

Leishmaniose Visceral em Doente Imunocompetente: Relato de um Caso

Visceral Leishmaniasis in an Immunocompetent Patient: A Case Report

Miguel RODRIGUES MONTEIRO¹, João Tiago SERRA¹, Filipa GOMES², Joaquim TINOCO³
Acta Med Port 2023 Dec;36(12):835-840 • <https://doi.org/10.20344/amp.19010>

RESUMO

A leishmaniose é uma doença parasitária transmitida através da picada de flebotomíneos fêmea e que ocorre em regiões de clima tropical e subtropical. A leishmaniose visceral é a forma mais grave da doença, com uma mortalidade de 95% aos dois anos de infeção, quando não tratada. A leishmaniose visceral associa-se frequentemente a estados de imunossupressão, sendo a coinfeção com o vírus da imunodeficiência humana o mais prevalente. A maioria dos casos de leishmaniose visceral é causada pelas espécies *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum*, sendo esta última a espécie endémica na bacia do Mediterrâneo. Em Portugal, o número de casos reportados de leishmaniose visceral tem vindo a diminuir nos últimos anos, sendo que entre 2017 e 2021 foram reportados 15 casos. Os autores apresentam um caso de leishmaniose visceral numa doente imunocompetente, que manifestou a pêntrade clássica: febre, perda ponderal, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e hipergamaglobulinemia. O diagnóstico foi feito pela observação de amastigotas da espécie *Leishmania infantum* no exame anatomopatológico da medula óssea e a doente foi tratada com sucesso com anfotericina B lipossómica.

Palavras-chave: Anfotericina B/uso terapêutico; Imunocompetência; *Leishmania infantum*; Leishmaniose Visceral

ABSTRACT

Leishmaniasis is a parasitic disease transmitted by the bite of female sandflies that occurs in tropical and subtropical climate regions. Visceral leishmaniasis is the most serious manifestation of the disease, leading to a 95% mortality rate after two years of infection if untreated. Visceral leishmaniasis is frequently associated with immunocompromised states, with the human immunodeficiency virus being the most prevalent. Most cases of visceral leishmaniasis are caused by the species *Leishmania donovani* and *Leishmania infantum*, the latter being the endemic species in the Mediterranean basin. In Portugal, the number of reported cases of visceral leishmaniasis has decreased in the last few years, with 15 cases reported between 2017 and 2021. The authors present a case of visceral leishmaniasis in an immunocompetent patient who manifested the classic pentad: fever, weight loss, hepatosplenomegaly, pancytopenia and hypergammaglobulinemia. The diagnosis was made by the observation of amastigotes of the *Leishmania infantum* species in the bone marrow aspirate examination, and the patient was successfully treated with liposomal amphotericin B.

Keywords: Amphotericin B/therapeutic use; Immunocompetence; *Leishmania infantum*; Leishmaniasis, Visceral; Liposomal amphotericin B

INTRODUÇÃO

A leishmaniose é uma antroponose causada pelo protozoário do género *Leishmania* e é transmitida através da picada de flebotomíneos fêmea do género *Phlebotomus* e *Lutzomyia*. Existem 20 espécies diferentes de *Leishmania* e a incidência anual da doença estima-se entre 0,7 a 1 milhão de novos casos, englobando as variantes cutânea (mais comum), mucocutânea e visceral (a forma mais grave da doença).¹ É considerada pela Organização Mundial da Saúde uma das doenças tropicais negligenciadas devido não só ao elevado subdiagnóstico, particularmente em zonas não endémicas, mas também às limitadas opções terapêuticas disponíveis e ao baixo nível de conhecimento das repercussões da doença sobre a população afetada.¹ O curso clínico é variável, podendo cursar desde lesões cutâneas autolimitadas até doença com envolvimento visceral, potencialmente fatal.²

A leishmaniose visceral (LV) é endémica em mais de 60 países, com uma incidência global estimada de 50 000 a 90 000 novos casos.^{1,2} Em 2020, cerca de 90% dos novos casos reportados ocorreram no Brasil, Índia, China, Iémen

e África Oriental.² Classicamente dividida em leishmaniose do Velho ou do Novo Mundo, na primeira incluem-se as espécies características do continente Africano, Asiático, Europeu e do Médio Oriente, entre as quais a *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum* como responsáveis pela LV.¹ A leishmaniose do Novo Mundo ocorre sobretudo na América Central e do Sul, sendo a *Leishmania infantum* a responsável pela forma visceral, também designada na América Latina por *Leishmania chagasi*.³ Sendo a LV uma doença de declaração obrigatória, a sua subnotificação constitui um grave problema para o controlo da doença.⁴

CASO CLÍNICO

Apresenta-se o caso de uma mulher com 29 anos de idade, fumadora de cinco unidades maço/ano, sem outra história médica relevante. Recorreu ao Serviço de Urgência por febre intermitente (temperatura máxima de 40°C), calafrios, sudorese de predomínio noturno, tosse com expectoração mucosa, astenia, anorexia e perda de 10% do peso corporal (peso mínimo 60 kg) com dois meses de evolução.

1. Serviço de Medicina 2. Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca. Amadora. Portugal.

2. Serviço de Medicina Interna. Hospital CUF Sintra. Sintra. Portugal.

3. Serviço de Anatomia Patológica. Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca. Amadora. Portugal.

✉ Autor correspondente: Miguel Rodrigues Monteiro. mmonteiro3@campus.ul.pt

Recebido/Received: 09/12/2022 - Aceite/Accepted: 15/05/2023 - Publicado Online/Published Online: 23/06/2023 - Publicado/Published: 04/12/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023



Durante esse período, foi medicada com diferentes classes de antibióticos por diagnóstico presuntivo de pneumonia sem melhoria clínica.

A doente é natural de Abrantes, distrito de Santarém, e reside em meio rural na região de Mafra desde os 26 anos, em habitação com boas condições sanitárias, referindo contacto frequente com cães de rua. Negou contacto

com gado caprino, ovino ou bovino, consumo de laticínios não pasteurizados, picadas de insetos, comportamentos sexuais de risco no último ano, uso de drogas endovenosas ou transfusão de derivados de sangue, bem como viagens ao estrangeiro.

À admissão encontrava-se febril (39,9° C), normotensa (128/88 mmHg) e taquicárdica (139 bpm). Apresentava

Tabela 1 – Resultados laboratoriais

Variável	Valor de referência	Admissão	Alta	1 mês após tratamento	2 meses após tratamento
Hematologia					
Hemoglobina (g/dL)	11,5 - 16,5	7,0	8,9	12,0	14,4
VGM (fL)	79,0 - 99,0	90,6	97,0	91,9	86,8
CHGM (mg/dL)	32,0 - 36,0	31,7	30,5	32,2	32,1
Reticulócitos (%)	0,5 - 2,5	3,8	-	-	-
Leucócitos (x10 ⁹ /L)	4,0 - 11,0	2,0	3,3	6,2	8,3
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	1,8 - 6,9	1,3	1,6	3,1	4,7
Linfócitos (x10 ⁹ /L)	1,2 - 3,3	0,6	1,4	2,5	3,1
Monócitos (x10 ⁹ /L)	0,2 - 1,0	0,1	0,3	0,5	0,3
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	150 - 400	29	55	192	179
VS (mm/h)	< 20	120	-	-	-
Coagulação					
Tempo de protrombina (seg)	10,0 - 14,0	15,0	-	-	12,3
INR	< 1,2	1,4	-	-	1,2
APTT (seg)	20,6 - 29,5	37,7	-	-	32,4
Bioquímica					
AST (U/L)	< 32	57	36	21	18
ALT (U/L)	< 33	18	21	18	18
GGT (U/L)	< 40	48	91	24	21
Fosfatase alcalina (U/L)	35 - 105	401	498	89	68
Bilirrubina total (mg/dL)	< 1,20	2,62	1,03	0,35	0,40
LDH (U/L)	135 - 214	277	144	129	140
Creatinina (mg/dL)	0,50 - 0,90	0,59	0,76	0,69	0,77
Ureia (mg/dL)	< 50,0	18,0	27,0	21,6	25,7
PCR (mg/dL)	< 0,50	2,20	0,37	0,03	0,04
Ferritina (ng/mL)	13 - 150	898	-	-	-
Albumina (g/dL)	3,97 - 4,94	1,85	2,05	-	-
Proteínas totais (g/dL)	6,40 - 8,30	8,78	-	-	-
Albumina (%)	55,8 - 66,1	21,0	-	-	-
Alfa 1 globulina (%)	2,9 - 4,9	7,1	-	-	-
Alfa 2 globulina (%)	7,1 - 11,8	5,9	-	-	-
Beta globulina (%)	8,4 - 13,1	7,5	-	-	-
Gama globulina (%)	11,1 - 18,8	58,5	-	-	-
Relação Albumina/Globulinas	1,50 - 2,10	0,27	-	-	-

ALT: alanina aminotransferase; APTT: tempo de tromboplastina parcial activada; AST: aspartato aminotransferase; CHGM: concentração de hemoglobina globular média; INR: *international normalized ratio*; GGT: gama-glutamil transferase; LDH: lactato desidrogenase; PCR: proteína C reativa; VGM: volume globular médio.

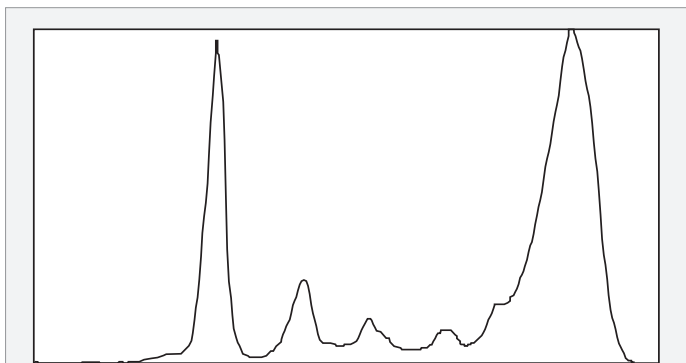


Figura 1 – Gráfico representativo da eletroforese de proteínas com hipergamaglobulinemia policlonal

mucosas descoradas e desidratadas, escleróticas ictericas, fígado palpável 10 cm abaixo do rebordo costal, de rebordo liso, indolor à palpação, baço palpável no flanco esquerdo e edema simétrico dos membros inferiores até ao joelho. Laboratorialmente destacava-se pancitopenia, aumento dos parâmetros inflamatórios, aumento dos tempos de coagulação, citocolestase hepática (aumento da aspartato amino-

transferase e da fostatase alcalina) com hiperbilirrubinemia e hipoalbuminemia (Tabela 1). A electroforese de proteínas revelou um pico correspondente a hipergamaglobulinemia policlonal (Tabela 1, Fig. 1). O esfregaço de sangue periférico não revelou alterações. As hemoculturas e exame bacteriológico da expectoração foram negativos. As serologias para vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus de Epstein-Barr, citomegalovírus, hepatites B e C e para *Rickettsia* (*Rickettsia conorii*, *R. rickettsi* e *R. typhi*) foram negativas. A tomografia computadorizada de tórax, abdómen e pélvis revelou hepatoesplenomegalia e adenopatias latero-aórticas, as maiores com cerca de 10 mm de diâmetro curto (Fig. 2). As serologias e sequenciação de ADN por técnica de *polymerase chain reaction* (PCR) no sangue para *Leishmania* foram negativas. A doente foi submetida a biópsia medular através de punção da crista ilíaca, que revelou proliferação de histiócitos, contendo amastigotas de *Leishmania* (Fig. 3). A PCR osteomedular foi positiva para *Leishmania infantum*.

A conjugação dos achados clínicos e laboratoriais acima descritos levou ao diagnóstico de LV. A doente foi tratada

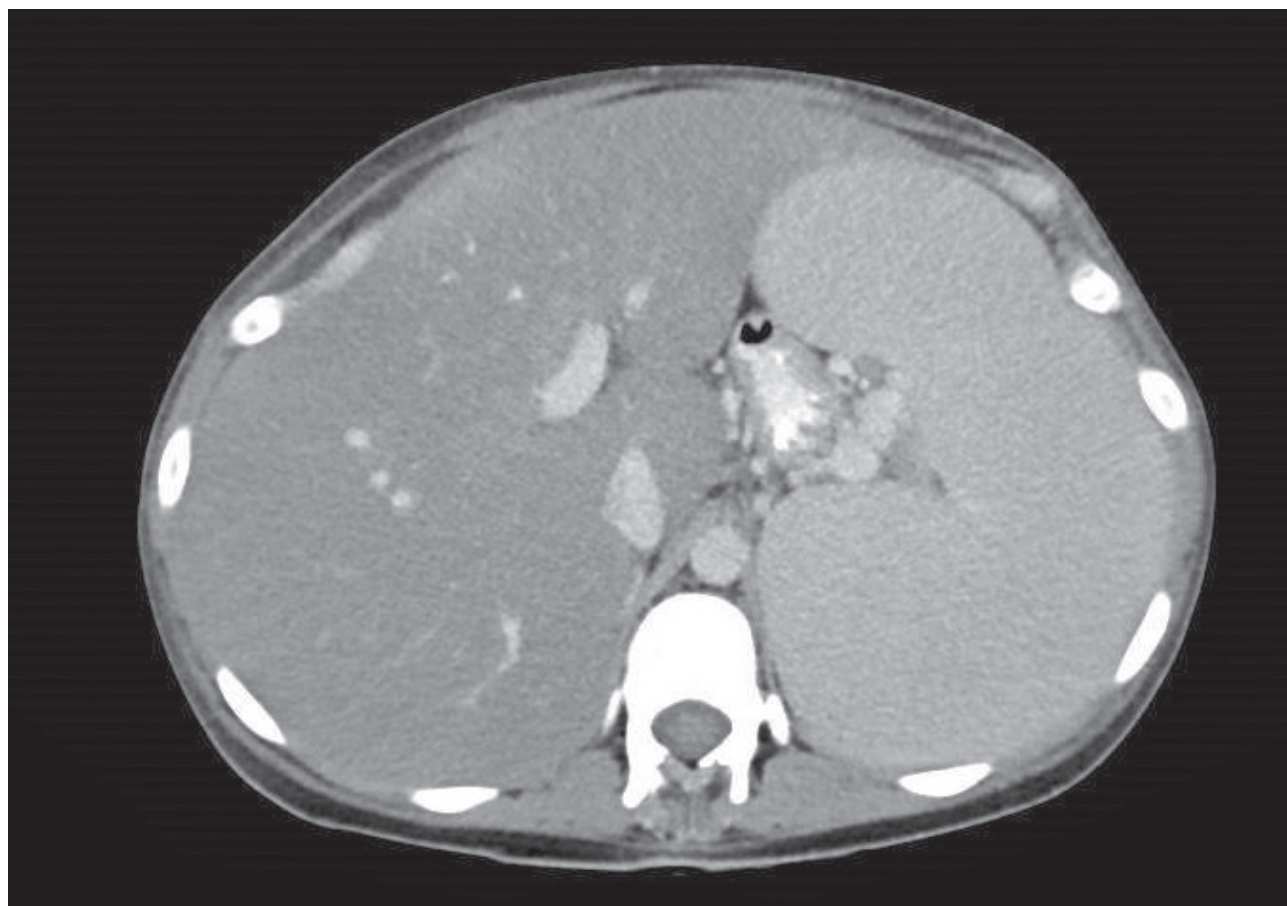


Figura 2 – Tomografia computadorizada abdominal revelando hepatomegalia e esplenomegalia (baço com dimensão de 17,8 cm no seu eixo ântero-posterior)

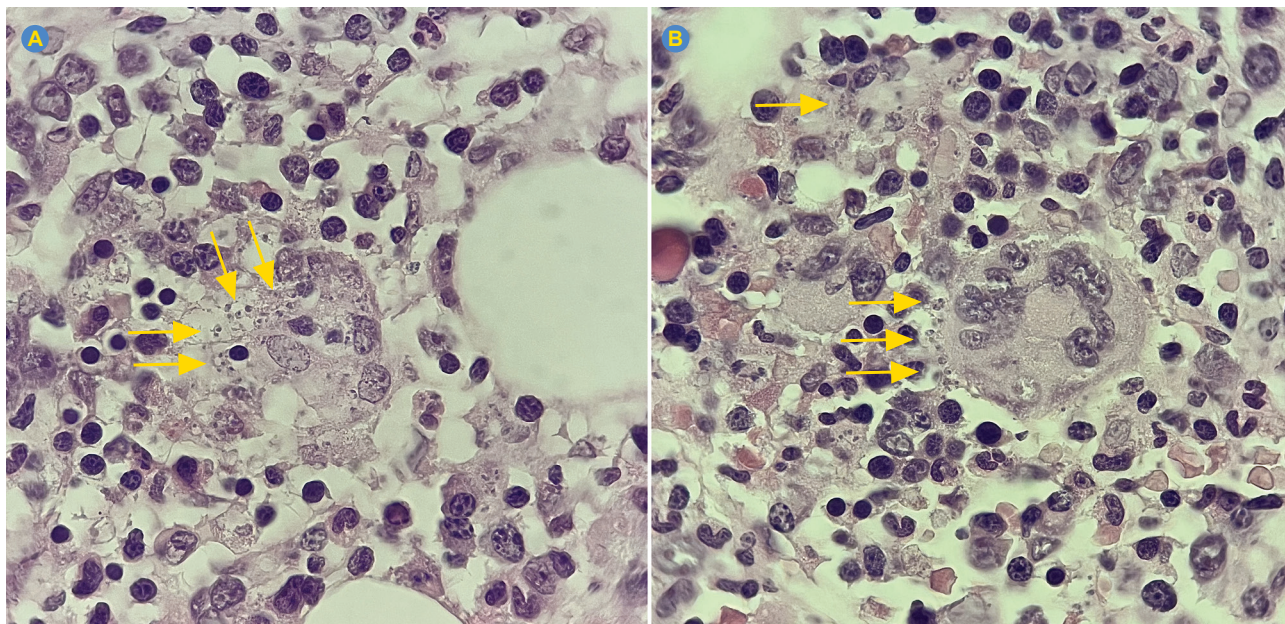


Figura 3 – Biópsia osteomedular demonstrando formas amastigotas de *Leishmania* no interior de macrófagos (hematoxilina e eosina, 1000X). Setas amarelas indicam amastigotas de *Leishmania* sp.

com um esquema de anfotericina B lipossômica na dose de 3 mg/kg/dia (180 mg/dia) durante cinco dias, repetido ao 14.º e 21.º dia, num total de 21 mg/kg (1260 mg). Observou-se melhoria clínica e analítica com apirexia mantida, melhoria progressiva da hepatoesplenomegalia, resolução da pancitopenia e dos parâmetros inflamatórios (Tabela 1). Teve alta hospitalar e manteve seguimento em consulta de Medicina Interna. Após dois meses, verificou-se desaparecimento das organomegalias e normalização dos parâmetros laboratoriais (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Na bacia do Mediterrâneo, a LV tem como principal agente a *Leishmania infantum* transmitida pelo *Phlebotomus perniciosus* e *Phlebotomus ariasi*, constituindo o cão doméstico o principal reservatório da doença.^{1,4} A maioria dos casos de LV ocorre em indivíduos imunocomprometidos, sendo a co-infecção por VIH o estado de imunossupressão mais frequente.¹ Em Portugal, entre 2000 e 2009, foram reportados 173 novos casos de LV, 66 dos quais em imunocompetentes, dos quais 46 em crianças e 20 em adultos.⁴ A incidência anual por 100 000 habitantes em Portugal reduziu de 0,13 no período de 2005 a 2008 para 0,06 no período de 2017 a 2020, sendo que entre 2017 e 2021 foram reportados 15 casos de LV.⁵ Estima-se que a leishmaniose assintomática seja 10 vezes mais prevalente do que a infeção sintomática.⁴ A maioria dos casos de leishmaniose humana ocorre na Região Metropolitana de Lisboa, onde, contrariamente ao que se verifica com a leishmanio-

se canina, a incidência é maior nas zonas urbanas do que rurais. Tal pode ser explicado pela preferência zoológica do vetor associada à menor quantidade de animais em áreas urbanas.^{4,6}

A emergência da leishmaniose em regiões endémicas, como Portugal, e em regiões não endémicas, está associada a vários fatores, entre eles os movimentos migratórios de populações provenientes de áreas endémicas, as alterações climáticas, as condições socioeconómicas e à existência de casos não tratados, de LV assintomática e de resistências dos parasitas à terapêutica. Todos estes fatores contribuem para a existência de reservatórios com potencial de transmissão da doença.^{1,4,7} A LV é uma doença de declaração obrigatória, constituindo a sua subnotificação um grave problema para o seu controlo.⁴

O período de incubação em humanos varia entre as duas semanas e os oito meses, mas em casos de imunodepressão os sintomas podem aparecer anos após a infeção.¹ A LV está caracteristicamente associada a um padrão clássico de sinais e sintomas: febre prolongada com sudorese noturna, perda ponderal, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e hipergamaglobulinémia. A doente reportada neste caso apresentou-se com o padrão clássico, que ocorre mais frequentemente em doentes com diagnóstico tardio.¹

O diagnóstico definitivo de LV obtém-se através da observação de amastigotas no exame anatomopatológico ou cultural de tecidos (medula óssea, baço, gânglio linfático ou sangue). Estes são corpos redondos, com 1 - 4 µm de diâmetro, contendo um núcleo circular e um cinetoplasto

em forma de bacinete, normalmente encontrados no interior de macrófagos.¹ A identificação da espécie *Leishmania infantum* no presente caso foi possível por PCR osteomedular, um dado impossível de obter somente pelo exame anatomopatológico. A identificação da espécie tem extrema importância epidemiológica, nomeadamente para o controlo da doença e de vetores, pois cada espécie está associada a manifestações clínicas, distribuições geográficas e reservatórios principais distintos.¹ Quando não tratada, a LV tem uma mortalidade de 95% aos dois anos, habitualmente como resultado de infeções bacterianas secundárias, hemorragias e anemia.^{1,2} A anfotericina B lipossómica é o tratamento de eleição para a LV, por ter melhor perfil de segurança e boas taxas de eficácia.^{1,8} Apesar da recidiva ser menos comum nos doentes imunocompetentes, tal pode ocorrer em 5% a 10% dos casos. O seguimento destes doentes deve manter-se pelo menos durante um ano, uma vez que a maioria das recidivas ocorre entre seis a 12 meses após o tratamento.⁹ No caso dos imunocomprometidos, o seguimento pode manter-se toda a vida ou até à reconstituição imune.⁸ A resposta ao tratamento é baseada na clínica, sem necessidade de confirmação parasitológica. Na suspeita de recidiva, deve obter-se confirmação parasitológica.⁸

Não existem ainda vacinas humanas contra a leishmaniose, apesar do consenso crescente sobre a sua importância para o controlo da doença.^{10,11} Os principais eixos na prevenção da doença assentam na evicção da exposição nocturna em áreas endémicas, no uso de repelentes e na vacinação canina.¹ O tratamento eficaz da doença em humanos é igualmente uma forma de controlo, uma vez que a leishmaniose não tratada constitui um reservatório com importância epidemiológica.¹

CONCLUSÃO

Reportamos um caso raro de LV adquirida em Portugal numa doente imunocompetente. Tendo em conta que se trata de uma doença potencialmente fatal e infrequente, realça-se a importância de um diagnóstico atempado, uma vez que o tratamento da doença está associado a um bom

prognóstico na maioria dos casos. A emergência da leishmaniose em Portugal torna-se cada vez mais uma possibilidade, devido principalmente aos fenómenos de globalização, às alterações climáticas, às condições socioeconómicas e à existência de casos de LV assintomática e não tratada que constituem reservatórios para a *Leishmania*.

PRÉMIOS E APRESENTAÇÕES PRÉVIAS

O presente caso clínico foi apresentado sob o formato de poster no 18.º Congresso Europeu de Medicina Interna, nos dias 29 a 31 de agosto de 2019, em Lisboa, Portugal.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

MRM: Descrição do caso e discussão.

JTS, FG: Revisão crítica do trabalho.

JT: Aquisição de dados e revisão crítica do trabalho.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsinquia da Associação Médica Mundial atualizada em 2013.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONSENTIMENTO DO DOENTE

Obtido.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.

REFERÊNCIAS

- Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. Lancet. 2018;392:951-70.
- World Health Organization. Leishmaniasis. 2022. [consultado 2022 dez 3]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/en/>.
- Haque L, Villanueva M, Russo A, Yuan Y, Lee EJ, Topal J, et al. A rare case of visceral leishmaniasis in an immunocompetent traveler returning to the United States from Europe. PLoS Negl Trop Dis. 2018;12:e0006727.
- Campino L, Maia C. Epidemiologia das leishmanioses em Portugal. Acta Med Port. 2010;23:859-64.
- World Health Organization. Leishmaniasis. Global Health Observatory data repository (GHRD). 2023. [consultado 2023 mar 16]. Disponível em: <https://apps.who.int/gho/data/node.main.NTDLEISH?lang=en>.
- Cortes S, Afonso M, Alves-Pires C, Campino L. Straydogs and leishmaniasis in urban areas, Portugal. Emerg Infect Dis. 2007;13:1431-2.
- Curtin JM, Aronson NE. Leishmaniasis in the United States: emerging issues in a region of low endemicity. Microorganisms. 2021;9:578.
- Aronson N, Herwaldt BL, Libman M, Pearson R, Lopez-Velez R, Weina P, et al. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). Am J Trop Med Hyg. 2017;96:24-45.
- Burza S, Sinha PK, Mahajan R, Lima MA, Mitra G, Verma N, et al. Risk factors for visceral leishmaniasis relapse in immunocompetent patients following treatment with 20 mg/kg liposomal amphotericin B (Ambisome)

in Bihar, India. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8:e2536.

10. Malvolti S, Malhame M, Mantel CF, Le Rutte EA, Kaye PM. Human leishmaniasis vaccines: use cases, target population and potential

global demand. PLoS Negl Trop Dis. 2021;15:e0009742.

11. Abdellahi L, Iraj F, Mahmoudabadi A, Hejazi SH. Vaccination in leishmaniasis: a review article. Iran Biomed J. 2022;26:1-35.