. & LAPENTA, P. — Sobre um caso de leishmaniasis disseminada. *Ref. Pat. Clín. (Caracas)* 17: 153-158, 1946.
10. GOIHMANN-YAHR, M.; CONVIT, J. & PINARDI, M. E. de — Aspectos imunológicos en la leishmaniasis. *An. Brasil. Dermat.* 62: 325-332, 1977.
11. LAINSON, R. S. & SHAW, J. J. — Las leishmanias y la leishmaniasis del Nuevo Mundo, con particular referencia ao Brasil. *Bol. Of. Sanit. Panamer.* 76: 93-114, 1974.
12. MARZOCHI, M. C. A. & SOUZA, W. J. S. — Comunicação Pessoal.
13. MAYER, M.; CONVIT, J. & PIFANO, F. — Estudios experimentales con una cepa de *Leishmania brasiliensis* proveniente de un caso de leishmaniasis tegumentaria diseminada aspecto lepromatoso. *Arch. Venez. Med. Trop.* 1: 183-192, 1949.
14. MEDINA, R. & ROMERO, J. — Estudio clínico e parasitológico de una nueva cepa de *Leishmania*. *Arch. Venez. Pat. Trop. y Parasit. Med.* 3: 298-326, 1959.
15. NERY-GUIMARAES, F. V. — V — Reprodução em camundongo (*Mus musculus*) de leishmaniose cutâneo-tumoral (histiocitoma leishmaniótico) ocorrendo na Amazônia. *Hospital (Rio)* 40: 11-24, 1951.
16. PESSOA, S. B. & MARTINS, A. — *Parasitologia Médica*. 10.<sup>a</sup> Edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1978.
17. PRADO-BARRIENTOS, L. — Um caso típico de leishmaniose cutâneo-mucosa. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 46: 415-418, 1948.
18. ROBAR, D. — Treatment of mucocutaneous leishmaniasis. *New Engl. J. Med.* 300: 1489, 1979.
19. SILVA, A. R. da; MARTINS, G.; MELLO, J. E. M.; ARAUJO, J. P.; MENDES, J. R. & MENDES, M. G. — Surto epidêmico de leishmaniose tegumentar americana na colonização Agrícola de Buriticupu (Estado do Maranhão) Brasil. *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 21: 43-50, 1979.
20. SILVA, A. R. da — *Estudo da População Agrícola de Buriticupu no Estado do Maranhão. Descrição de um surto epidêmico de leishmaniose tegumentar*. [Tese]. Universidade Federal do Maranhão, 1978, 86 págs.
21. SILVA, F. — Forma raríssima de leishmaniose tegumentar. Leishmaniose dérmica não ulcerada em nódulos e extensas placas infiltradas e hiperpigmentadas. Separata do Volume de *Reunião Anual de Dermato-Sifilógrafos Brasileiros*, realizada no Rio de Janeiro, 1945.