

LEISHMANIOSE VISCERAL E INFECÇÃO PELO HIV:

Problemas Diagnósticos e Terapêuticos

PAULA SILVA ROCHA, LUÍSA REBOCHO, LOURDES ALVOEIRO, GRAÇA LOURENÇO,
RUI BRANCO, RUI M.M. VICTORINO, M. CARNEIRO DE MOURA

Serviço de Medicina 2. Hospital Universitário de Santa Maria. Lisboa

RESUMO

Apresenta-se um caso clínico de um doente toxicod dependente com seropositividade HIV1 desconhecida até à data do internamento, que se apresentou com um quadro clínico de febre e esplenomegália com emagrecimento e em que se estabeleceu o diagnóstico de Leishmaniose Visceral. Ressaltam-se as dificuldades de diagnóstico bem expressas pela necessidade de repetição do mielograma para detecção da presença de Leishmanias e discute-se ainda a ausência de resposta à terapêutica antimonial convencional, bem como o papel da pentamidina como terapêutica alternativa.

SUMMARY

Visceral Leishmaniasis and HIV: Diagnostic difficulties and therapy

We present the case of an HIV seropositive drug addict patient whose seropositivity was unknown until admission to hospital, where he presented with a clinical picture of fever, splenomegaly and weight loss. A diagnosis of visceral leishmaniasis was established. We stress the diagnostic difficulties well expressed in the need to repeat the bone marrow aspirate to detect the presence of leishmanias. The lack of response to conventional antimonial therapy is discussed as well as the role of pentamidine as an alternative therapy.

INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Visceral (LV) é uma infecção oportunista rara no contexto de Imunodeficiência pelo HIV, apesar de alguma evidência recente apontar para um aumento do número de casos nos países do Sul da Europa, particularmente em toxicod dependentes¹, o que sugere uma via de transmissão interhumana por contacto sanguíneo directo¹.

De facto segundo dados recentes, cerca de 150 casos de Leishmaniose Visceral em doentes com infecção pelo HIV foram descritos na literatura predominantemente nos países mediterrânicos². No entanto tem sido salientado a necessidade de um elevado grau de suspeição clínica no sentido de diagnosticar precocemente esta situação muitas vezes não incluída nos protocolos de investigação de síndrome febril em doentes com infecção pelo HIV¹⁻³. O objectivo deste trabalho é o de descrever um caso que ilustra a dificuldade diagnóstica bem como as diversas possibilidades de intervenção terapêutica nesta situação.

CASO CLÍNICO

Trata-se de um doente de 24 anos, raça branca, toxicod dependente (heroina-injectável), natural e residente em Lisboa, internado por febre elevada e emagrecimento.

As queixas começaram cerca de 1 mês antes do internamento consistindo em febre elevada, persistente, com calafrios e suores nocturnos, astenia, adinamia, com emagrecimento de 10% do peso corporal.

No exame objectivo realizado à entrada, salientava-se um bom estado geral e de nutrição, febre de 38°C e uma palidez da pele e mucosas sem icterícia. Na observação cardio pulmonar não havia alterações e no exame abdominal verificava-se uma hepatomegalia de cerca de 2 cm abaixo do rebordo costal direito de bordo rombo, e uma esplenomegalia de grandes dimensões (16 cm abaixo do rebordo costal esquerdo), indolor de consistência firme. Não havia adenopatias e o exame neurológico era normal.

Os exames laboratoriais revelaram pancitopênia marcada (eritrócitos-3.200.000/mm³; leucocitos-1.500; plaquetas-80.000). A VS era de 130mm na 1^h e havia hipergamaglobulinemia-22g/l. As determinações séricas das transaminases, fosfatase alcalina, gama-glutamil-transferase, bilirrubinas, t. protrombina e APTT, foram normais. A pesquisa de anticorpos anti-HIV1 foi positiva por Elisa e Western Blot, e o estudo imunológico revelou diminuição marcada dos linfócitos CD4 (139mm³-33%) e linfócitos CD8 de 132mm³ (-31%).

A presença de um síndrome febril com esplenomegalia de grandes dimensões num doente com infecção pelo HIV1, levou à discussão das hipóteses de diagnóstico de Leishmaniose Visceral e de doença linfoproliferativa que justificaram a realização de mielograma com mieloculturas em meio NNN (Novy, McNeal, Nicolle) que apenas revelou hiperplasia das 3 séries.

A TAC do tórax e abdômen revelou ausência de adenopatias (Fig. 1). No entanto, face à elevada suspeita clínica de Leishmaniose Visceral, foi repetido o mielograma que revelou a presença de amastigotas de *Leishmania* (Fig. 2), confirmando a suspeita clínica inicial. Os títulos de anticorpos anti-*Leishmania* eram fracamente positivos, em duas determinações serológicas (1/60).

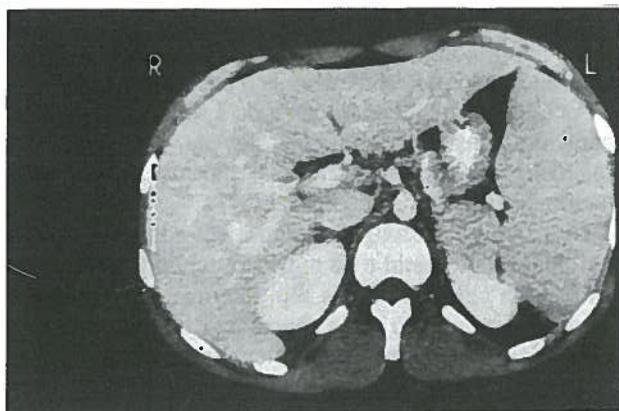
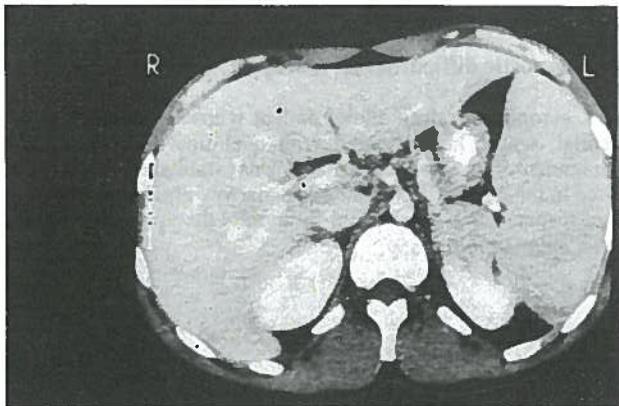


Fig. 1 – Tomografia axial computadorizada mostrando volumosa esplenomegalia e ausência de adenopatias.

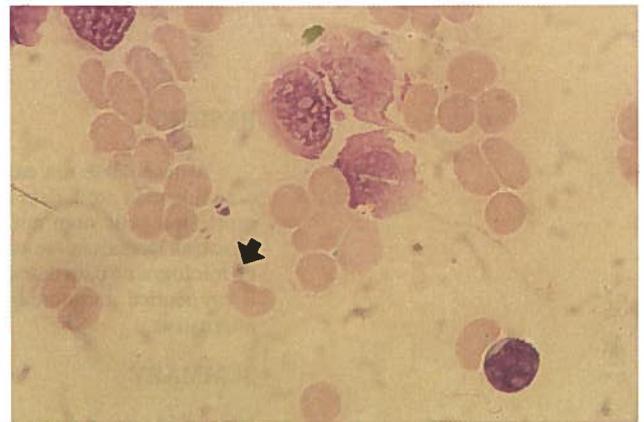
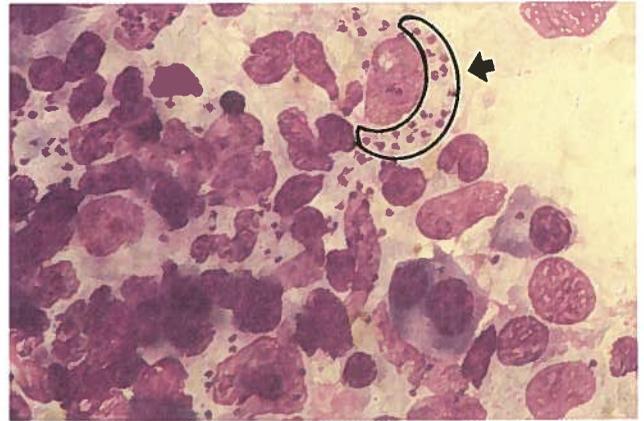


Fig. 2 – Mielograma revelando a presença de amastigotas de *Leishmania Donovanii*.

Face ao diagnóstico de Leishmaniose Visceral iniciou terapêutica com antimônio pentavalente 15mg/Kg/dia durante 1 mês, com resposta inicial caracterizada por apirexia ao 3^o dia e diminuição ligeira de esplenomegalia de 16cm para 14 cm abaixo do rebordo costal esquerdo. Apesar da profilaxia com antimônio o doente voltou a ter febre verificando-se nesta altura uma infiltração maciça por *Leishmanias*. Foi então realizada terapêutica com pentamidina EV (4mg/Kg/dia) durante 21 dias, verificando-se nesta altura uma regressão de esplenomegalia de 16cm para 2cm abaixo do rebordo costal esquerdo, bem como da febre. Repetiu-se o mielograma após terapêutica, que não mostrou evidência de infiltração por *Leishmanias* tendo o doente iniciado terapêutica com AZT 500mg/dia, que suspendeu subsequentemente por anemia grave. Um outro aspecto que importa referir durante os 9 meses de vigilância clínica, foi a ocorrência de três pneumonias com tradução radiológica, nomeadamente condensação pulmonar na base direita com pequeno derrame pleural. Verificou-se uma boa resolução terapêutica após penicilina e gentamicina EV. As investigações etiológicas envolveram a realização de exames de expectoração múltiplos e broncofibroscopia com colheita de lavado broncoalveolar sendo os resultados dos exames microbiológicos

negativos para *pneumocystis carinii*, fungos e leishmanias.

O doente mantém-se em consulta externa desde há 9 meses, não havendo evidência clínica de recidiva de Leishmaniose Visceral.

DISCUSSÃO

A Leishmaniose Visceral ou Kala-azar, é uma zoonose provocada por um protozoário do género *Leishmania*, que é transmitida do reservatório animal para o hospedeiro humano, através do mosquito flebotomo. O protozoário (*L. Donovanii*) após ser introduzido no organismo humano parasita o sistema monócito-macrofágico, sendo as respostas imunitárias de linfócitos T do hospedeiro as mais relevantes no controlo da infecção⁴.

Para além da forma clássica do Kala-azar mediterrâneo, com síndrome febril e esplenomegalia têm sido referidas em associação à infecção HIV e a outras formas de imunodeficiência, formas atípicas de apresentação de difícil diagnóstico^{1,5}. O crescente aumento da prevalência de Leishmaniose Visceral em associação ao HIV, principalmente em toxicodependentes e em áreas não endémicas, levou a considerar a hipótese de transmissão interhumana por contacto sanguíneo directo^{1,3} o que corresponderia em princípio a uma situação de primo-infecção, apesar de a possibilidade de reactivação da infecção em doentes previamente expostos à *Leishmania* ser também uma possibilidade a considerar^{1,3,5}. A este respeito é interessante referir os trabalhos de Badaró⁶, demonstrando a importância de formas assintomáticas de Leishmaniose Visceral, que num estudo prospectivo representaram cerca de 23% das evoluções possíveis após infecção inicial em doentes imunocompetentes. O primeiro e único caso publicado em Portugal de associação de Leishmaniose Visceral e infecção HIV, refere-se a 1988⁷ tendo recentemente no Congresso Nacional de SIDA (1993) sido apresentados um total de 7 casos de instituições da área de Lisboa⁸ todos em toxicodependentes, observando-se formas atípicas em alguns deles, sendo utilizado como terapêutica o antimónio pentavalente em primeira linha e anfotericina em segunda linha⁸⁻¹⁰.

O presente caso tem uma forma de apresentação que se pode considerar clássica de Leishmaniose Visceral (febre e esplenomegalia marcada) e ilustra em primeiro lugar a dificuldade em estabelecer o diagnóstico. De facto o primeiro mielograma não revelava *Leishmania Donovanii* sendo necessário um segundo mielograma para a detecção de amastigotas de *Leishmania*. Este aspecto foi recentemente reconhecido por Pinching et al (1992) que numa revisão recente da literatura verificou que a identificação de *Leishmania* no mielograma foi apenas possível após realização de um segundo e mesmo terceiro mielograma, após resultados negativos nos anteriores³.

Estas dificuldades levam actualmente à valorização de técnicas adicionais de diagnóstico nomeadamente utilizando técnicas de imunofluorescência com um anticorpo monoclonal anti-*Leishmania*, e isolamento de promastigotas de *Leishmania* em meios de cultura específicos^{5,11}. Estas técnicas assumem uma importância ainda maior nas formas de apresentação subclínica, recentemente designadas de Leishmaniose Viscerotrópicas em oposição às for-

mas de Leishmaniose Visceral⁵. O facto de os títulos de anticorpos anti-*Leishmania* serem muito baixos no nosso caso é consistente com a literatura que refere a dificuldade de valorizar as serologias para a *Leishmania Donovanii* que tanto podem gerar falsos positivos como falsos negativos no contexto de infecção pelo HIV¹⁻³.

A infecção pela Leishmaniose Visceral foi neste caso a manifestação reveladora de imunodeficiência associada ao HIV. Este facto é consistente com os dados recentemente descritos na literatura, que revelam em cerca de 70% dos casos de Leishmaniose Visceral em seropositivos esta infecção foi a manifestação inicial de imunodeficiência pelo HIV¹. Apesar de esta infecção não figurar na lista CDC de infecções oportunistas diagnósticas de SIDA¹², é convicção generalizada que representa uma infecção oportunista cuja importância crescente vem sendo reconhecida^{1-3,13}.

Um outro aspecto que tem sido discutido nos últimos dois anos refere-se ao envolvimento pleuropulmonar de Leishmaniose Visceral em doentes com infecção pelo HIV³. O diagnóstico desta localização de Leishmaniose Visceral exige em princípio o isolamento de *Leishmania* a partir do líquido pleural ou secreções brônquicas através do lavado bronco-alveolar. Apesar de o nosso caso apresentar um quadro de condensação pulmonar concomitante com as fases activas da sua Leishmaniose Visceral verificou-se boa resposta com terapêutica antibiótica (penicilina+gentamicina) o que sugere o diagnóstico de pneumonia bacteriana. Este facto é consistente com os dados recentes que evidenciam uma prevalência elevada de infecções bacterianas em particular cutâneas e pulmonares em doentes com Leishmaniose Visceral¹⁴. No entanto a este propósito é importante referir um estudo recente¹⁵ revelando que em casos de patologia pulmonar na Leishmaniose Visceral, com a microscopia directa das secreções brônquicas negativa, foi possível detectar a presença de antígenos de *Leishmania* por técnicas de imunohistoquímica. Estes factos são reveladores da dificuldade do estabelecimento de diagnóstico de formas pleuropulmonares de Leishmaniose Visceral.

Finalmente um outro aspecto que justifica discussão refere-se às terapêuticas de segunda linha, uma vez que a maioria dos doentes após resposta completa ou parcial ao antimónio pentavalente sofrem recidivas muitas vezes resistentes a novos ciclos de antimónio. A maioria dos autores recorre à anfotericina como terapêutica de segunda linha¹⁻³ e foi também esta terapêutica a utilizada nos casos nacionais até à data apresentados⁸⁻¹⁰. Os ensaios recentes (1993) sobre a utilização de pentamidina em casos de Leishmaniose Visceral recidivante em indivíduos imunocompetentes mostrou resultados muito favoráveis, o que nos levou à utilização desta terapêutica na recidiva após terapêutica com antimónio, ocorrida no nosso doente¹⁶.

Ao contrário da terapêutica antimonial em que se obteve uma resposta parcial muito limitada, com a utilização da pentamidina verificou-se resposta completa com desaparecimento da esplenomegalia e da infiltração por Leishmanias na medula.

CONCLUSÃO

O presente caso ilustra a necessidade de um elevado índice de suspeição de Leishmaniose Visceral no sentido de valorizar as imagens no mielograma, com repetições

sucessivas deste em caso de suspeita clínica não confirmada pelos exames medulares iniciais, e ilustra um bom resultado terapêutico com a pentamidina apesar de ser importante reconhecer a alta probabilidade de recidiva nesta situação.

BIBLIOGRAFIA

1. CABIÉ A, MATHERON S, LEPRÉTRE A, et al.: Leishmaniose Visceral au Cours de L'infection par le VIH. *La Press Medical* 1992;35:1658-1662.
2. ALVARY, LOPEZ-VELEZ R, MOLINA R, et al.: Prevalence of Leishmania Infection among AIDS patients. *Lancet* 1992; 339: 1427.
3. PETERS B, FISH D, GOLDEN R, et al.: Visceral Leishmaniasis in HIV Infection AIDS. Clinical Features and Response to Therapy. *Quarterly Journal of Medicine*. 283; 1101-1111.
4. MANDELL, DOUGLAS, BENNET. Principles and practice of infectious diseases. 1990; 2067-2077.
5. MAGILL A. et al.: Visceral Infection Caused by Leishmania tropica in veterans of operation Desert Storm. *New England J. Med.* 1993; 328: 1383-1387.
6. BADARÓ R. et al.: New perspectives on a sub clinical form of visceral Leishmanias. *J. Infect. Dis* .1986; 154: 1003-1011.
7. ANTUNES F, CARVALHO C, TAVARES L, et al.: Visceral Leishmaniasis Recrudescence in a patients with AIDS. *Trans. T Soc. Trop. Med. Hyg.* 1987; 81: 595.
8. ALDIR I, CARMO G, MONTEIRO E. et al. SIDA e Kalaazar. Congresso Nacional sobre SIDA 1993;B-18:39.
9. ALDOMIRO F. MARTINS T, MALTEZ F et al.: Congresso Nacional sobre SIDA 1993; B-41:51.
10. FREITAS T, MACEDO G, SARAIVA M et al.: Congresso Nacional sobre SIDA 1993; A-17:19
11. GITHURE et al.: Comparison of three Culture Media for Isolating Leishmania Donovanii from splenic aspirates in Kenyan Visceral Leishmaniasis.
12. CDC: New revision of the CDC Surveillance case definition for Acquired Immune Deficiency Syndrome. *MMWR*; 1987: 36.
13. BERNARDE E, RODOT S, MICHELS J et al.: Leishmaniose visceral au cours du syndrome immunodéficitaire acquis. *La Press Medical* 1988; 17: 872.
14. ANDRADE T.M, CARVALHO E.M, ROCHA H.: Bacterial infections in Patients with visceral Leishmaniasis. *The Journal of Infectious Diseases* 1990; 162: 1354-1359.
15. MATHERON S, CABIÉ A, PARQUIN F, et al.: Visceral Leishmaniasis and HIV Infection: unusual presentation with pleuropulmonary involvement and effect of secondary prophylaxis. *AIDS* 1992; 6: 238-240.
16. MISHRA M, BISWAS U, JHA D. et al.: Amphotericin versus Pentamidine in Antimony-Unresponsive Kalaazar. *Lancet* 1992; 340: 1256-1257.