

Estudo retrospectivo dos casos de Leishmaniose Tegumentar Americana diagnosticados no laboratório de patologia do Hospital de Base da FAMERP nos anos de 1995-2000, com enfoque clínico e anatomopatológico

Retrospective study of American Cutaneous Leishmaniasis cases diagnosed in the Pathology Laboratory of Hospital de Base-FAMERP : a clinical and anatomopathological focus

Solange C.G.P. D'Ávila¹, Janice Silva¹, Bruno O. Medola², Rogério H. Shibukawa²

¹ Docente da Disciplina de Patologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP, ² Acadêmico do 6º ano de Medicina da FAMERP

Resumo A Leishmaniose Tegumentar Americana é uma infecção causada pelo protozoário do gênero *Leishmania*, e é transmitida através da picada das fêmeas dos insetos conhecidos como flebotomíneos. O objetivo desse presente estudo foi correlacionar as formas clínicas de Leishmaniose Tegumentar Americana com a resposta inflamatória tecidual e com o índice de parasitismo. Os casos selecionados, que foram diagnosticados através de biópsia da lesão, deram entrada no Laboratório de Patologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto entre os anos de 1995 e 2000. Nós observamos que a lesão predominante foi do tipo úlcera (90%), e quando houve mais de três lesões em um mesmo paciente (20%), não houve formação de granulomas. Verificamos ainda que quando houve reação granulomatosa (40%), o grau de parasitismo foi menor, sendo classificado como leve pelos parâmetros estipulados. Dessa maneira, concluímos que a presença de granuloma deixa a lesão mais contida, mais superficial e com menor número de parasitas.

Palavras-chave Leishmaniose, Epidemiologia, Reação Granulomatosa

Abstract American Cutaneous leishmaniasis is an infection caused by protozoans of the genus *Leishmania*, and is transmitted through the sting of female insects known as flebotomineos. The objective of this study was to correlate clinic forms of American Cutaneous leishmaniasis with its inflammatory reply and with the index of parasitism. The select cases diagnosed by means of scar biopsies were stored into the Pathology Laboratory of Hospital de Base, São José do Rio Preto, between 1995-2000. We observed that the predominant lesion was ulcer (90%), and when there were more than three lesions in the same patient (20%), there was no granuloma formation. Therefore, we observed that when there was granulomatous formation (40%), the parasitism level was smaller, and classified as tenuous by the adjusted parameters. Consequently, we concluded that the presence of granuloma causes the lesion to be more restrained, more superficial and with smaller number of parasites.

Keywords Leishmaniasis, Epidemiology, Granulomatous reaction.

Introdução

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença de evolução crônica que acomete, isoladamente ou em associação, a pele e as mucosas do nariz, boca, faringe e laringe. É causada por protozoário do gênero *Leishmania* e transmitida pelas fêmeas

dos insetos conhecidos genericamente como flebotomíneos^(1,2). No Brasil, as espécies isoladas de lesões cutâneas do homem podem ser divididas em subgênero *Viannia* (*Leishmania* *braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. lainsoni*, *L. naiffi* e *L. shawi*) ou subgênero *Leishmania* (*L. amazonensis*)⁽³⁾. É estimada uma pre-

valência mundial de doze milhões de doentes e uma incidência de cerca de seiscentos mil casos novos por ano. Distribuiu-se amplamente no continente americano estendendo-se do sul dos Estados Unidos até o norte da Argentina⁽⁴⁾.

No Brasil, a LTA acomete principalmente as populações rurais do norte, nordeste e centro-oeste. No Estado de São Paulo tornou-se rara após o desbravamento de áreas florestais, porém surgiram múltiplos focos responsáveis pela ocorrência de casos esporádicos em diversas regiões do Estado, inclusive na região de São José do Rio Preto⁽¹⁾. Estudos mais antigos relatam uma maior incidência em adultos jovens e do sexo masculino. Porém, de acordo com o Ministério da Saúde, o perfil mudou, passando a atingir a todas as idades e sexos de maneira quase que uniforme^(5,6,7).

Esta doença apresenta-se sob três formas anatomoclínicas principais: 1) Leishmaniose cutânea (LC); 2) Leishmaniose cutânea-mucosa (LCM), e 3) Leishmaniose cutâneo-difusa (LCD)⁽³⁾.

A doença manifesta-se inicialmente na pele, quando surge, no local da picada, uma pápula, nódulo ou simples endureção, após um período de incubação de três a oito semanas⁽¹⁾. Esta lesão inicial frequentemente se ulcera e fica recoberta por crosta. A lesão ulcerada progride e atinge três a doze centímetros de diâmetro, com bordas elevadas bem características, em moldura de quadro e base granulomatosa que sangra facilmente. O comprometimento da mucosa através da disseminação sangüínea ou linfática ocorre em um terço dos casos, exteriorizando-se três a dez anos mais tarde⁽⁴⁾.

O diagnóstico clínico da LTA é difícil, pois macroscopicamente a lesão pode ser confundida tanto com doenças infecciosas (paracoccidiodomicose, histoplasmose, sífilis) como com doenças neoplásicas (carcinoma espinho-celular, linfoma). Devido a isso, é de grande importância o diagnóstico histopatológico⁽⁴⁾.

Para o diagnóstico da LTA, os métodos mais utilizados são a intradermorreação de Montenegro e a pesquisa direta de parasitas na lesão. Em relação ao teste de Montenegro, sua positividade não necessariamente indica que o indivíduo seja portador da doença, e sim que ele já fora sensibilizado⁽¹⁾.

Quando se opta pela pesquisa direta, faz-se a biópsia com punch da lesão com retirada de pelo menos dois fragmentos. Um para esfregaço em lâmina, que deve ser corado por Giemsa ou Leishman; e outro para ser fixado em formol para estudo histopatológico, que poderá revelar granuloma linfocitocitário e células epitelióides com leishmanias⁽⁴⁾. A pesquisa direta do parasita dá índices de positividade em torno de 80%⁽¹⁾.

Outros métodos diagnósticos, como a imunoperoxidase, imunofluorescência (IF) e a reação em cadeia de polimerase (PCR) também são úteis no diagnóstico, porém só exequíveis em laboratórios especializados.

Em estudo retrospectivo de uma série histórica de 5 anos (1995-2000) constatamos a existência de 10 casos de LTA diagnosticados no Laboratório de Patologia do Hospital de Base da Famerp, e a partir desses casos, traçamos como objetivos de nosso estudo o seguinte:

1. Correlacionar as formas clínicas da LTA com a resposta inflamatória tecidual.
2. Correlacionar o índice de parasitismo tecidual com as formas clínicas e com a resposta tecidual.

Material e método

Estudo retrospectivo de dez pacientes com Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA) foi realizado no Departamento de

Patologia da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto nos anos 1995-2000. O diagnóstico destes casos foram feitos através do encontro de leishmanias em biópsias cutâneas que se apresentavam como lesões ulceradas sugestivas de leishmaniose, ou seja, lesão recoberta por crosta, bordas elevadas e base granulomatosa. As mesmas procederam dos ambulatório de Dermatologia e Clínica Médica, e foram processadas no Laboratório de Patologia do Hospital de Base desta Faculdade.

O material incluso em parafina foi submetido a cortes histológicos de 5 micrômetros. Estes foram corados pela hematoxilina-eosina. Os seguintes parâmetros foram avaliados: hiperplasia da epiderme (acantose), hiperplasia do estrato córneo (hiperceratose), hiperplasia da derme papilar (papilomatose), presença de edema intercelular da epiderme (espongiose), infiltração da epiderme por células inflamatórias ou sanguíneas circulantes (exocitose) e presença de núcleo no estrato córneo (paraceratose). A derme foi avaliada em relação à distribuição, nível e tipo do infiltrado inflamatório, além dos tipos de granulomas e grau de parasitismo. O grau de parasitismo foi dado de acordo com o número de Leishmanias por 10 campos de 400x obedecendo a seguinte escala: leve (até 05), moderado (05 a 20), acentuado (mais que 20). Além dos parâmetros histopatológicos descritos acima, foi respondido um protocolo com dados clínicos e epidemiológicos, através dos quais foi buscado caracterizar as lesões e os indivíduos mais predispostos a essa enfermidade.

Resultados

Na nossa série estudada houve predomínio do sexo masculino (80%). A idade média dos pacientes foi de 45 anos⁽²⁷⁻⁷³⁾. Setenta por cento eram da zona rural e houve predomínio da profissão de lavrador. O tempo médio entre o aparecimento das lesões e a procura do auxílio médico foi de 4 meses⁽¹⁻¹²⁾. Oitenta por cento dos pacientes do nosso estudo foram procedentes do município de São José do Rio Preto e cidades em torno e somente 20% procederam do estado de Mato Grosso. As lesões em forma de úlcera ocorreram em 70% dos casos, em 20% foram do tipo nódulo e em 10% do tipo pápula. As lesões localizaram-se predominantemente nos membros superiores e inferiores (60%) e a seguir na face (50%), e pescoço e tronco (10%). 70% dos pacientes apresentaram até duas lesões, 20% três e 10% cinco (Figura 1).

O estudo histopatológico da epiderme mostrou ulceração em 90% dos casos. A hiperplasia epitelial reacional ao processo inflamatório, caracterizada por acantose esteve presente em 80% das lesões. Na derme, observamos reação inflamatória de padrão difuso e com infiltrado misto (linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e histiócitos) em 60% dos casos. Nos 40% restantes evidenciou-se reação inflamatória de padrão granulomatoso, sendo 10% do tipo granuloma tuberculóide e 30% do tipo granuloma frouxo (Figura 2). Observamos que nos casos com reação inflamatória granulomatosa o nível do infiltrado inflamatório foi mais superficial, restringindo-se à derme superior e média. Nos 60% restantes que apresentaram dermatite intersticial difusa o nível do infiltrado inflamatório foi mais profundo e atingiu a derme reticular. Quanto ao grau de parasitismo observamos que em 10% dos casos foi baixo e coincidiu com a existência de reação granulomatosa do tipo granuloma tuberculóide. Em todos os casos com acentuado grau de parasitismo a reação inflamatória foi do tipo intersticial difusa.

Discussão

Nossos resultados mostram uma predominância da LTA em indivíduos do sexo masculino, procedentes da zona rural, lavradores e com idade média de 45anos (27-73) o que está de acordo com os reportados na literatura^(5,6,8,9,10) e são facilmente compreensíveis pelo fato dos indivíduos do sexo masculino da zona rural estarem mais expostos do que os do sexo feminino ao vetor na sua lida diária no campo. A faixa etária também corresponde àquela em que os pacientes são mais produtivos e portanto mais requisitados para o trabalho (Tabela 1).

Os estudos que reportaram o tempo de evolução variaram desde uma média de três meses até o extremo de 10,4 meses, sendo que neste exemplo o trabalho foi realizado na mesorregião do Vale do Juruá (Acre), refletindo que o acesso à saúde e um fator fundamental no tempo até a procura por auxílio médico^(5,8).

Dois outros estudos que procuraram levantar aspectos da lesão verificaram que a forma ulcerosa é a mais prevalente, sendo que em ambos trabalhos sua taxa foi acima de 80%^(1,9). No nosso levantamento, houve uma desconexão entre os achados de lesões descritas no prontuário como úlcera (80%) e o que nós encontramos ao analisarmos as lâminas (90%). Sugerimos que isso se deve a uma caracterização clínica inadequada, possivelmente pela presença de crosta sobre as lesões, o que pode ter mascarado a visualização da úlcera.

A localização das lesões foi em sua maioria nos membros superiores e inferiores, totalizando 60%, semelhante ao encontrado na literatura⁽¹⁰⁾. Quanto ao número de lesões, tivemos em nosso trabalho 70% dos pacientes com até 02 lesões, enquanto na literatura esses dados divergem entre 64 e 92% dos casos^(1,10). Isso demonstra que a localização é preferencialmente em superfície facilmente expostas ao vetor da LTA (extremidades e face). O número de lesões indica que uma ou duas lesões já são quantidade significativa para que o paciente procure o médico e se diagnostique a doença, demonstrando talvez o fato desta(s) lesão(ões) ser(em) facilmente visível(eis) a si e a população, recorrendo então ao auxílio médico.

Por fim, nos dados epidemiológicos, a procedência dos pacientes que vieram procurar os nossos serviços no Hospital de Base pertencem à divisão regional de São José do Rio Preto em 80%, sendo outros 20% procedentes de Mato Grosso, sugerindo que estamos situados em uma área endêmica de LTA. Estudo realizado anteriormente mostrou 258 municípios paulistas com a transmissão da LTA de forma esporádica⁽¹¹⁾

Correlacionando os achados clínicos com os histopatológicos, verificamos que nos casos em que se encontravam cinco lesões, não houve formação de granulomas; e que quando pelo exame físico a lesão foi caracterizada como nódulo, verificamos

Figura 1: Localização das lesões

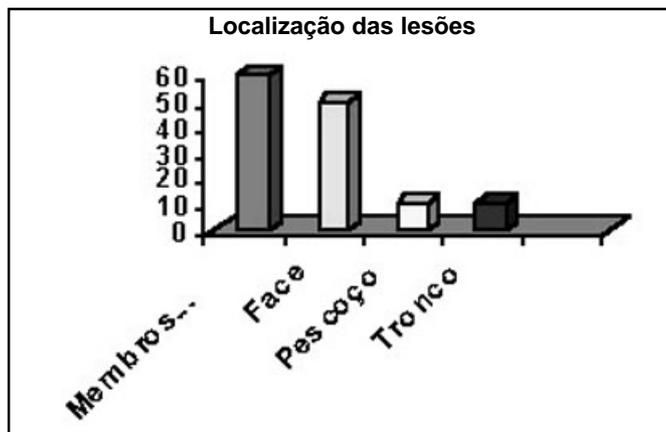
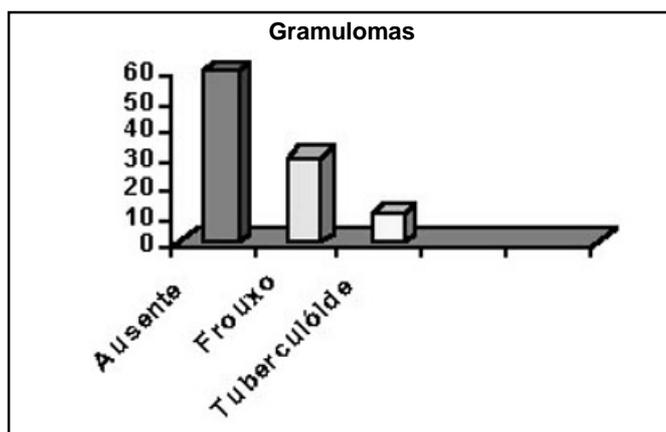


Figura 2: Presença e característica do granuloma



a formação de granuloma do tipo frouxo. Aferimos disso que a presença de reação granulomatosa limita o número de lesões e faz com que a lesão inicial tenha mais dificuldade em se ulcerar.

Na ausência de granuloma à microscopia, o infiltrado inflamatório foi mais profundo e mais difuso, confirmando o que por nós era esperado, de que a presença de reação granulomatosa deixa a lesão mais superficial, levando a um melhor prognóstico.

Na presença de resposta granulomatosa, o grau de parasitismo encontrado foi menor, indicando que ela inibe a proliferação do agente infeccioso e é portanto uma melhor resposta tecidual. Quando o parasitismo foi caracterizado como acentuado, observamos um processo inflamatório intersticial difuso evidenciando falha na formação da resposta granulomatosa (Tabela 2).

Tabela 1: Leishmaniose Tegumentar Americana: Epidemiologia e Aspectos Clínicos

Caso	Sexo	Idade	Profissão	Nº de Lesão	Tempo de Evolução	Forma Clínica
1	M	39	Protético	02	3 meses	Úlcera
2	M	41	Lavrador	05	2 meses	Úlcera
3	F	73	Lavradora	01	1,5 mês	Úlcera
4	M	38	Lavrador	03	6 meses	Nódulo
5	M	37	Lavrador	01	3 meses	Úlcera
6	M	48	Serviços Gerais	02	2 meses	Úlcera
7	M	54	Tratorista	05	12 meses	Úlcera
8	F	31	Professora	02	5 meses	Pápula
9	M	62	Pedreiro	01	N.D	Úlcera
10	M	41	Fazendeiro	01	3 meses	Úlcera

N.D. = não determinado

A resposta granulomatosa é melhor evidenciada quando as células Th se apresentam em seu pólo Th1. É sabido que a divisão de células Th em subtipos Th1 e Th2 depende de diferentes fatores, como o patógeno, células T, fatores derivados de células apresentadoras de antígenos, fatores estromais, imunidade inata e citocinas produzidas pelas outras células, como os macrófagos^(12,13,14). Assim, estudos futuros poderiam tentar direcionar a resposta ao pólo Th1, que aumentaria a resposta do organismo ao hospedeiro.

Conclusão

Concluimos que a Leishmaniose Tegumentar Americana é uma doença com vários focos em nossa região, acometendo principalmente homens, na idade adulta, moradores e trabalhadores da área rural. Verificamos também que a presença de reação granulomatosa à microscopia é fator fundamental na resposta do hospedeiro contra o parasita, limitando não só o grau de parasitismo como a extensão da lesão.

Tabela 2: Aspectos Histopatológicos

CASO	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10
EPIDERME										
Hiperkeratose	a	a	a	1	a	2	2	a	a	a
Hipergranulose	a	a	a	a	a	a	a	a	a	a
Papilomatose	1	a	a	1	a	1	1	a	a	a
Espongiose	2	1	2	1	1	2	3	1	1	1
Excitose	3	2	2	2	2	1	1	1	1	1
Paraceratose	a	2	1	2	1	3	2	1	a	1
Ulceração	p	p	p	p	p	p	p	a	p	p
DERME										
Dist Infiltr Inflamatório	ID	ID	ID	PV	ID	ID	PV	PV	PV	ID
Nível do Infiltrado	dsm	dsm	dsmr	dsmr	dsmr	dsmr	dsm	dsmr	dsmr	dsm
Tipo de Infiltrado	M	H	M	M	M	M	M	M	M	M
Granulomas	a	f	a	f	a	a	t	f	a	a
Grau/Parasitismo	2	2	3	2	2	3	2	1	3	2

1 = Leve; 2 = moderado; 3 = acentuado;

a = ausente; f = frouxo; p = presente; t = tuberculóide;

Para "Dist Infiltr Inflamatório": ID = Intersticial difuso; PV = Perivascular;

Para "Nível do Infiltrado": dsm = Derme superior e média; dsmr = Derme superior, média e reticular;

Para "Tipo de Infiltrado": H = Predominantemente histiocitário; M = Misto

Referências bibliográficas

- Veronesi R, Focaccia R. Tratado de infectologia. In: Falqueto A, Sessa PA, editores. *Leishmania tegumentar americana*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2002. p.1241-53.
- Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. In: Stolf HO, Sampaio RNR, editores. *Leishmania tegumentar americana*. 2ª ed. São Paulo: Artes Médicas Ltda; 2000. p. 565-74.
- Brasileiro-Filho G, Bogliolo Patologia. In: Raso P, Genaro O, editores. *Patologias das principais doenças tropicais do Brasil*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.1165-1272.
- Schechter M, Marangoni DV. Doenças infecciosas: conduta, diagnóstico e terapêutica. In: Fernandes NC, editores. *Leishmaniose tegumentar americana*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p.227-51.
- Silva NS, Viana AB, Cordeiro JA, Cavasini CE. Leishmaniose tegumentar americana no Estado do Acre, Brasil. *Rev Saúde Pública* 1999; 33(6): 554-9.
- Silveira TG, Arraes SM, Bertolini DA, Teodoro U, Lonardon MV, Roberto AC, et al. Observações sobre o diagnóstico laboratorial e a epidemiologia da leishmaniose tegumentar no Estado do Paraná, sul do Brasil. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999; 32 (4):413-23.
- Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. *Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso*. 1ª ed. Brasília: 1999. p.121-2.
- Nogueira LSC, Sampaio RNR. Estudo hospitalar de leishmaniose tegumentar americana (LTA): epidemiologia e tratamento. *An Bras Dermatol* 2001 jan.-fev.;76(1):51-62.
- Stolf HO, Marques SA, Marques MEA, Yoshida ELA, Dillon NL. Surto de leishmaniose tegumentar americana em Itaporanga, São Paulo (Brasil). *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1993 set-out.;35(5):437-42.
- Corte AA, Nozawa MR, Ferreira MC, Pignatti MG, Rangel O, Lacerra SS. Aspectos eco-epidemiológicos da leishmaniose tegumentar americana no Município de Campinas. *Cad Saúde Pública* 1996 out.-dez.;12(4): 465-72.
- Neves VLFC. Características da transmissão da Leishmaniose tegumentar americana no estado de São Paulo, Brasil. São Paulo; 1999.
- Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1 and Th2 and more. *Immunol Today* 1996;173:138-46.
- O'Garra A. Cytokines induce the development of functionally heterogeneous T helper cell subsets. *Immunity* 1998; 8(3):275-83.
- Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, Yutsudo M, Hakura A, Tanimoto T, et al. Cloning a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature* 1995; 378(6552):88-91.

Correspondência:

Bruno Orsi Medola

Rua José Picerni 463, ap. 23

15090-220 – São José do Rio Preto – SP

Tel.: (17) 210-5700 ramal 5817

brunoorsi@hotmail.com