

LEISHMANIOSE

- UM CASO RARO DE PANCITOPÉNIA



Hospital prof. Dr. Fernando Fonseca



Serviço de Medicina III
Diretor: Dr. Nuno Bragança

Tutor: Dr^a Teresa Branco
Tutor: Dr. Pedro Lopes

Maria Inês Nunes da Silva
Ana Maria Sacchetti Corte-Real



Índice

- Caso Clínico: “Um Caso Raro de Pancitopénia”
 - Leishmaniose
 - Definição
 - Epidemiologia
 - Epidemiologia em Portugal
 - Ciclo Vida
 - Tipos de Leishmaniose: Cutânea e Visceral
 - Manifestações Clínicas
 - Diagnóstico e Diagnóstico Diferencial
 - Tratamento
 - Mensagens Finais
-



Um Caso Raro de Pancitopénia

- Homem, 56 anos, raça negra

 - AP:
 - SIDA em estadio C3
 - Nadir de CD4- 5 cel/mm³
 - Múltiplas infeções oportunistas:
 - Tuberculose Miliar em 2007
 - Candidíase orofaríngea em 2007 e 2011

 - Após começar a cumprir TARV corretamente, nunca atingiu níveis de CD4 ótimos apesar de manter uma carga viral indetectável
-



Um Caso Raro de Pancitopénia

➤ 2015:

- Internamento por PAC
 - CD4- 300 cel/mm³
 - Intercorrências: novas infecções oportunistas
 - Criptosporidiose
 - Candidíase esofágica.
 - Pancitopenia e hepato-esplenomegalia
 - **Resultado histológico da excisão de um tumor da mão, cuja histologia identificava Leishmania**
 - Tratamento: Anfotericina B lipossômica na dose total de 30mg/kg
-



Um Caso Raro de Pancitopénia

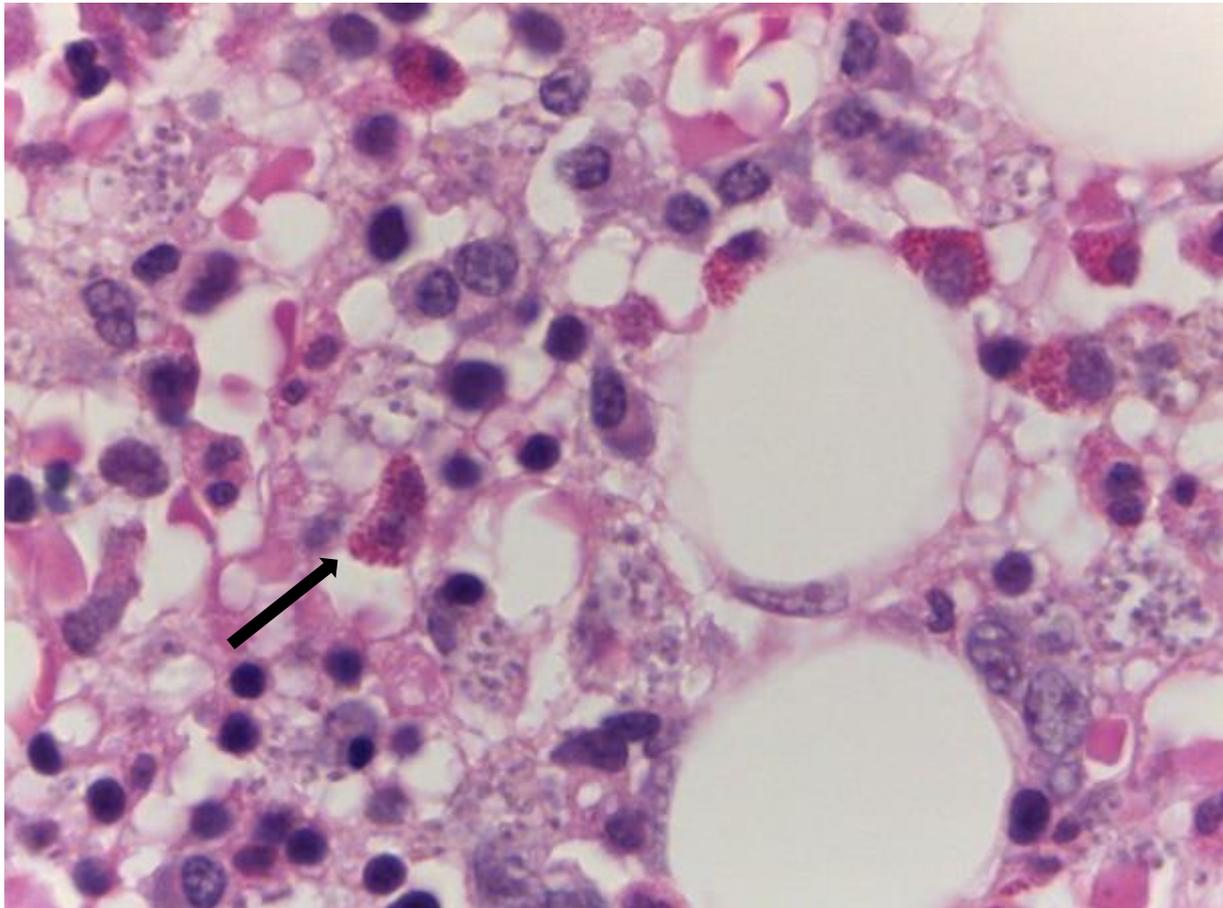
➤ 2016:

- Boa adesão à TARV
- Mantinha a pancitopenia e um valor de CD4 baixo em nº total mas com percentagens 24-27%
- Estas alterações foram interpretadas como **mielosupressão associada ao VIH**

➤ Julho de 2016:

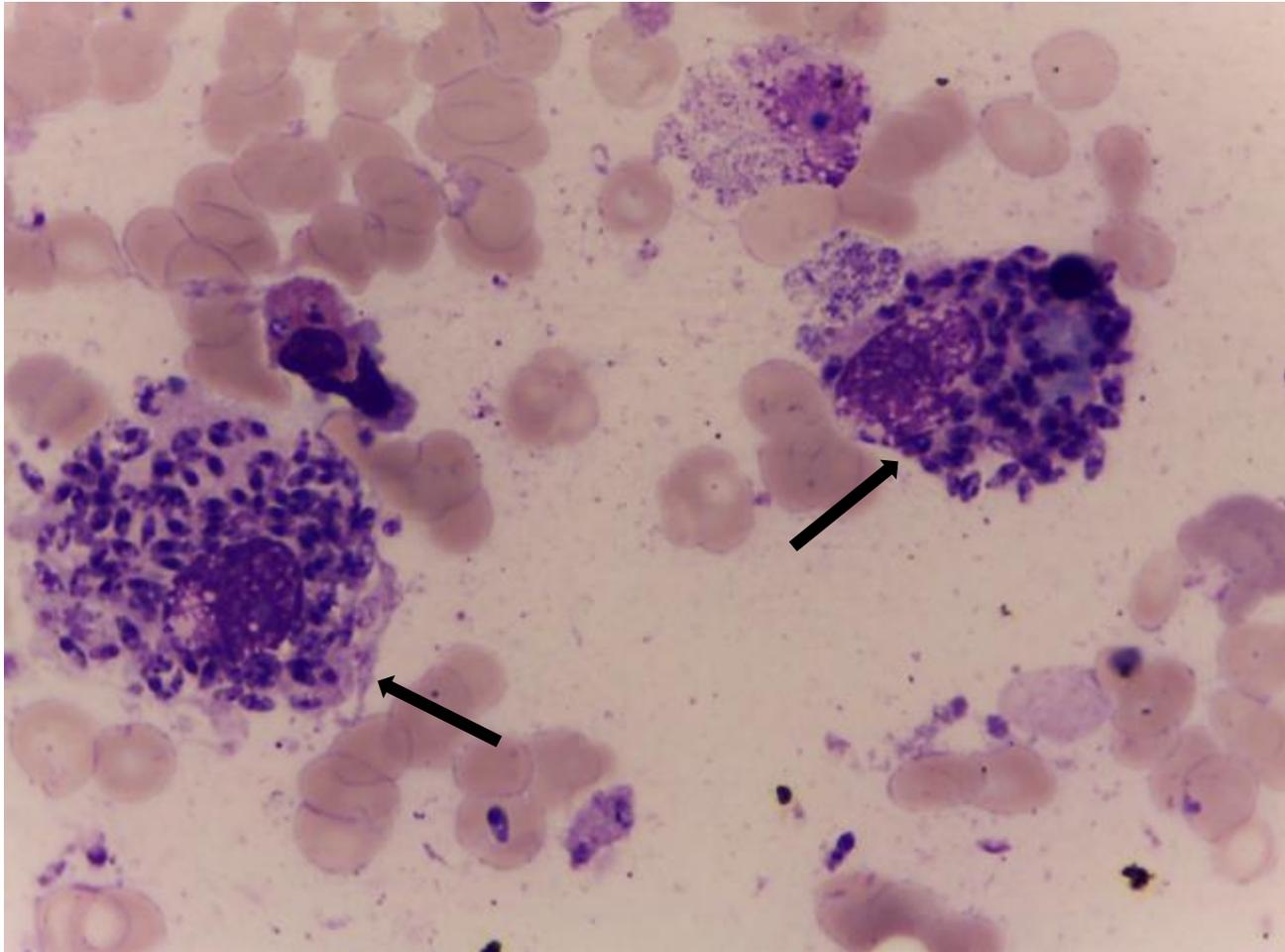
- Anorexia não selectiva e astenia de novo
 - Pancitopenia e aumento da VS para 105
 - Mielograma com biopsia óssea: infestação massiva por Leishmania
 - Tratamento: Anfotericina B lipossómica na dose total de 30mg/Kg
 - Realizou profilaxia secundária com Anfotericina B lipossómica
-

Um Caso Raro de Pancitopénia





Um Caso Raro de Pancitopénia





Um Caso Raro de Pancitopénia

➤ Início de 2017:

- Mantinha a trombocitopénia e anemia
- Novo mielograma: recidiva de Leishmania
- Tratamento: Anfotericina B na dose de 5 mg/Kg/dia ev no 1º dia, seguido de miltefosina 150 mg/dia durante 28 dias

➤ Actualmente:

- Mantém a trombocitopenia após a terceira linha de tratamento. Será esta a última?...



A importância do tema...

“Uma das doenças mais negligenciadas do Mundo afetando sobretudo países em desenvolvimento”

In Organização Mundial da Saúde

No nosso Hospital..

- Importante taxa de emigrantes de países endêmicos
 - Países Africanos e Brasil
- Parca informação
- Suspeição clínica!





Definição

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Infeção causada por parasitas protozoários do género <i>Leishmania spp.</i> | <ul style="list-style-type: none">• Cão: principal reservatório e hospedeiro• Outros mamíferos reservatórios! |
| <ul style="list-style-type: none">• Mosquito da Areia: vector; insectos flebotomíneos <i>Phlebotomus spp.</i> e <i>Lutzomyia spp.</i> | <ul style="list-style-type: none">• Grande variabilidade clínica• Cutânea e Visceral |

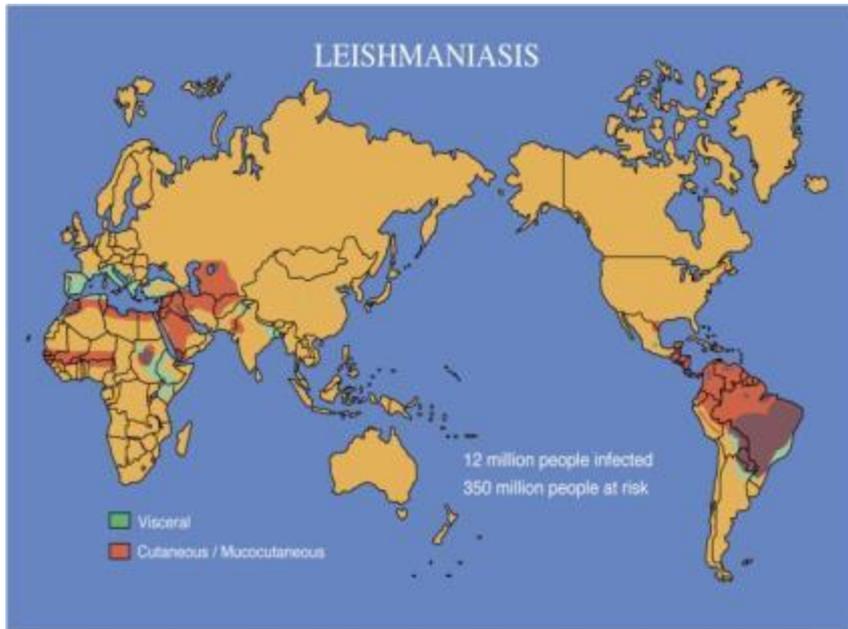
Transmissão também pode ocorrer entre humanos

- **Parentérica** - partilha de seringas
- **Congénita**





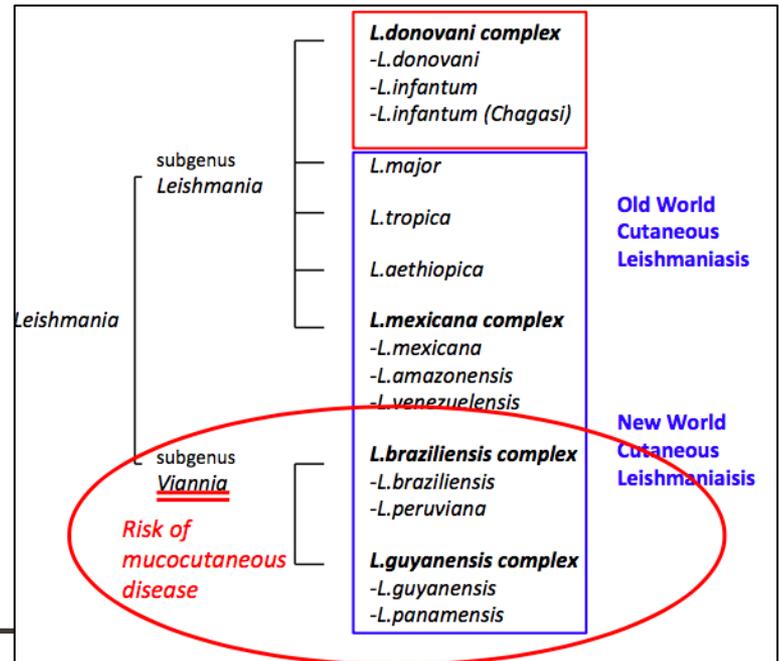
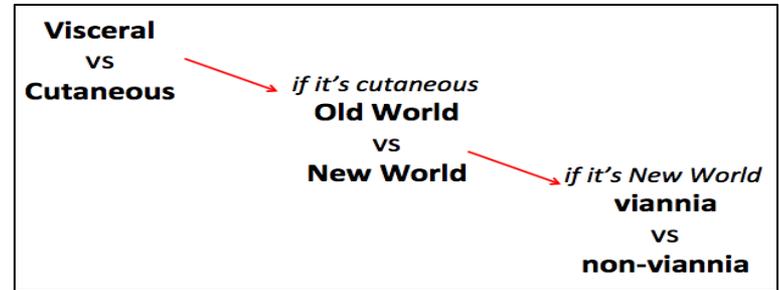
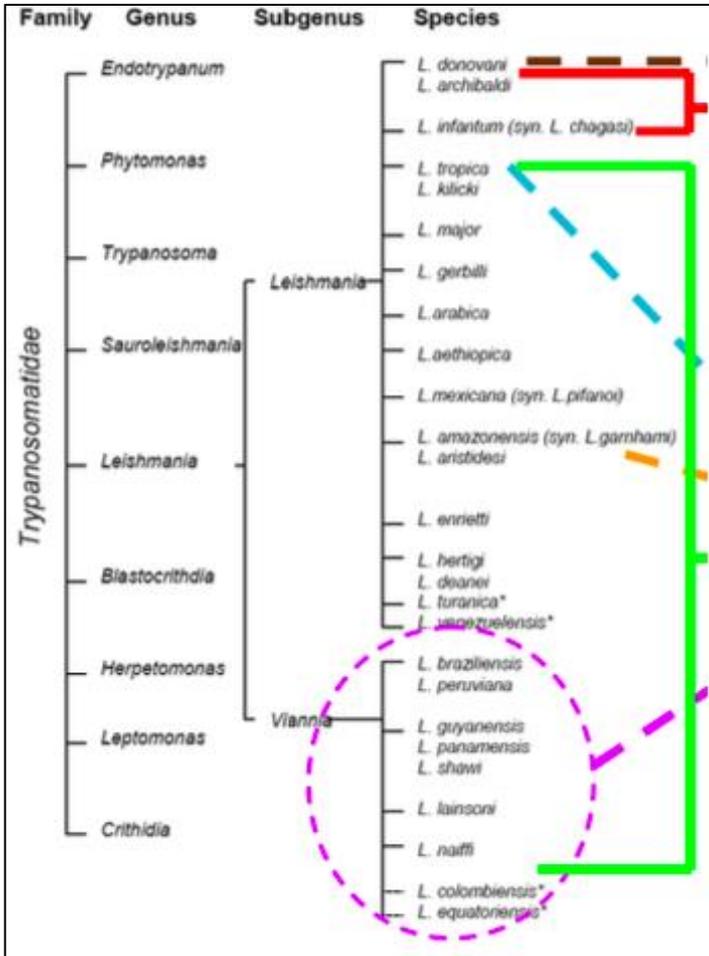
Epidemiologia



- Afeta **2 milhões de pessoas/ano**
 - 1-1,5 milhões Cutânea e 500 000 de Visceral/ano
 - 350 milhões em risco
 - Endêmico em 88 países
 - Re-emergência recente
- 3 a 4 x > **homens**
- **Grupos de Risco:** viajantes, nômadas, imunossuprimidos



Epidemiologia





Atingimento Global



- A: Clínica de Kala-Azar (Médicos Sem Fronteiras) em Duar, Sudão
- B: Kala-azar Medical Research Centre em Bihar, India
- C: Crianças com lesões cutâneas numa escola em Kabul, Afeganistão
- D: Mulher com lesão cutânea após viagem a Israel em Nova Iorque, EUA



Epidemiologia - Portugal

2000-2009: Instituto de Higiene e Medicina Tropical

- **173**: novos casos leishmaniose visceral
 - 66: imunocompetentes
 - 107: imunocomprometidos

X Doença Infantil

2002: Notificação Obrigatória da Leishmaniose **Visceral**

- Subnotificada!

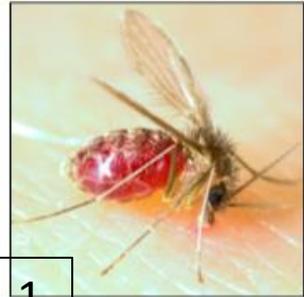
2006: 223 casos de co-infecção **Leishmania**/VIH

2008: Observatório Nacional das Leishmanioses

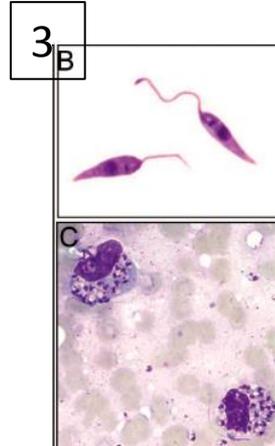
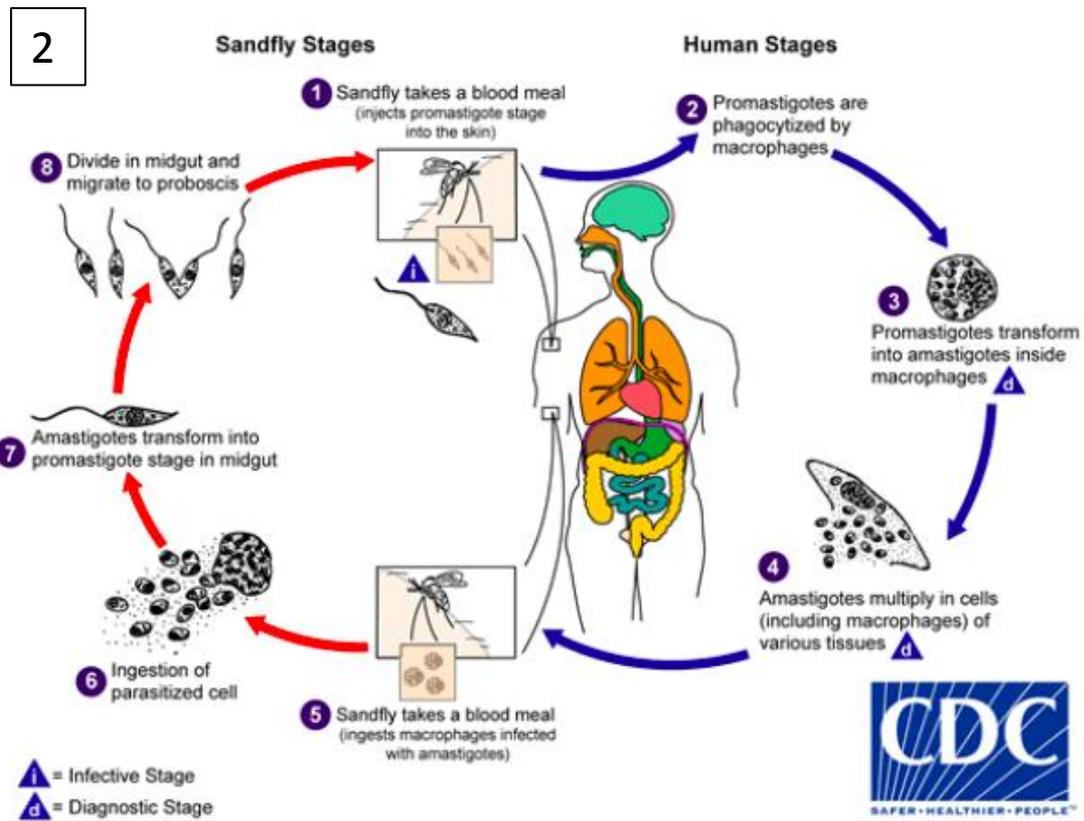
- Região metropolitana de Lisboa e Região do alto Douro são as mais afetadas
- Prevalência de Leishmaniose canina tem vindo a aumentar em Portugal



Ciclo de Vida



1



LEGENDA

1. Mosquito vector
2. Ciclo de vida
3. Forma promastigota e amastigota do parasita



Tipos de Leishmaniose

➤ CUTÂNEA

➤ VISCERAL



Leishmaniose Cutânea

Espécies responsáveis	<i>L. major</i> , <i>L. tropica</i> , <i>L. mexicana</i> , <i>L. amazonensis</i> , <i>L. guyanensis</i> , <i>L. panamensis</i> and <i>L. braziliensis</i>
Tempo de Incubação	Semanas a Meses
Subtipos	Forma Simples: Localizada Formas Graves: Difusa, Mucocutânea e Recidivante
Particularidades	10% dos doentes podem ter infecção assintomática





Leishmaniose Cutânea Localizada

- Apresentação **mais comum**
- **Lesão papular no local da “picada” → Nódulo/Placa → Úlcera indolor com limites duros**
 - OU: múltiplas lesões, verrugosas, zosteriformes, eczematosas,..
 - Lesões satélite
 - Lesões ao longo de cadeia ganglionar; adenopatias regionais
- História Natural: **resolução espontânea** em meses a anos; cicatriz atrófica
 - Raros casos podem progredir para Mucocutânea

Úlcera indolor



Lesões cadeia ganglionar





Leishmaniose Cutânea Difusa



Espécies responsáveis

L. amazonensis; L. aethiopica; L. mexicana

Incidência

Muito raro; 1:5000/10.000 casos

Tempo de Evolução

Anos

Clínica

- Lesão inicial nodular **não ulcerativa** > amastigotas disseminam-se pelos macrófagos
- Múltiplas lesões nodulares em localizações distintas
- Diagnóstico Diferencial com Lepra
- Tratamento muito difícil





Leishmaniose Cutânea Recidivante

Espécies responsáveis	<i>L. tropica</i>
Descrição	Recidiva de doença cutânea no local de lesão previamente curada
Tempo de Evolução	Pode ocorrer décadas após lesão inicial <ul style="list-style-type: none">• Ex. Trauma
Clínica	<ul style="list-style-type: none">• Após lesão inicial os parasitas persistentes causam novas pápulas em redor da cicatriz inicial





Leishmaniose Mucocutânea “Espundia”



Espécies responsáveis

Subgênero *vianna*

- Mais frequente: *L. braziliensis* (América do Sul)

Epidemiologia

Risco após lesão primária cutânea: **5%**

Tempo de Evolução

Extensão das lesões cutâneas às mucosas; Meses/anos após resolução da lesão cutânea primária

Clínica e Classificação

- Mutilante e desfigurante
- Infecção crônica com destruição da mucosa – nariz, oro e nasofaringe e pálpebras
- Ligeira: nasal; moderada: odinofagia; grave: dificuldade respiratória/disfonia grave

Prognóstico

Refratária à terapêutica
Prognóstico reservado - Morte por infecção ou malnutrição





Leishmaniose Visceral

Espécies responsáveis	Leishmania donovani complex • L. donovani e L. infant (Mediterrâneo)
Descrição	Proliferação de parasitas nos macrófagos a partir da lesão inicial cutânea para o fígado, baço e medula óssea (órgãos alvo)

➤ **Infeção assintomática**

- Ratio assintomático/sintomático **>30:1** na Europa a 4:1 no Bangladesh
- Risco de reativação da doença latente



Leishmaniose Visceral – KALA-AZAR



KALA-AZAR (“BLACK FEVER” em Hindu)

- **Período de incubação:** 2 a 6 meses (semanas a anos)
- Início dos sintomas **insidioso** com progressão lenta (meses)
- **Clínica principal:** febre, perda ponderal, astenia, esplenomegália

➤ Na ausência de tratamento é letal

- Com tratamento adequado, a **mortalidade é <10%**
- Factores associados a maior mortalidade: Icterícia, perda ponderal, anemia grave, tuberculose e VIH



Leishmaniose Visceral – Manifestações Clínicas

Manifestações Clínicas	Alterações Laboratoriais
Febre	Pancitopénia <ul style="list-style-type: none">• Anemia multifactorial• Leucopénia com eosinofilia e monocitose• Trombocitopénia
Perda ponderal e astenia	Hipergamaglobulinémia e hipoalbuminémia
Hepatoesplenomegália	Padrão de citocolestase <ul style="list-style-type: none">• Elevação transaminases, GGT e FA
Adenomegalias	Lesão renal <ul style="list-style-type: none">• Nefrite intersticial por imuno-complexos + ?
Edema; Epistáxis	Factor RA +
Dor abdominal, diarreia crónica, malabsorção...	Coombs direto +
Aborto espontâneo, leishmaniose congénita	

Doença avançada: caquexia, hipoalbuminémia e edema > disfunção hepática com trombocitopénia e complicações hemorrágicas, icterícia e ascite



Leishmaniose Visceral – Métodos de Diagnóstico

- **Diagnóstico definitivo:** requer a identificação de parasitas por visualização direta no esfregaço ou em cultura de tecidos
- **Melhor abordagem:** vários testes

	Descrição	Sensibilidade
Histopatológico	Aspiração por agulha ou biópsia para visualização direta (Baço , MO, fígado, ESP)	Medula óssea ou baço (sensibilidade 70-96%); gânglios linfáticos (58%)
Microbiológico	Isolamento de parasitas em culturas Meio de Novy-McNeal-Nicolle Mais de 4 semanas	Sensibilidade 60-85%



Leishmaniose Visceral – Métodos de Diagnóstico

	Descrição	Sensibilidade
Molecular	PCR - Polymerase chain reaction Deteção molecular de DNA parasitário	Sensibilidade maior nos tecidos do que no sangue
Serológico	Doentes com suspeita clínica de VL e testes histopatológicos, culturais e moleculares negativos	Varia consoante o teste Baixa sensibilidade mas elevada Especificidade (100) IFAT; ELISA; Fast ELISA (rK39); DAT
Teste de formol-gel (aldeido)	<u>Não indicado</u> porque só é positivo nas formas avançadas da doença!	

Testes serológicos de rotina para pesquisa de L. Visceral assintomatica **NÃO** indicados – teste positivo não define doença activa



Leishmaniose Visceral – *Post-Kala-azar-dermal-leishmaniasis* (PKDL)



Espécies responsáveis e Epidemiologia

Maior prevalencia no Sudão: 5-**30%**
L. donovani

Descrição

Manifestação cutânea secundária
Surge 1 a 20 anos após a “cura”

Fisiopatologia

Desconhecida (mecanismos imunológicos)

Clínica

- Doença fulminante e progressiva
- Proliferação de parasitas na pele: rash, lesões nodulares, papulares ou maculo-papulares
- Nódulos contêm parasitas
- Diagnóstico Diferencial com lepra



Leishmaniose Visceral – Co-Infeção VIH-LV

- Interrelação: VIH aumenta o risco de LV e a LV acelera a progressão da doença por VIH
- Maior susceptibilidade para **apresentações atípicas e de maior gravidade**
 - CD4 <50: envolvimento de órgãos não usuais (tubo digestivo, pulmões, ...)
 - Esplenomegália menos comum
- **Maior risco de recidiva, pior resposta à terapêutica**
- **Testes serológicos não indicados** (baixa sensibilidade)
- A concentração de parasitas é inversamente proporcional ao número de CD4
- **Leishmaniose Pós Kala-azar** em doentes **VIH+** pode ser manifestação de **S. Reconstituição Imunitária!**



Diagnóstico Diferencial

Linfoma

**Tuberculose
extrapulmonar**

**Abcesso hepático
amebiano**

Schistosomiase

Malária
Quadro agudo!

Histoplasmose
Imunossuprimidos!



Tratamento

Guidelines
EUA 2016

Quando Tratar?



➤ Visceral, mucocutânea e cutânea difusa

➤ *Leishmania Viannia*

➤ *Leishmania tropica*

➤ *Leishmania major*

➤ *Leishmania mexicana*

Individualizar

- Padrão clínico
- Epidemiologia – local de aquisição
- Status imunológico
- Histórico de tratamento



Tratamento





Tratamento Farmacológico/Cirúrgico

Tratamento Farmacológico Local e Cirúrgico

Farmacológico Local	<ul style="list-style-type: none">• Crioterapia (nitrogénio líquido)• Estibuclonato de sódio intralesional• Preparados de paramomicina tópica
Cirúrgico	<ul style="list-style-type: none">• Geralmente não recomendada• Recidiva e exacerbação da lesão quiescente• Recorrência no local de excisão• “Mutilação” > Cirurgia plástica reconstrutiva• Esplenectomia (insucesso no tratamento médico)



Tratamento Farmacológico Leishmaniose Visceral

- Agentes antiamoniais pentavalentes
 - Antimoniato de meglumina
 - Estibogluconato de sódio
- **Anfotericina B lipossômica**
- Miltefosina
- Pentamidina
- Paramomicina

Múltiplos
efeitos
adversos e
resistências

Parentérico ou Oral !



Tratamento Farmacológico

Leishmaniose Visceral

Tratamento Farmacológico Parentérico	
Tratamento de Eleição	Anfotericina B lipossômica <ul style="list-style-type: none">• Imunocompetente: 3 mg/kg/dia nos dias 1–5, 14 e 21 (dose total 21 mg/kg)• Imunodeprimido: 4 mg/kg/dia nos dias 1–5, 10, 17, 24, 31 e 38 (dose total 40 mg/kg)
2ª Linha	Estibogluconato de sódio 20 mg SbV/kg/dia durante 28 dias
<i>Off-label</i>	<ul style="list-style-type: none">• Anfotericina B desoxicolato• Paramomicina• Pentamidina• >2-4mg/Kg a cada dia OU 3 vezes/semana
Outros	Antimoniato de meglumina



Tratamento Farmacológico Co-Infeção HIV+LV

Variável!
Guidelines
EUA

Tratamento Farmacológico Parentérico	
Tratamento	Anfotericina B lipossômica <ul style="list-style-type: none">• 4mg/Kg/dia durante 5 dias seguidos e depois nos dias 10, 17, 24, 31 e 38
Profilaxia Secundária	Pentamidina <ul style="list-style-type: none">• 4-6mg/Kg de 3/3 semanas até CD4 > 200cél/s/ug sob HAART (idealmente >350)• Iniciar HAART logo que possível
Recidiva	Anfotericina B (= tratamento inicial) +/- Miltesfosina 100mg/dia durante 28 dias



Tratamento Leishmaniose Visceral Resistente

- **Causas de Resistência**
 - Atraso no diagnóstico
 - Tratamento insuficiente
 - Imunodepressão – VIH/SIDA
 - Emergência de estirpes parasitas resistentes



Follow-Up

➤ Sinais prematuros de melhoria > **melhoria dos sintomas**; a regressão da esplenomegália é tardia (meses)

➤ Monitorização >**6 meses** após tratamento

➤ Leishmaniose recidivante, mucocutânea, difusa cutânea e pós-Kala-azar são geralmente difíceis de tratar

➤ Discussão: prolongar terapêutica e monitorização

➤ Após tratamento bem sucedido, **98%** dos doentes adquirem imunidade para as espécies que os infetaram



Mensagens Finais

➤ **Programas de Controlo**

- Guidelines para a prevenção e tratamento da Leishmaniose, Europa 2007 e EUA 2016
 - OMS: “Expert Committé” Genébra, 2010
 - Portugal: Observatório Nacional das Leishmanioses, 2008
 - Ainda pouco funcionais
- Morbimortalidade associada a Leishmaniose **crecente** em todo o Mundo!
- Difícil diagnóstico → **Necessidade de informação dos profissionais de saúde e elevada suspeição médica**
-