RELATO DE CASO

A leishmaniose visceral ainda deve ser lembrada no diagnóstico diferencial de hepatoesplenomegalia febril? Revisão bibliográfica e relato de caso

Should visceral leishmaniasis still be remembered in the differential diagnosis of febrile hepatosplenomegaly? Literature review and case report

Jéssica Me Lin Ie[1], André Luís Digiéri[1], Carolina Fey[2], Marcia Scolfaro Carvalho[2]

Recebido da Faculdade de Medicina e Odontologia São Leopoldo Mandic – Campinas, SP, Brasil.

RESUMO

Apesar de não haver caso autóctone na Região Sudeste, a leishmaniose visceral é encontrada em pacientes que migram de regiões endêmicas. Como é uma doença que, se não reconhecida e conduzida adequadamente, apresenta alta mortalidade, realizamos uma revisão bibliográfica e destacamos, com o relato deste caso, a importância de a incluirmos no diagnóstico diferencial de hepatoesplenomegalia febril ainda na avaliação clínica inicial, pois o retardo no diagnóstico piora o prognóstico e a sobrevida do paciente, sendo sumária a introdução de terapêutica apropriada o mais breve possível.

Descritores: Leishmaniose visceral/epidemiologia; Antiprotozoários/uso terapêutico; Esplenomegalia; Hepatopatias parasitárias; Diagnóstico diferencial; Brasil/epidemiology

ABSTRACT

Although there is no autochthonous case finding in the Southeast Region, visceral leishmaniasis is found in patients migrating from endemic areas. Because it is a disease that, if not properly recognized and treated, presents high mortality, we performed a bibliographic review and highlight, with the report of this case, the importance of including it in the differential diagnosis of febrile hepatosplenomegaly in the initial clinical evaluation. The late diagnosis worsens the patient's prognosis and survival, and the introduction of appropriate therapeutics should be made as soon as possible.

Keywords: Leishmaniasis, visceral/epidemiology; Antiprotozoal agents/therapeutic use; Splenomegaly; Liver diseases, parasitic; Diagnosis, differential; Brazil/epidemiology

1. Hospital Municipal Dr. Mário Gatti, Campinas, SP, Brasil.
2. Faculdade de Medicina e Odontologia São Leopoldo Mandic – Campinas, SP, Brasil.

Data de submissão: 13/01/2017 – Data de aceite: 24/01/2017
Conflito de interesses: não há.

Endereço para correspondência:
Jéssica Me Lin Ie
Avenida Pref. Faria Lima, 340 – Parque Itália
CEP: 13036-902 – Campinas, SP, Brasil
Tel.: (19) 37725752 – E-mail: jeh_mli@yahoo.com.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUÇÃO

A leishmaniose visceral (LV), também conhecida como calazar, esplenomegalia tropical e febre Dundun, é uma doença sistêmica crônica, que apresenta 90% de chance de evoluir para óbito quando não identificada e tratada adequadamente.[1] Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a LV é uma doença negligenciada, tendo o Brasil 70% dos casos registrados na América do Sul.[2,3]

O agente etiológico é o protozoário tripanossomatídeo, do gênero *Leishmania*, sendo *Leishmania chagasi* a espécie responsável pela transmissão da maioria dos casos de LV no país.[1] Em áreas urbanas, o cão (*Canis familiaris*) tem sido o principal reservatório e fonte de infecção.[1,4,5] Em ambientes silvestres, os principais reservatórios são as raposas (*Dusicyon vetulus* e *Cerdocyon thous*) e os marsupiais (*Didelphis albiventris*). No Brasil, *Lutzomyia longipalpis* é a principal espécie relacionada com a infecção.[6,7]

A *L. longipalpis* se adapta bem a peridomicílio,[1,4] e a atividade do flebotomíneo é crepuscular e noturna. Intra e peridomicílio, encontra-se próxima a fontes alimentares. Os insetos são conhecidos popularmente como mosquito-palha, tatuquira, birigui, entre outros, dependendo da região geográfica. A transmissão ocorre pela picada dos vetores infectados pela *L. chagasi*, e o período de incubação no homem é de 10 dias a 24 meses, com média entre 2 e 6 meses.[1]

Presença de animais domésticos, condições sanitárias precárias e baixo nível socioeconômico em áreas de transmissão estão vinculados a alta densidade de flebotomíneos no intra e peridomicílio.[1,4,8]

A estimativa da população mundial de risco para aquisição da LV atinge 182 milhões de pessoas, sendo considerada endêmica em 47 países.[9] Nas Américas, o Brasil representa o país de maior endemicidade para a LV, sendo responsável por cerca de 97% de todos os casos neste continente. A região nordeste brasileira concentra 90% das notificações. A taxa de incidência nacional foi de 7,8 por 100 mil habitantes em 1995. Dados mais recentes do Ministério da Saúde mostram que, no ano de 2014, o coeficiente de incidência de LV no Estado de São Paulo foi de 0,3% e, na Região Sudeste, de 0,5%; a letalidade foi de 8,3% no Estado de São Paulo e 9,6% na Região Sudeste; e, dos 48 óbitos, por LV em 2014 na Região Sudeste, 12 foram do Estado de SP.[10-14]

Crianças e idosos são mais suscetíveis à LV, e apenas uma pequena parcela da população de infectados desenvolve sinais e sintomas da doença. Em caso de infecção sem desenvolvimento da doença, os exames de imunidade celular ou humoral permanecem reativos, com presença de antígenos por longo período.[14,15]

A suspeita diagnóstica da LV deve ser baseada em dados epidemiológicos e nos achados clínicos e laboratoriais, mas o diagnóstico de certeza só pode ser firmado por meio do encontro do parasita em tecido infectado.

A doença se manifesta clinicamente com febre de longa data, perda de peso, astenia, adinamia, hepatoesplenomegalia e anemia, entre outras. A suspeita de LV deve ser levantada quando o paciente apresentar febre e esplenomegalia, associada ou não à hepatite.[1]

Os diagnósticos diferenciais mais comuns da doença são enterobacterioses prolongadas, malária, brucelose, febre tifoide, esquistossomose, doença de Chagas aguda, linfoma, mieloma múltiplo, anemia falciforme, esplenomegalia tropical e tuberculose miliar, entre outras. Existem vários métodos de diagnóstico laboratorial de leishmaniose, incluindo o parasitológico, o imunológico e o molecular.[16]

O tratamento deve ser iniciado após diagnóstico por confirmação parasitológica. Porém, diante de impossibilidade de diagnóstico sorológico ou parasitológico, ou em casos de demora para liberação de resultados, deve-se iniciar tratamento.[1]

RELATO DE CASO

JECD, 18 anos, natural do Maranhão, residente de Campinas (SP), servente de pedreiro, casado, sem filhos, sem escolaridade. Paciente encaminhado ao Hospital Municipal Dr. Mario Gatti com febre diária e mialgia há 15 dias, e hipótese diagnóstica de dengue. Os exames laboratoriais coletados na chegada ao hospital evidenciaram leucopenia e plaquetopenia. Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, corado, hidratado, febril (38°C), levemente dispnéico (frequência respiratória de 24 rpm), acianótico, anictérico, com fígado palpável a 2cm do rebordo costal direito, baço percutível a 2cm do rebordo costal esquerdo e palpável ao decúbito de Shuster, sem mais alterações em outros aparelhos.

Foram solicitadas sorologias que descartaram as seguintes patologias: dengue, AIDS, hepatites B e C, citomegalovirose, toxoplasmose, mononucleose e sífilis.

Diante do quadro de bicitopenia, febre e hepatoesplenomegalia, prosseguindo na investigação, foi realizada mielograma, que confirmou o diagnóstico de LV pelo achado de leishmanias em suas formas amastigota e protomastigota, conforme figura 1 e 2, respectivamente.

Iniciou-se o tratamento com anfotericina B complexo lipídico, que permitiu boa evolução do paciente.

DISCUSSÃO

No Brasil, apenas os Estados do sul do país não apresentam casos autóctones. Apesar disto, muitos pacientes deslocam-se de regiões endêmicas para hospitais gerais e terciários das Regiões Sul e Sudeste, onde devem ser adequadamente diagnosticados, por tratar-se de uma protozoose sistêmica grave, que pode acarretar a morte dos pacientes não tratados. As leishmanioses são consideradas doenças tropicais ou subtropicais, mas ocorrem também em países do Mediterrâneo que recebem viajantes provenientes de áreas endêmicas.[17,18]

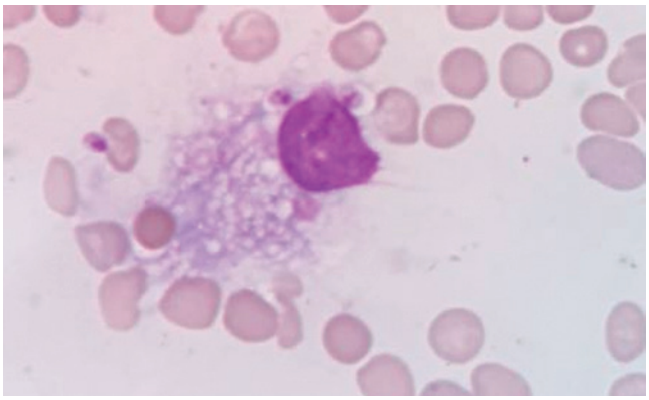


Figura 1. Leishmanias em forma amastigota.

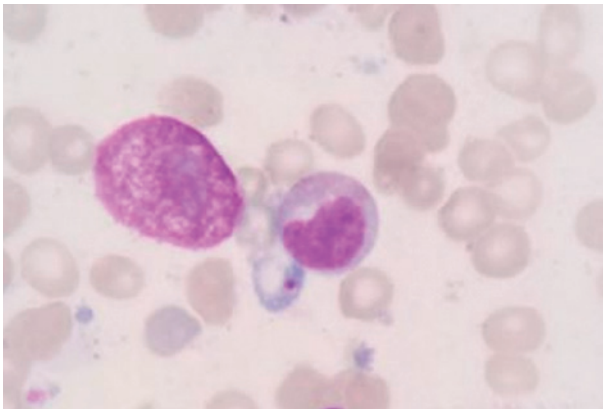


Figura 2. Leishmanias em forma protomastigota.

O controle da doença está vinculado ao seu diagnóstico e tratamento precoces, à redução de vetores e à eutanásia de cães com diagnóstico positivo.[10] As medidas se justificam pela elevada capacidade de adaptação do vetor a diferentes ambientes, incluindo o urbano, o que leva à constante reativação do ciclo de transmissão.[19,20]

A expansão do número de vetores, associada ao convívio do homem com o reservatório doméstico, aumenta o número de infecções. Este, por sua vez, associado ao elevado fluxo migratório, explica os níveis epidemiológicos da LV nos grandes centros urbanos.[4,21]

O mielograma, que foi realizado neste paciente, e/ou a mielocultura permanecem como os métodos diagnósticos parasitológicos de escolha. Vários testes não invasivos foram desenvolvidos para diagnóstico da LV humana e canina, mas, por dificuldade de acesso, não foram realizados neste caso. Entre os testes, os mais utilizados são os exames de imunodiagnóstico para detecção de anticorpos, pois a LV é caracterizada

por grande estimulação policlonal de linfócitos B, que resulta em hipergamaglobulinemia e grande produção de anticorpos. Os testes moleculares são altamente sensíveis para detecção da leishmania e podem contribuir como um teste adicional para esclarecimento diagnóstico.[22]

No Brasil, a Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) e o ensaio imunoenzimático (ELISA) são os testes mais utilizados no diagnóstico da LV humana e canina – sobretudo, o ELISA, que tem sido o teste de escolha para inquéritos populacionais. Estes exames utilizam antígenos brutos, que são limitados em termos de especificidade e reprodutibilidade, apresentando reações cruzadas com outras espécies da família *Trypanosomatidae* e mesmo com organismos filogeneticamente distantes.[23] Recentemente, uma variação do *Direct Agglutination Test* (DAT), o *Fast Agglutination Screening Test* (FAST), vem sendo testada para aplicabilidade em situações epidêmicas e inquéritos populacionais.[24]

Tiburcio et al. mostraram que pacientes infectados assintomáticos que apresentam conversão de baixa para alta atividade de IgG são portadores de infecção ativa, sendo um grupo de alto risco para desenvolver a doença sob condições de imunossupressão. Do posto de vista epidemiológico, este grupo constitui um reservatório potencial de leishmania para o vetor e outras possíveis forma de transmissão, como a associada à transfusão.[25] Os testes de atividade de IgG são importantes para caracterizar as formas assintomáticas de LV.

O maior papel no controle das infecções para todas as espécies de *Leishmania spp* é o mecanismo imune celular. A revisão de Kaie e Scott, sugere que cada interação patógeno-hospedeiro desperta manifestações diferentes ao parasita, que persiste e sobrevive de várias maneira. O entendimento desta diversidade é de suma importância para garantir o desenvolvimento de vacinas, drogas e imunoterapêutica para a LV.[26]

Em nosso meio, o antimoniato pentavalente N-metil-glucamina (Glucantime®) é utilizado desde a década de 1950 e permanece como tratamento inicial de escolha, sendo descritos 10% de casos resistentes. Nestes casos, a anfotericina B pode ser empregada e, mais recentemente, a anfotericina B incorporada a partículas lipídicas artificiais (lipossomos) vem sendo utilizada, com vantagens, na redução de seus efeitos sistêmicos e no tempo de internação.[27-29] Neste caso, optou-se pelo uso de anfotericina B, pela indisponibilidade da medicação de primeira escolha.[30]

Badaró et al. relataram a utilização de gama-interferon recombinante associado a antimoniato pentavalente em 17 pacientes com LV, com ou sem tratamento antimonial prévio, com falhas terapêuticas em 17% dos casos.[31] Recentemente, novos trabalhos têm utilizado imunomoduladores e imunoterapia como candidatos ao tratamento de LV.[32]

Drogas de uso oral e vacinas para a LV vêm sendo desenvolvidas, com resultados animadores, mas, enquanto não dispomos destes avanços, devemos estar atentos para o diagnóstico da LV e utilizar as formas habituais de diagnóstico e tratamento. Com caráter promissor, existe ainda um antibiótico da classe dos aminoglicosídeos, a paromomicina, que tem demonstrado relação dose-eficácia de resposta no tratamento da LV, quando administrada via intramuscular em doses de 12, 16 ou 20mg de sulfato por peso corporal, diariamente, em um período de 21 dias.[28,29]

Apesar da LV não ser frequente em nossa região, ela tem grande importância no Brasil como doença que atinge uma população de baixo poder socioeconômico e compromete a imunidade, permitindo a instalação de micro-organismos oportunistas, com grande índice de letalidade. Ainda, ela envolve importantes gastos na saúde pública, por exigir tratamento com internação prolongada. Demonstra-se, assim, a necessidade de ampliar os conhecimentos quanto aos mecanismos de transmissão e identificar os grupos populacionais de maior risco, para que se possa otimizar o diagnóstico e, consequentemente, o controle desta doença.

O presente relato alerta aos clínicos que atuam em regiões de baixa incidência de LV para a importância de sua inclusão no diagnóstico diferencial de pacientes com achados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais característicos, ou mesmo nos pacientes oligossintomáticos, especialmente se apresentarem febre e visceromegalia, devido a constantes deslocamentos populacionais que ocorrem em nosso país.

Destacamos que, diante de achados sugestivos, a terapêutica deve ser instituída de imediato, caso haja atraso nos resultados confirmatórios, tendo em vista a gravidade da doença com risco de óbito.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde [Internet]. Brasília (DF): MS; 2014. [citado 2015 Jun 21]. Disponível em: http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/27/guia-vigilancia-saude-linkado-27-11-14.pdf
2. Carmo RF, da Luz ZM, Bevilacqua PD. Percepções da população e de profissionais de saúde sobre a leishmaniose visceral. Ciên Saúde Coletiva. 2016;21(2):621-8.
3. Barreto ML, Teixeira MG, Bastos FI, Ximenes RA, Barata RB, Rodrigues LC. Successes and failures in the control of infectious diseases in Brazil: social and environmental context, policies, interventions, and research needs. Lancet. 2011;377(9780):1877-89.
4. Mestre GL, Fontes CJ. A expansão da epidemia da leishmaniose visceral no Estado de Mato Grosso, 1998-2005. Rev Soc Bras Med Trop. 2007;40(1):42-8.
5. Evans TG, Vasconcelos IA, Lima JW, Teixeira JM, McAullife IT, Lopes UG, et al. Canine visceral leishmaniasis in northeast Brazil: Assessment of serodiagnosis methods. Am J Trop Med Hyg. 1990; 42(2):118-23.
6. França-Silva JC, Costa RT, Siqueira AM, Machado-Coelho GL, da Costa CA, Mayrink W, et al. Epidemiology of canine visceral leishmaniasis in the endemic area of Montes Claros municipality, Minas Gerais state, Brazil. Vet Parasitol. 2003;111(2-3):161-73.
7. Nunes MP, Jackson JM, Carvalho RW, Furtado NJ, Coutinho SG. Serological survey for canine cutaneous and visceral leishmaniasis in area for transmission in Rio de Janeiro where prophylactic measures had been adapted. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1991; 86(4):411-7.
8. Sherlock IA. Ecological interactions of visceral leishmaniasis in the State of Bahia. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1996;91(6):671-83.
9. Ashford RW, Desjeux P, Deraadt P. Estimation of population at risk of infection and number of cases leishmaniasis. Parasitol Today. 1992;8(3):104-5.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de vigilância em Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral [Internet]. Brasília (DF): MS; 2006. [citado 2015 Jun 21]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral.pdf

11. World Health Organization (WHO). The Leishmaniasis. Geneva: WHO; 1984. (Technical Report Series, n.701).
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de vigilância em Saúde. Manual de vigilância e controle da leishmaniose visceral [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2006. [citado 2015 Jun 21]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_controle_leishmaniose_visceral.pdf
13. Brasil. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância em Saúde. Manual de Vigilância, Prevenção e Controle de Zoonoses: Normas Técnicas e Operacionais, 2016. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/...leishmaniose_visceral_1edicao.pdf
14. Lainson R, Shaw JJ. Evolution, classification and geographical distribution. In: Lainson R, Shaw JJ, eds. The leishmaniasis. London: Academic Press; 1987. p.1-120. 14.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Evolução temporal das doenças de notificação compulsória no Brasil de 1980 a 2014. Bol Epidemiol. 2014;3:50.
16. Dawit G, Girma Z, Simenew K. A review on biology, epidemiology and public health significance of leishmaniasis. Acta Parasitologica Globalis, 2012;3(3):43-53.
17. Minodier P, Garnier JM. Childhood visceral leishmaniasis in Provence. Arch Pediatr. 2000;7 Suppl 3:572-7.
18. Maltezou HC, Siafas C, Mavrikou M, Spyridis P, Stavrinadis C, Karpathios T, et al. Visceral leishmaniasis during childhood in southern Greece. Clin Infect Dis. 2000;31:1139-43.
19. Costa PL, Dantas Torre F, Silva FJ, Guimarães VC, Gaudêncio K, Brandão Filho SP. Ecology of Lutzo- myia longipalpis in an area of visceral leishmaniasis transmission in north-eastern Brazil. Acta Trop. 2013;126(2):99-102.
20. Barata RA, França-Silva JC, Mayrink W, Silva JC, Prta A, Lorosa ES, et al. Aspectos da ecologia e do comportamento de flebotomíneos em área endêmica de leishmaniose visceral, Minas Gerais. Rev Soc Bras Med Trop. 2005;38(5):421-5.
21. Marzochi MC, Marzochi KB. Leishmanioses em áreas urbanas Rev Soc Bras Med Trop. 1997;30:162-4.
22. Ruiter CM, van der Veer C, Leeflang MM, Deborggraeve S, Lucas C, Adams ER. Molecular tools for diagnosis of visceral leishmaniasis: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. J Clin Microbiol. 2014;52(9):3147-55.
23. Sundar S, Pai K, Sahu M. Immunochromatographic strip test detec- tion of anti K39 antibody in Indian visceral leishmaniasis. Ann Trop Med Parasitol. 2002;96:19-23.
24. Schoone GJ, Hailu A, Kroon CC, Nieuwenhuys JL, Schallig HD, Oskam L. A fast agglutination screening test (FAST) for detection of anti-Leishmania antibodies. Trans Roy Soc Trop Med Hyg. 2001;95:400-1.
25. Tiburcio MG, Anversa L, Kanunfre KA, Ferreira AW, Rodrigues Júnior V, Silva L de A. Anti-Leishmania infantum IgG Antibody Avidity in Visceral Leishmaniasis. Clin Vaccine Immunol. 2013; 20(11):1697-702.
26. Kaye P, Scott P. Leishmaniasis: complexity at the host-pathogen interface. Nature Reviews Microbiology, 2011;9:604-15.
27. Berman JD. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. Clin Infect Dis. 1997;24:684-703.
28. Regional strategic framework for elimination of kala-azar from the South East Asia Region (2005-2015). New Delhi: World Health Organization; 2011 - 2015. Regional Office for South-East Asia (SEA-VBC-85, Rev.1;a).
29. Sundar S, Jha TK, Thakur CP, Sinha PK, Bhattacharya SK. Injectable paromycin for visceral leishmaniasis in India. New England Journal of Medicine. 2007;356(25):2571-81.
30. Chappuis F, Sundar S, Hailu A, Ghalib H, Rijal S, Peeling RW, et al. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? Nature Reviews Microbiology. 2007;S7-16.
31. Badaró R, Falcoff E, Badaró FS, Carvalho EM, Sampaio DP, Barral A, et al. Treatment of visceral leishmaniasis with pentavalent antimony and interferon gamma. N Engl J Med. 1990;322:16-21.
32. Lindoso JA, Costa JM, Queiroz IT, Goto H. Review of the current treatments for leishmaniases. Research and Reports in Tropical Medicine, 2012;3:69-77.