

Caso Clínico

LEISHMANIOSE CUTÂNEA E PANCITOPENIA COMO APRESENTAÇÃO INICIAL DE INFECÇÃO PELO HIV

Leonor Ramos¹, Hugo Oliveira², Patricia Alves³

¹Interna de Dermatologia e Venereologia/Resident, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia

²Assistente Hospitalar Graduado de Dermatologia/Graduated Consultant, Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia e Venereologia

³Interna de Medicina Interna/Resident, Internal Medicine, Serviço de Medicina Interna Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal.

RESUMO – A leishmaniose é uma doença infecciosa causada por espécies de *Leishmania*. A leishmaniose cutânea manifesta-se por pápulas que evoluem para nódulos/placas com ulceração. O diagnóstico é essencialmente clínico, podendo ser confirmado através de biópsia cutânea. Nos doentes HIV positivos há uma maior propensão ao desenvolvimento de leishmaniose visceral, bem como ao aparecimento de lesões cutâneas atípicas.

Descrevemos o caso clínico de um doente com leishmaniose cutânea e pancitopenia cuja investigação conduziu ao diagnóstico de uma infecção pelo HIV previamente desconhecida.

Um doente do sexo masculino é observado com 2 lesões nodulares ulceradas na face com 6 meses de evolução. Suspeitou-se clinicamente de leishmaniose cutânea, confirmado por biópsia cutânea. Introduziu-se itraconazol, com regressão completa das lesões. O doente referia também astenia, anorexia e perda de peso, pelo que se efectuou estudo complementar, que revelou pancitopenia e infiltração esplénica. Foram realizadas serologias virais, que conduziram ao diagnóstico adicional de infecção pelo HIV1.

PALAVRAS-CHAVE – Leishmaniose cutânea, Pancitopenia; Infecção HIV.

CUTANEOUS LEISHMANIASIS AND PANCYTOPENIA AS INITIAL PRESENTATION OF HIV INFECTION

ABSTRACT – Leishmaniasis is an infectious disease caused by *Leishmania* species. Cutaneous leishmaniasis presents as papules that evolve to nodules/plaques that may ulcerate. The diagnosis is mainly clinical and may be confirmed by cutaneous biopsy.

In HIV patients, *Leishmania* co-infection can lead more easily to visceral leishmaniasis and atypical cutaneous lesions. We describe a case of a patient with cutaneous leishmaniasis and pancytopenia which led to the diagnosis of a previously unknown HIV infection.

A 41-year-old male patient presented with a 6 month history of 2 ulcerated nodules on the face. Cutaneous leishmaniasis was suspected and confirmed by skin biopsy. Treatment with itraconazole was performed with complete regression of the lesions. He also mentioned asthenia, anorexia and significant weight loss. Complementary study revealed pancytopenia and spleen infiltration. A myelogram and serology were performed, with a positive test for HIV1. This clinical case highlights the importance of a global evaluation of the patient.

KEY-WORDS – AIDS-Related opportunistic infections; Leishmaniasis, cutaneous; Pancytopenia; HIV infections.

Caso Clínico

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo. *The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.*

Recebido/Received - Agosto/August 2013; Aceite/Accepted – Setembro/September 2013

Por decisão dos autores, este artigo não foi redigido de acordo com os termos do novo Acordo Ortográfico.

Correspondência:

Dr.ª Leonor Castendo Ramos

Serviço de Dermatologia e Venereologia
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Praceta Mota Pinto - 3000 Coimbra, Portugal
E-mail: leonoricr@gmail.com

INTRODUÇÃO

A leishmaniose é causada por várias espécies de *Leishmania* (protozoas flagelados), sendo transmitida através da picada de pulgas fêmea do género *Phlebotomus* (Velho Mundo) e *Lutzomyia* (Novo Mundo). A infecção atinge o sistema fagocítico mononuclear.

Existem 3 formas principais de leishmaniose: cutânea (infecção restrita à pele), mucocutânea (com atingimento de pele e mucosas, sendo praticamente exclusiva do Novo Mundo) e visceral/Kala-azar (em que há infecção de órgãos internos – fígado, baço, medula óssea e gânglios linfáticos)¹⁻³.

A leishmaniose cutânea apresenta-se clinicamente como pápulas eritematosas de limites bem definidos, localizadas a áreas expostas (face, braços e pernas), que aumentam de tamanho formando nódulos e placas crostosas que podem ulcerar⁴. O diagnóstico é essencialmente clínico, podendo ser confirmado através da realização de biopsia cutânea, raspados dérmicos ou aspiração com agulha fina⁵. Estes exames deverão revelar a presença de amastigotas nos macrófagos dérmicos. O tratamento a instituir depende do tipo, da gravidade e localização da doença. Os antimoniais pentavalentes são o tratamento de escolha quer para a leishmaniose cutânea quer para a mucocutânea, embora haja outras opções terapêuticas disponíveis, de que se salientam a crioterapia, o itraconazol e a anfotericina B¹.

Nos doentes HIV positivos, pelo comprometimento

da função imunitária, as doenças infecciosas são mais frequentes. A leishmaniose visceral tem emergido como uma importante infecção oportunista nestes doentes⁶. Actualmente é mesmo considerada a terceira infecção oportunista mais frequente nos doentes HIV positivos em Portugal e Espanha, sendo apenas ultrapassada pela toxoplasmose e criptosporidose⁷. Nos doentes HIV positivos muitas das manifestações clínicas típicas são alteradas e o envolvimento visceral é significativamente mais prevalente, mesmo com espécies de *Leishmania* que habitualmente são apenas responsáveis por infecções cutâneas.

CASO CLÍNICO

Um doente do sexo masculino de 41 anos de idade é observado em Consulta Externa de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra por apresentar 2 lesões nodulares ulceradas na face com 6 meses de evolução. As lesões, com 5mm e 15mm de maior diâmetro, localizavam-se à hemiface direita, tinham configuração ovalada, bordos bem definidos e regulares e fundo limpo, com crosta superficial (Fig.s 1 e 2). Havia já sido medicado, desde o aparecimento das lesões, com múltiplos antibióticos tópicos e sistémicos (não especificados), sem melhoria do quadro clínico.

Como antecedentes pessoais relevantes destacava-se uma anemia normocítica normocrómica conhecida

Caso Clínico



Fig. 1 - Lesões ulceradas na hemiface direita, com 5 e 15mm de maior diâmetro, com bordos regulares.



Fig. 2 - Lesões ulceradas ovaladas, com bordos regulares bem definidos e fundo limpo, com crosta superficial.

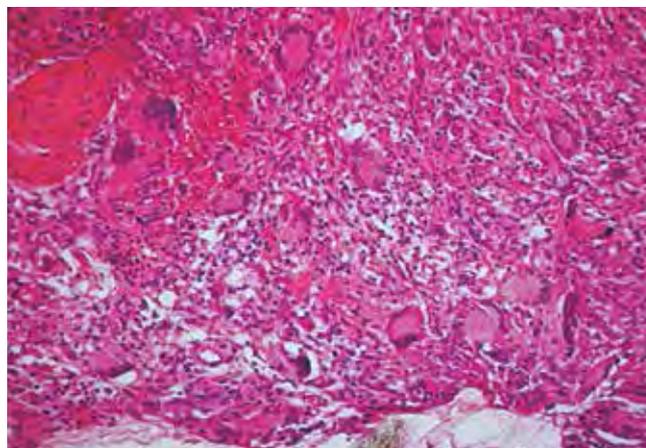


Fig. 3 - Infiltrado inflamatório misto, com múltiplas células gigantes multinucleadas.



Fig. 4 - Lesões cicatriciais deprimidas residuais após 4 semanas de tratamento com itraconazol 400mg p.os id.

desde há 4 meses, sem causa aparente, que já se encontrava sob investigação pelo seu Médico Assistente.

Foram colocadas as hipóteses de leishmaniose cutânea e micobacteriose atípica, pelo que se realizou biópsia cutânea lesional. Esta revelou ulceração e infiltrado inflamatório misto granulomatoso, com múltiplas células multinucleadas (Fig. 3). A coloração Giemsa mostrou inclusões citoplasmáticas compatíveis com corpos de Leishman. A hipótese de leishmaniose cutânea foi confirmada e iniciou-se tratamento com itraconazol 400mg po id, que o doente cumpriu durante 4 semanas. Houve regressão completa das lesões, que, na primeira consulta de reavaliação se apresentavam como cicatrizes levemente deprimidas (Fig. 4). Contudo, o doente referia também astenia, anorexia e perda significativa de peso (13kg desde o aparecimento das lesões), pelo que se prolongou o

tratamento com itraconazol durante 2 semanas, e se optou por realizar estudo complementar e reavaliar os exames previamente realizados no contexto do estudo da anemia.

Verificou-se a presença de pancitopenia (Leucócitos 2.6G/L; Hemoglobina 10.6g/dl; Plaquetas $101 \times 10^3/\mu\text{L}$) e bioquímica sérica sem alterações. O doente havia já realizado endoscopia digestiva alta (que revelou gastrite crónica e candidíase esofágica), colonoscopia, telerradiografia do tórax (ambos normais) e Tomografia Axial Computorizada (TAC) abdominal (que evidenciou esteatose hepática, aumento discreto das dimensões hepáticas e infiltração globosa difusa do baço).

Tendo em consideração a pancitopenia, a candidíase esofágica, a infiltração esplénica e os sintomas sistémicos, realizaram-se exames complementares de

Caso Clínico

diagnóstico adicionais de modo a excluir leishmaniose visceral ou outra patologia sistémica responsável pelas alterações referidas.

Vários estudos serológicos foram efectuados, que vieram a revelar seropositividade para o HIV-1. O doente foi referenciado para o serviço de Doenças Infecciosas, tendo sido realizado medulograma (negativo para a *Leishmania*). Devido à baixa contagem de células CD4⁺ (5 células/mm³), o doente iniciou terapia antiretroviral, com boa resposta.

Até à data, não há qualquer evidência de leishmaniose visceral, mantendo-se as lesões cutâneas cicatríciais, sem sinais de recorrência.

DISCUSSÃO

O tratamento da leishmaniose cutânea é, por vezes, complicado. Existem múltiplas opções terapêuticas disponíveis, incluindo terapêuticas físicas (cirurgia, criocirurgia, radioterapia), tópicas (antimoniais, imidazóis) e sistémicos (antimoniais, anfotericina, pentamidina, itraconazol)⁸. A escolha da terapia depende não só do número de lesões, mas também do estado imune do doente e da espécie de *Leishmania* em causa.

Apesar de os antimoniais (meglumina, estibogluconato de sódio) serem considerados o tratamento de escolha (e a anfotericina B a segunda escolha) da leishmaniose cutânea, surgem cada vez mais relatos na literatura que demonstram a eficácia do itraconazol no tratamento da leishmaniose cutânea⁸⁻¹⁰. Além da eficácia, há uma melhoria significativa do perfil dos efeitos secundários relativamente aos antimoniais (classicamente associados a artralguas, mialguas, pancreatite, supressão da medula óssea, náuseas e vômitos).

Na altura do diagnóstico de leishmaniose cutânea no nosso doente (antes de haver conhecimento da sua imunossupressão), vários factores foram tomados em consideração: a presença de apenas 2 lesões cutâneas activas, a obrigatoriedade de internamento para a realização de tratamento com antimoniais e o risco de efeitos secundários potencialmente graves associados a este tratamento. Tendo em conta estes factores, bem como a experiência prévia do nosso serviço e os relatos crescentes na literatura, o itraconazol foi escolhido como alternativa terapêutica segura e eficaz.

A co-infecção HIV/*Leishmania* pode aumentar a gravidade da leishmaniose, bem como o risco de envolvimento visceral até 1000 vezes⁷, já que as duas

doenças se reforçam mutuamente¹¹. Ambas as infecções alteram as respostas imunológicas celulares (predominantemente de Th1 para Th2), conduzindo a um efeito prejudicial na resposta celular imune. Esta mudança para resposta Th2 permite uma activação da replicação do HIV (e consequente progressão para SIDA), bem como um crescimento da *Leishmania* dentro dos macrófagos¹². Quando há envolvimento cutâneo, a apresentação típica ainda é a presença de nódulos ulcerados, embora possam surgir lesões disseminadas atípicas.

Neste caso particular, apesar da imunodeficiência marcada, a infecção manteve-se localizada à pele.

Perante formas atípicas de leishmaniose (lesões atípicas, disseminadas, sintomas sistémicos), deverá ser sempre considerada e excluída uma infecção pelo HIV.

Este caso clínico demonstra claramente a importância da avaliação global do doente. Doenças cutâneas atípicas, apresentações exageradas de doenças frequentes (como por exemplo a dermatite seborreica e as dermatofitoses), resistência a tratamentos instituídos, ou cenários clínicos complexos devem levantar a suspeita de infecção HIV subjacente¹³.

Sinais e sintomas inicialmente encarados como não relevantes, ou de importância *minor*, podem revelar-se essenciais e cruciais para um diagnóstico final correcto.

BIBLIOGRAFIA

1. Burns DA. Necrobiotic Disorders. In: Burns T, Brea L, Lupi O. Protozoa and Worms. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*, 2nd ed. Madrid: Mosby-Elsevier; 2008. p. 1263-8.
2. Guedes AC, Carvalho ML, Melo MN. Leishmaniose tegumentar Americana. *An. Bras. Dermatol.* 2008, vol 83, nº 5: 445-9.
3. emedicine.medscape.com. Leishmaniasis in Emergency Medicine. 2012. [last access 3rd August 2012] Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/783750-overview>.
4. Parasitic Infestation, Stings and Bites. In: James W, Berger T, Elston D, editors. *Andrews' Diseases of the skin Clinical Dermatology*. 10th ed. Canada: Elsevier Saunders; 2006. p. 422-7.
5. Couppié P. Leishmanioses cutanées. In: Saurat JH, LaChapelle JM, Lipsker D, Thomas L, editors. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*. 5th ed. Paris: Elsevier Masson; 2009. p. 196-8.
6. World Health Organization. *Leishmaniasis*. 2011.

- [last access 3rd August 2012] Available at: www.who.int/leishmaniasis/en [last access 3rd August 2012].
7. Catorze MG. Leishmaniose e SIDA. *Monografias de Medicina Cutânea*. 2009; 1, (2): 131-44.
 8. Consigli J, Daniello C, Gallerano V, Papa M, Guidi A. Cutaneous leishmaniasis: successful treatment with itraconazole. *Int Dermatol*. 2006; 45: 46-9.
 9. Cozzani E, Satta R, Fausti V, Cottoni F, Parodu A, Cutaneous sporotrichoid leishmaniasis resistant to pentavalent antimonial therapy: complete resolution with itraconazole. *Clin Exp Dermatol*. 2011; 36(1): 49-51.
 10. Baroni A, Aiello FS, Voza A, Voza G, Faccenda F, Brasiello M, et al. Cutaneous leishmaniasis treated with itraconazole. *Dermatol Ther*. 2009; 22 Suppl 1: S27-29.
 11. Alvar J, Aparicio P, Aseffa A, Den Boer M, Cañavate C, Dedet JP, et al. The Relationship between Leishmaniasis and AIDS: the Second 10 Years. *Clin Microbiol Rev*. 2008; 21(2):334-59.
 12. Cota G, Sousa M, Rabello A. Predictors of Visceral Leishmaniasis Relapse in HIV-Infected Patients: A Systematic Review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011; 5(6): e1153.
 13. Rieger A, Chen TM, Cockerell CL. Cutaneous Manifestations of HIV Infection and HIV-related Disorders. *In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. Dermatology*. 2nd ed. Madrid: Mosby-Elsevier; 2008.p. 1165- 81.