



DERMATOLOGIA TROPICAL/INFECTOPARASITÁRIA

Sucesso no tratamento da leishmaniose cutânea difusa causada por *Leishmania amazonensis*☆☆☆



Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio*, Marina Freitas Ferreira, Sofia Sales Martins e Jorgeth de Oliveira Carneiro da Motta

Hospital Universitário de Brasília, Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil

Recebido em 15 de setembro de 2020; aceito em 21 de março de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Alopurinol;
Antimônio;
Leishmaniose cutânea difusa;
Recorrência;
Terapia

Resumo A Leishmaniose cutânea difusa é doença universal rara associada à resposta imunológica celular inadequada do hospedeiro, causada por diferentes espécies: *infantum*, *aetiopia*, *major*, *mexicana* e outras, cujo desafio é a má resposta terapêutica. No Brasil é causada pela *L. amazonensis*. Um caso confirmado por histopatologia com abundância de macrófagos vacuolizados repletos de amastigotas e escassez de linfócitos, identificado por RFLP-ITS1PCR e diminuição e exaustão *in vitro* da resposta imune celular do hospedeiro para o antígeno de *L. amazonensis*, foi tratado precocemente (3 meses após o início) com glucantime (2 meses) e alopurinol (29 meses) com cura clínica, após acompanhamento de 30 meses pós-tratamento.

© 2021 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

A leishmaniose cutânea difusa (LCD) é doença universal rara associada à resposta imunológica celular inadequada do hospedeiro, causada por diferentes espécies: *infantum*, *aetiopia*, *major*, *mexicana* e outras. No Brasil, é causada por *Leishmania amazonensis*, talvez uma subespécie que medi-

ante a falha na resposta celular do hospedeiro, replica-se de maneira descontrolada, ocasionando a gravidade e cronicidade da doença.

Em sua forma inicial, apresenta-se geralmente como mácula ou placa eritematosa de crescimento lento, simulando doenças como lúpus vulgar, sarcoidose e outras. Posteriormente, com média de três anos, dissemina-se com formação de placas, nódulos geralmente não ulcerados e sem acometer as mucosas, caracterizando o quadro mais conhecido da LCD por *L. amazonensis*.

Seu tratamento representa um desafio pelas recidivas constantes, mas o conhecimento deste se limita a casos clínicos. Inicialmente, era realizado com monoterapia convencional.^{1,2} Mais recentemente, o tempo de tratamento com monodroga foi prolongado e também foi adotada a associação de medicamentos, mas ambos com relatos de insucesso.^{3,4} Relatamos um caso de LCD diagnosticada

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.03.003>

☆ Como citar este artigo: Sampaio RNR, Ferreira MF, Martins SS, Motta JOC. Successful treatment of diffuse cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania amazonensis*. An Bras Dermatol. 2021;96:602–4.

☆☆ Trabalho realizado no Hospital Universitário de Brasília e no Laboratório de Dermatocologia, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, DF, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: rnrsampai@hotmail.com (R.N. Sampaio).



Figura 1 Placa eritematosa descamativa no nariz.

precocemente e tratada com antimoniatto de N-metil-glucamina (NMG) associada a alopurinol com sucesso.

Paciente do sexo masculino, 65 anos de idade, natural de Minas Gerais, apresentava placa eritematosa medindo 4×2 cm no dorso de nariz (fig. 1) iniciada dois meses após pescaria no estado do Amazonas. Esfregaço com abundantes parasitos, cultura de crescimento rápido e identificação de *L. amazonensis* (RFLP-ITS1PCR). Intradermoreação de Montenegro e imunofluorescência indireta foram negativos. Em exame histopatológico, observou-se abundância de macrófagos vacuolados repletos de leishmânias e escassez linfocitária (fig. 2). Ensaio *in vitro* em sangue periférico do paciente mostrou, por citometria de fluxo, diminuição e exaustão da resposta imune celular ao antígeno de

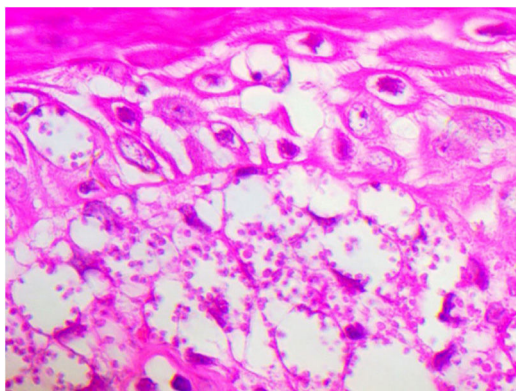


Figura 2 Macrófagos vacuolados com abundantes formas amastigotas (Hematoxilina & eosina, 400 \times).



Figura 3 Cicatriz atrófica e discrômica no dorso do nariz.

L. amazonensis. Com três meses de evolução, o paciente foi tratado inicialmente com NMG 20 mg SbV/kg/dia por 20 dias sem melhora. Logo o antimonial foi reintroduzido em associação com 1.200 mg de alopurinol/dia durante dois meses (dose acumulada 44.625 mg SbV) com regressão da lesão para discreta infiltração, quando foi suspenso o antimonial e mantido alopurinol durante 29 meses com reduções graduais da dose. Após 30 meses do fim do tratamento, o paciente apresenta apenas cicatriz atrófica discrômica (fig. 3).

O diagnóstico e o tratamento foram precoces. Acredita-se que a relação tempo/cura na LTA seja inversamente proporcional.⁵ Na LCD parece haver exaustão de linfócitos T mediada por PD-L1 levando à baixa citotoxicidade e baixa produção de IFN- γ em resposta ao antígeno de leishmânia *in vitro*.^{6,7} Por outro lado, o antimonial destrói os parasitos por ação direta, e indiretamente aumenta a fagocitose dos monócitos e neutrófilos e o ânion superóxido. O alopurinol, por sua vez, é leishmanicida e imunomodulador.⁸

A estratégia de melhorar a eficácia do antimonial usando um imunomodulador, segundo alguns autores, é promissora.⁹ A terapêutica alvo envolvendo a via PD-1/PDL-1 foi eficaz em reduzir a carga parasitária em modelo murino, e mostra-se uma esperança após a falha dos fármacos tradicionais.¹⁰ Finalmente, cabe perguntar até que ponto a precocidade e o prolongamento do tratamento podem ter influenciado o desfecho terapêutico deste caso de LCD e podem representar perspectivas para um tratamento futuro com êxito.

Suporte financeiro

FUNADERM (edital 2016); Fundação de Apoio à Pesquisa – Distrito Federal – FAP-DF (projeto 0193.001447/2016).

Contribuição dos autores

Raimunda Nonata Ribeiro Sampaio: Concepção e desenho; análise e interpretação de dados; redação; revisão crítica e revisão final.

Marina Freitas Ferreira: Coleta de dados clínicos do prontuário; levantamento da literatura; interpretação; redação inicial.

Sofia Sales Martins: Coleta de dados laboratoriais; interpretação dos dados e revisão.

Jorgeth de Oliveira Carneiro da Motta: Coleta de dados e acompanhamento clínico; análise; interpretação de dados e revisão.

Conflito de interesses

Nenhum.

Agradecimentos

Dr. Daniel Holanda Barroso e Professor Gustavo Henrique Soares Takano.

Referências

1. Coelho AC, Trinconi CT, Costa CH, Uliana SR. *In vitro* and *in vivo* miltefosine susceptibility of a *Leishmania amazonensis* isolate from a patient with diffuse cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e2999.
2. Zerpa O, Ulrich M, Blanco B, Polegre M, Avila A, Matos N, et al. Diffuse cutaneous leishmaniasis responds to miltefosine but then relapses. *Br J Dermatol*. 2007;156:1328–35.
3. Ordaz-Farias A, Munoz-Garza FZ, Sevilla-Gonzalez FK, Arana-Guajardo A, Ocampo-Candini J, Treviño-Garza N, et al. Case report: Transient success using prolonged treatment with miltefosine for a patient with diffuse cutaneous leishmaniasis infected with *Leishmania mexicana mexicana*. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;88:153–6.
4. Becker I, Volkow P, Velasco-Castrejon O, Salaiza-Suazo N, Berzunza-Cruz M, Dominguez JS, et al. The efficacy of pentamidine combined with allopurinol and immunotherapy for the treatment of patients with diffuse cutaneous leishmaniasis. *Parasitol Res*. 1999;85:165–70.
5. Borges KT, Nogueira LSC, Sampaio JHD, Tauil PL, Sampaio RNR. Clinical, epidemiological and therapeutic study of 402 patients with american cutaneous leishmaniasis attended at University Hospital of Brasilia. DF, Brazil. *An Bras Dermatol*. 2005;80:249–54.
6. Hernández-Ruiz J, Salaiza-Suazo N, Carrada G, Escoto S, Ruiz-Remigio A, Rosensteins Y, et al. CD8 cells of patients with diffuse cutaneous leishmaniasis display functional exhaustion: the latter is reversed, *in vitro*, by TLR2 agonists. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4:e871.
7. Barroso DH, Falcao SAC, da Motta JOC, dos Santos LS, Takano GHS, Gomes CM, et al. PD-L1 May Mediate T-Cell Exhaustion in a Case of Early Diffuse Leishmaniasis Caused by *Leishmania (L.) amazonensis*. *Front Immunol*. 2018;9:1021.
8. Grus F, Augustin A, Loeffler K, Lutz J, Pfeiffer N. Immunological effects of allopurinol in the treatment of experimental autoimmune uveitis (EAU) after onset of the disease. *Eur J Ophthalmol*. 2003;13:185–91.
9. Frézard F, Demicheli C, Ribeiro RR. Pentavalent antimonials: new perspectives for old drugs. *Molecules*. 2009;14:2317–36.
10. da Fonseca-Martins AM, Ramos TD, Pratti JE, Firmino-Cruz L, Gomes DCO, Soong L, et al. Protection induced by anti-PD-1 and anti-PD-L1 treatment in *Leishmania amazonensis*-infected BALB/c mice. *bioRxiv*. 2019, 721894.