

# A Tríade Clássica de uma Doença ainda Actual

Catarina Sousa<sup>1</sup>, Micaela Guardiano<sup>2</sup>, Cíntia Correia<sup>2</sup>, Carla Rego<sup>3</sup>, Fátima Ferreira<sup>4</sup>

## RESUMO

A doença de Kala-azar é uma patologia actualmente rara que regista, na ausência de tratamento adequado, uma elevada taxa de mortalidade. Apresenta-se um caso clínico de doença de Kala-azar numa lactente de 10 meses com a tríade clássica de febre, palidez e esplenomegalia. A propósito deste caso, os autores reforçam a importância do diagnóstico de suspeição, apresentam as opções terapêuticas disponíveis e abordam aspectos epidemiológicos da doença.

**Palavras-chave:** Kala-azar, *Leishmania donovani*, Leishmaníase visceral, Anfotericina B lipossómica.

Nascer e Crescer 2007; 16(3): 124-127

## INTRODUÇÃO

A Leishmaníase visceral ou Kala-azar é uma infecção do sistema reticulo-histiocitário provocada pela *Leishmania donovani*, parasita intra-celular obrigatório cujo reservatório habitual é o cão. A infecção é transmitida ao homem através da picada do *Phlebotomus* ou mosca da areia, sendo o grupo etário mais atingido o de um aos três anos<sup>(1,2)</sup>.

Em Portugal considera-se a existência de três focos endémicos: a região do Alto Douro, a região metropolitana de Lisboa e o Algarve.<sup>(2)</sup> No entanto, segundo os dados disponíveis da Direcção Geral de Saúde relativos ao período entre 2000 e 2004 inclusivé, existe um claro predomínio da doença na zona de Lisboa e Vale do Tejo, com um total de 64% dos casos, comparativamente com 15% na zona Norte e, ao contrário do que seria de esperar, nenhum caso declarado na região do Algarve.

Os restantes casos correspondem aos 10 casos (17%) declarados na zona Centro e aos 6 casos (10%) no Alentejo (Quadro I)<sup>(3)</sup>.

A infecção é assintomática ou sub-clínica em muitos doentes e quando há

tradução clínica pode apresentar-se de forma aguda, subaguda ou crónica. A tríade clássica de apresentação com febre, palidez e esplenomegalia surge semanas a meses após a picada e estão mesmo descritos casos raros de anos de incubação<sup>(4)</sup>.

O espectro clínico é no entanto amplo, desde sintomas constitucionais inespecíficos até febre intermitente, hepatomegalia, esplenomegalia, icterícia, edemas, associado a alterações analí-

**Quadro I** - Dados da Direcção Geral de Saúde relativamente aos casos declarados de Leishmaníase de 2000 a 2004 (adaptado de www.dgsaude.pt)

REGIÕES E SUB-REGIÕES	2000	2001	2002	2003	2004
NORTE	1	2	2	2	2
Braga	-	2	1	-	-
Bragança	-	-	-	-	-
Porto	1	-	-	1	1
Viana do Castelo	-	-	-	-	-
Vila Real	-	-	1	1	1
CENTRO	3	2	-	2	3
Aveiro	-	-	-	1	-
Castelo Branco	2	1	-	-	-
Coimbra	-	-	-	-	1
Guarda	-	-	-	-	1
Leiria	-	-	-	-	1
Viseu	1	1	-	1	-
LISBOA E VALE DO TEJO	3	9	10	5	11
Lisboa	1	7	7	2	6
Santarém	-	-	-	2	-
Setúbal	2	2	3	1	5
ALENTEJO	-	-	1	-	5
Beja	-	-	1	-	1
Évora	-	-	-	-	1
Portalegre	-	-	-	-	3
ALGARVE/Faro	-	-	-	-	-
RA AÇORES	-	-	-	-	-
RA MADEIRA	-	-	-	-	-
PORTUGAL	7	13	13	9	21

<sup>1</sup> Interna Complementar de Pediatria – Serviço de Pediatria

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar Eventual – Serviço de Pediatria

<sup>3</sup> Assistente Hospitalar Graduada – Serviço de Pediatria

<sup>4</sup> Assistente Hospitalar Graduada - Serviço de Hematologia Clínica Hospital S. João

ticas compatíveis com citólise hepática, hipoalbuminemia, hipergamaglobulinemia (sobretudo elevação da imunoglobulina G devido à activação das células B), pancitopenia (anemia, trombocitopenia e leucopenia com neutropenia, marcada eosinopenia e linfocitose e monocitose relativas) e infecções bacterianas secundárias que são frequentemente a causa de morte. A evolução é fatal em mais de 90% dos doentes sem tratamento<sup>(4)</sup>.

### CASO CLÍNICO

MACF, lactente do sexo feminino, dez meses de idade, etnia cigana, residência na cidade de Mirandela, Distrito de Bragança, sem seguimento médico regular. Aparentemente sem antecedentes patológicos de relevo embora fosse muito irregular o seguimento médico anterior e escassa a informação registada no Boletim Individual de Saúde. Aos nove meses iniciou deterioração progressiva do estado geral, emagrecimento significativo (não quantificado com precisão por desconhecimento do peso anterior) e episódios febris de repetição interpretados num contexto de prováveis infecções das vias aéreas superiores.

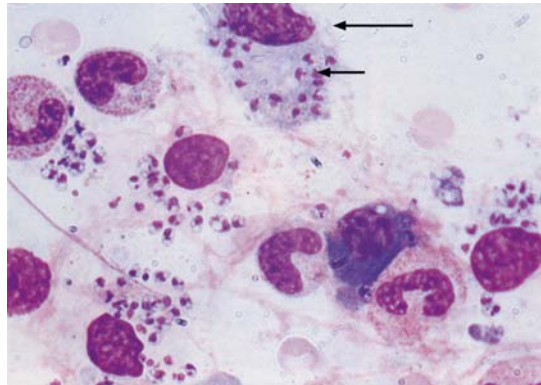
Na admissão no Serviço de Urgência apresentava aspecto emagrecido [Peso-7430g (percentil 5-10), Comprimento-71cm (percentil 25-50), Perímetro Cefálico-42,5cm (percentil 25-50)], pali-

dez de pele e mucosas e hepato-esplenomegalia (fígado palpável a cinco centímetros do cruzamento do rebordo costal direito com a linha medioclavicular e baço palpável a quatro centímetros do rebordo costal esquerdo).

O estudo analítico revelava pancitopenia, com maior atingimento das séries rubra e plaquetária (Quadro II) e o esfre-

Foi realizada ecografia abdominal que evidenciava hepato-esplenomegalia homogénea.

Foi efectuado mielograma (Figura 1) que revelava aspirado e densidade normais, adequada representação das séries megacariocítica e mielóide, hipoplasia relativa da série eritróide e células do sistema monocítico-macrofágico com



**Seta grande** – célula do sistema monocítico-macrofágico  
**Seta pequena** – inclusão citoplasmática em célula do sistema monocítico-macrofágico compatível com infestação por *Leishmania donovani*

**Figura 1** - Imagem da lâmina do aspirado de medula óssea (microscopia de luz).

gado sanguíneo evidenciava alterações morfológicas, como anisopoiquilicose com hipocromia predominante, alguns linfócitos com hiperbasofilia citoplasmática, anisocitose plaquetária e alguns megatrombócitos. Não foram evidenciadas alterações analíticas compatíveis com citólise hepática.

inclusões citoplasmáticas compatíveis com infestação por *Leishmania donovani*, o que permitiu o diagnóstico de doença de Kala-azar.

A imunofenotipagem do sangue periférico foi normal (Quadro III).

De referir que a serologia para o vírus de imunodeficiência humana adquiri-

**QUADRO II** - Estudo analítico – evolução da admissão à data da alta hospitalar

	D1 de Internamento	D2 de Tratamento	D7 de Tratamento	D14 de Tratamento
Hb(g/dL)	7.00	7.60	8.70	9.40
VG(%)	24.30	23.30	27.90	29.70
VGM(fL)	65.00	58.00	69.60	77.50
GR(x10 <sup>9</sup> )	3.74	3.99	4.01	4.91
GB(x10 <sup>12</sup> )	4.70	5.20	6.26	13.13
Neut(%)	18.0	29.70	28.40	34.90
Linf(%)	75.0	61.80	65.00	59.10
Mon (%)	5.70	6.00	6.10	5.60
Eos (%)	0.00	0.10	0.20	0.10
Pla(x10 <sup>9</sup> )	35.00	56.00	27.00	199.00
PCR(mg/L)	198.00	106.50	63.00	5.40

D-dia; Eos-eosinófilos; GB-globúlos brancos; GR-globúlos rubros; Hb-hemoglobina; Linf-linfócitos; Mon- monócitos; Neut-neutrófilos; PCR-proteína C reactiva; Pla-plaquetas; VG-volume globular; VGM-volume globular médio;

**Quadro III** - Imunofenotipagem do sangue periférico

Imunofenotipagem	Linfócitos (%)
CD3	
CD3 – CD8 +	0.50
CD3 – CD56 +	6.20
CD3 +	69.40
CD3 + CD4 +	39.60
CD3 + CD8 +	23.20
CD3 + CD 56 +	0.60
CD4 +	39.70
CD8 +	23.70
Relação CD4/CD8	1.70
CD19 +	20.90
CD56 +	6.80

CD- cluster of differentiation - grupo de diferenciação

da foi negativa e entre as serologias para o grupo TORCH foi positiva a do vírus herpes 1 (IgM) e duvidosa a do vírus herpes 2. A hemocultura revelou-se estéril.

Foi iniciada terapêutica com anfotericina B lipossômica, na dose de 20 mg/Kg/dose total, nos dias um a cinco e dia dez após o diagnóstico.

A resposta clínica e analítica foi favorável com apirexia ao quinto dia de terapêutica, diminuição progressiva das organomegalias até à resolução após o tratamento, e normalização das linhagens celulares (Quadro II).

Seis meses após conclusão do tratamento, a lactente mantinha-se assintomática e com exame físico normal.

## DISCUSSÃO

O diagnóstico de suspeição de doença de Kala-azar é de grande importância sobretudo em lactentes, nos quais a clínica sugestiva de febre, palidez e esplenomegalia pode não ser evidente. O diagnóstico definitivo é possível pela demonstração do parasita nos tecidos ou em exames culturais de material de biópsia ou aspirado. A aspiração de material esplênico tem maior sensibilidade (98%) mas raramente é feita devido ao risco de complicações hemorrágicas. Geralmente opta-se pela realização de aspirado de outros órgãos, nomeadamente a medula óssea com uma sensibilidade de aproximadamente 90%, motivo pelo que foi efectuado na nossa doente.<sup>(4)</sup> No entanto, se estes forem negativos mas permanecer um elevado índice de suspeição, devem ser realizados testes serológicos, que embora não permitam a mesma rapidez de diagnóstico, apresentam sensibilidade e especificidade próximos dos 100%.

No que respeita às serologias da doente apresentada, realçamos que a positividade para o vírus herpes foi interpretada como reacção cruzada e, por isso, desvalorizada, atendendo ao quadro clínico não compatível.

A identificação da *Leishmania donovani* por *polymerase chain reaction* a partir de amostras de sangue periférico é também possível e constitui um bom método de monitorização de recaídas em doentes imunocomprometidos<sup>(5)</sup>. Estão ainda descritos outros métodos de diag-

nóstico como a pesquisa de antígenos na urina, com 96% de sensibilidade e 100% de especificidade, que permite ultrapassar o inconveniente do estudo serológico de não determinar a existência de doença activa, e o teste imunocromatográfico, que consiste num teste serodiagnóstico rápido em que fitas de nitrocelulose impregnadas de antígenos de *Leishmania* permitem uma sensibilidade de diagnóstico de 100% e especificidade de 98%. São, no entanto, métodos ainda em investigação<sup>(5,6)</sup>.

O diagnóstico diferencial coloca-se com outras situações infecciosas como a malária, a febre tifóide, a tuberculose miliar, a schistosomíase, a brucelose e a mononucleose infecciosa entre outras. No caso descrito a identificação da *Leishmania donovani* no aspirado de medula óssea permitiu excluir, à partida, estes diagnósticos. As doenças do foro neoplásico - leucemia, linfoma - obrigatoriamente incluídas nos diagnósticos diferenciais, foram também excluídas após a obtenção do resultado do mielograma e da imunofenotipagem do sangue periférico.

Uma das opções terapêuticas no tratamento da doença de Kala-azar é o estibogluconato de sódio ou o antimonialto de meglumina - antimoniais pentavalentes com eficácia semelhante. O tratamento deve ser efectuado durante 20-40 dias e pode eventualmente ser necessária a sua repetição. Geralmente ocorre resposta na primeira semana, embora sejam necessárias semanas a meses, após completar a terapêutica, para ocorrer regressão da esplenomegalia e normalização das citopenias. A taxa de cura é de 80-100%. Estas opções terapêuticas têm, além do tempo prolongado de tratamento, o inconveniente de recaídas e resistências comuns, sobretudo nos doentes com imunidade celular comprometida. De referir ainda os frequentes efeitos laterais: fadiga, artralgias/mialgias (50%), desconforto abdominal (30%), elevação das transaminases (30-80%), elevação da lipase e da amilase (aproximadamente 100%), pancitopenia (10-30%), alterações electrocardiográficas (30%) e morte súbita por toxicidade cardíaca<sup>(5,7)</sup>.

Outra das opções terapêuticas é a anfotericina B, muito útil no caso de re-

caída, resistência ou intolerância aos antimoniais pentavalentes. O recurso às formulações lipídicas permite maior concentração no sistema reticulo-endotelial e menor nefrotoxicidade. Alguns efeitos laterais descritos incluem aqueles relacionados com a infusão (febre, arrepios, dores ósseas, tromboflebite) e anemia. A eficácia terapêutica é de 90-100%<sup>(8)</sup>. O efeito terapêutico explica-se pelo facto de, tal como os fungos, a *Leishmania* conter ergosterol nas suas células, e não colesterol, contra o qual a anfotericina actua<sup>(5,9)</sup>.

Estão descritos outros fármacos que incluem a paromicina, com sucesso terapêutico que não é superior aos anteriores, o interferão gama recombinante, com interesse em conjunto com os antimoniais pentavalentes em caso de refractariedade ao tratamento, a miltefosina e a sitamaquina para administração por via oral, ainda em fase de ensaio clínico e a pentamidina, menos atractiva, uma vez que são necessárias altas doses e tratamento prolongado, além da toxicidade e resistências que exhibe<sup>(5,8)</sup>.

A opção terapêutica no caso clínico descrito da anfotericina B lipossômica justificou-se pela elevada eficácia descrita, curto tempo de tratamento, baixa taxa de recaídas e de efeitos laterais. A dose efectuada foi a de 3 mg/Kg durante cinco dias e ao décimo dia, esquema que tem apresentado resposta semelhante ao tratamento durante dez dias consecutivos<sup>(7)</sup>. Nos doentes imunocomprometidos a dose diária é idêntica mas deve ser prolongada por mais quatro dias (dias 17, 24, 31 e 38)<sup>(9)</sup>. Ssyriopoulou V. e colaboradores descreveram idêntica eficácia no tratamento durante 2 dias na dose de 10 mg/kg/dia, em crianças com idade superior a 14 anos<sup>(10)</sup>. Por outro lado Sundar S e colegas constataram também eficácia no tratamento com 5 mg/Kg/dose total, numa infusão única, num estudo com 91 adultos e crianças<sup>(11)</sup>. O critério de cura é a normalização clínica e a negatização do exame parasitológico. A monitorização deve ser clínica e considera-se haver sucesso terapêutico quando não existem recaídas no espaço de seis meses<sup>(5,8)</sup>.

Os factores de risco para o desenvolvimento da doença incluem malnutri-

ção, uso de drogas imunossupressoras e, especialmente, co-infecção pelo vírus de imunodeficiência humana adquirida, pelo que esta foi investigada na nossa doente<sup>(5)</sup>.

Nas áreas endémicas são fundamentais as medidas preventivas como o uso de repelentes, insecticidas e roupas que cubram uma grande superfície corporal, a evicção de saídas nocturnas, altura em que o insecto transmite a doença por picada e a eliminação dos reservatórios. Está já em investigação em animais uma vacina para a leishmaniose embora ainda não se encontre disponível<sup>(6)</sup>.

Os autores alertam para a importância do diagnóstico de suspeição desta patologia, sobretudo numa zona não endémica como a nossa. É importante referir que o número de internamentos por doença de Kala-azar tem diminuído no nosso Serviço de Pediatria, com registo de 15 internamentos por este diagnóstico no período compreendido entre 1994 e 1999, e apenas 6 nos seguintes anos, de 2000 a 2005 inclusivé, o que não significa que o número de casos tenha diminuído na zona Norte do País. Pelo contrário, segundo dados da Direcção Geral de Saúde<sup>(3)</sup>, a prevalência da doença nesta região tem-se mantido constante, o que se poderá eventualmente explicar por internamentos noutras Unidades Hospitalares, nomeadamente em Hospitais periféricos.

De referir a importância da declaração da doença de Kala-azar de forma a que possamos conhecer a realidade epidemiológica do nosso País. De facto, se considerarmos a possibilidade de que muitos casos possam não estar a ser declarados, hipótese a considerar no caso da Região Algarvia, poderemos conhecer apenas a "ponta do *iceberg*" desta entidade clínica. Curioso é notar o número de casos declarados na Zona Centro do País, no período de 2000 a 2004.

Estará a alterar-se a epidemiologia desta doença?

#### **CLASSICAL CLINICAL FINDINGS OF STILL PRESENT DISEASE**

##### **ABSTRACT**

Kala-azar is nowadays an uncommon disease that presents a high mortality rate in the absence of adequate treatment. The authors present the case of a ten months infant with the common clinical findings of fever, pallor and splenomegaly. The importance of the diagnosis suspicion is reinforced and the treatment choices and epidemiologic aspects of the disease are discussed.

**Key-words:** Kala-azar, *Leishmania donovani*, Visceral Leishmaniasis, liposomal Amphotericin B.

Nascer e Crescer 2007; 16(3): 124-127

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. Oliveira A, Noites P, Guerra A. Kala-Azar – revisão casuística dos últimos 10 anos. Nascer e Crescer 1997; 6: 103-105.
2. Gonçalves A, Silva H, Antunes H. Kala-Azar sem febre não é Kala-Azar. Nascer e Crescer 2000; 9 (4): 252-253.
3. www.dgsaude.pt.
4. Herwaldt B. Leishmaniasis. Lancet 1999; 354:1191-1199.
5. Guerin P, Oliaro P, Sundar S, Boelaert M, Croft S, Desjeux P e col. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda. Lancet Infectious diseases 2002; 2: 494-501.
6. Sundar S, Agrawal S, Rai K, Chance M, Hommel M. Detection of leishman-

ial antigen in the urine of patients with visceral leishmaniasis by a latex agglutination test. Am J Trop Med Hyg 2005; 73(2): 269-271.

7. Alvar J, Cañavate C, Solar B, Jiménez M, Laguna F, Vélez R e col; Leishmania and Human Immunodeficiency Virus Coinfection: the first 10 years. Clinical Microbiology Reviews 1997; 298-319.
8. Berman J, Badaro R, Thakur C, Wasuna K, Behdehani K, Davidson R e col. Efficacy and safety of liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in endemic developing countries. Bulletin of the World Health Organization 1998; 76 (1): 25-32.
9. Berman J. Editorial response: U.S. FDA approval of liposomal amphotericin B for treatment of visceral leishmaniasis. Clin Infect Dis 1999; 28: 49-51.
10. Syriopoulou V, Daikos G, Theodoridou M, Pavlopoulou I, Manolaki A, Sereti E e col. Two doses of a lipid formulation of amphotericin B for the treatment of mediterranean visceral leishmaniasis. Clin Infect Dis 2003; 36: 560-566.
11. Sundar S, Agrawal G, Rai M, Makharlia, Murray H. Treatment of Indian visceral leishmaniasis with single or daily infusions of low dose liposomal amphotericin B: randomised trial. BMJ 2001; 323: 419-422.

#### **CORRESPONDÊNCIA**

Catarina Sousa  
Serviço de Pediatria - Unidade  
Autónoma de Gestão da Mulher e da  
Criança - Hospital de S. João  
Alameda Prof. Hernani Monteiro  
4202-251 Porto  
Tel: 225 512 100 / Fax: 225 512 273  
E-mail: catmsousa@hotmail.com