RPDI
Setembro > Dezembro 2010 / Vol. 6 > N.º 3

CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Leishmaniose: Uma causa de síndrome febril prolongado

Resumo de casos clínicos

Visceral Leishmaniasis: One cause of prolonged fever

Revision of clinical cases

/ R. S. Oliveira / P. Fernandes / J. Campos / C. Baptista

Serviço de Pediatria Hospital São Teotónio Viseu

Correspondência:
Rita S. Oliveira
Telemóvel: +351 96 4312363
e-mail: ritas-oliveira@hotmail.com

/ Resumo

A Leishmaniose visceral (LV), ou Kala-azar, é uma antropozoonose grave, de evolução muitas vezes fatal, cuja incidência é mais elevada em idade pediátrica, sobretudo abaixo dos 5 anos de idade. Clinicamente, febre prolongada com anorexia e hiperplasia do sistema reticulo-endotelial são as características-chave.

Análise retrospectiva dos casos de LV internados no Serviço de Pediatria do Hospital de São Teotónio, Viseu nos últimos 10 anos (Janeiro de 2000 a Dezembro de 2009). Foram avaliados aspectos demográficos, dados epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, terapêuticos, evolução e seguimento.

Neste período registou-se um total de 5 casos. A idade do diagnóstico variou entre os 11 e os 18 meses (média de 15 meses) e a maioria (80%) pertencia ao sexo masculino. Do ponto de vista geográfico, a totalidade das crianças residia na bacia hidrográfica do Dão-Mondego.

A suspeição diagnóstica teve por base as características clínicas típicas nomeadamente febre, hepatoesplenomegália e citopenias. Em 3 dos casos o diagnóstico definitivo foi confirmado através da biópsia aspirativa de medula óssea e nos restantes dois através do estudo serológico por técnica de imunofluorescência indirecta. Todos tiveram evolução favorável com terapêutica com antimoniato de meglumina e não se verificaram recidivas.

É importante manter um elevado índice de suspeição clínica que permita um diagnóstico correcto e tratamento atempado desta doença insidiosa e potencialmente fatal.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral, diagnóstico, terapêutica.

/ Abstract

Visceral Leishmaniasis, or Kala-azar, is a potentially serious antropozoonosis, which can be fatal. It occurs mainly in children younger than 5 years of age. The clinical manifestations include prolonged fever with anorexia and marked reticuloendothelial system hyperplasia.

In this article, the authors propose to do a review of the clinical cases with the diagnosis of Visceral Leishmaniasis in the last 10 years (January of 2000 to

December of 2009). Demographic, epidemiologic, clinical, laboratory, therapeutics, evolution and follow-up data were assessed.
We found a total of 5 cases. The age at diagnosis varies from 11 to 18 months (with an average of 15 months) and the majority (80%) was male. All children live in the region of hydrographic area of Dão-Mondego.
Diagnostic hypothesis were supported by clinical characteristics like fever, enlargement of liver and spleen and pancytopenia. In 3 cases, the diagnosis was made by demonstration of parasite by microscopic examination of bone marrow aspiration and, in the other 2 cases, by serological confirmation.
All had good evolution with the drug of choice, antimony gluconate and no relapses were found.
It is important to maintain an elevated suspicion index to make a timely diagnosis of this insidious and potentially fatal disease.

Key-words: *Visceral Leishmaniasis, diagnosis, treatment.*

Caso 1

Criança, 13 meses de idade, sexo feminino, natural e residente em Penalva do Castelo, sem antecedentes pessoais ou familiares de relevo, recorreu em Julho de 2000 ao Serviço de Urgência Pediátrica por Síndrome febril intermitente com 8 dias de evolução acompanhado de anorexia.

Ao exame objectivo apresentava palidez cutâneo-mucosa, hepatoesplenomegalia com fígado de consistência elástica, bordo liso e regular, palpável cerca de 3 a 4 centímetros abaixo do rebordo costal direito e baço palpável 4 centímetros abaixo do rebordo costal esquerdo. O estudo analítico mostrava hemograma com Leucócitos $2{,}9.10^9$/L (5,5-17,5.10^9/L) com 3% neutrófilos segmentados (NS) e 79% de Linfócitos (L); Eritrócitos $2{,}87.10^{12}$/L (3,4-5,2.10^{12}/L); Hemoglobina (Hb) 6,4 g/dL (9,6-15.6g/dL); Hematócrito (Htc) 18,5 % (34-48%); Volume Globular Médio (VGM) 63,3 fL (80-95fL) e Plaquetas 117.10^9/L (150-450.10^9/L). Esfregaço de sangue periférico com anisocitose, poiquilocitose e microcitose; linfócitos de pequenas dimensões com escasso citoplasma. Aumento da velocidade de sedimentação (VS) bem como da proteína C-reactiva (PCR) - VS 83 mm e PCR 6,9 mg/dL, documentando-se também hipergamaglobulinémia (γ-globulina 32,8%). As transaminases (ALT 33 U/L (4-43 U/L); AST 107 U/L (4-43 U/L)) e a Desidrogenase láctica (LDH 941 U/L (200-480 U/L))estavam moderadamente aumentadas.

A ecografia abdominal comprovou a existência de uma esplenomegalia homogénea moderada. Foi submetido a biópsia óssea para realização de medulograma, o qual revelou *"Medula hipocelular com desvio esquerdo da linha mielóide e eritróide. Abundantes formas de L. donovani."*

Foi internado com o diagnóstico de LV, tendo iniciado terapêutica com Antimoniato de Meglumine intramuscular 20 mg/Kg/dia, em doses progressivamente crescentes; ficou apirética ao 4.º dia de internamento.

Ao 14.º dia de terapêutica teve alta, completando os 21 dias de tratamento em regime de Hospital de Dia. Não se verificou a ocorrência de reacções adversas ao tratamento. Foi seguido em Consulta de Pediatria, verificando-se melhoria clínica e normalização das alterações laboratoriais. Não se registaram recidivas.

Caso 2

Criança, 16 meses de idade, sexo masculino, natural e residente em Tondela, com antecedentes de dilatação pielo-calicial de diagnóstico pré-natal. Observado no Serviço



de Urgência Pediátrica em Abril de 2006 por Síndrome febril persistente com 17 dias de evolução.

À observação apresentava-se uma criança irritada, com "ar doente" e palidez franca das mucosas; a palpação abdominal revelou distensão moderada e esplenomegalia. O restante exame objectivo não mostrava alterações.

Perante febre, palidez muco-cutânea e esplenomegalia, foi colocada a hipótese diagnóstica de LV. Realizou estudo analítico, que demonstrou pancitopenia (Leucócitos $3{,}8.10^9$/L com 21, 3% NS e 73,2% L; Eritrócitos $3{,}35.10^{12}$/L; Hb 7,2 g/dL; Htc 21,1%; Plaquetas 75.10^9/L); alterações da enzimologia hepática (ALT 56 U/L; AST 101 U/L; LDH 1357 U/L) e elevação da PCR (12,8 mg /dL) e VS (23 mm); o estudo serológico para salmonelose, brucelose, infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e infecção por vírus citomegálico (CMV) foi negativo. Realizou ecografia abdominal que corroborou a presença de aumento homogéneo das dimensões do baço (11,7 centímetros).

Foi confirmada a presença de formas amastigotas de *Leishmania donovani* no medulograma. Iniciou Antimoniato de Meglumine 20 mg/Kg/dia, intramuscular, por um total de 21 dias, com melhoria clínica e laboratorial, ficando apirético ao 6.º dia de tratamento anti-parasitário. Verificada recuperação clínica e laboratorial completa. Sem relato de complicações ou reacções adversas à terapêutica.

Caso 3

Criança, 18 meses de idade, sexo masculino, natural e residente em Santa Comba Dão, previamente saudável, internado em Maio de 2006 através do Serviço de Urgência Pediátrica por síndrome febril persistente com 20 dias de evolução, acompanhado de 3-4 dejecções diarreicas diárias aquosas.

Ao exame objectivo apresentava prostação, palidez cutâneo-mucosa; exame abdominal com esplenomegalia moderada (baço palpável cerca de 6 centímetros abaixo do recordo costal esquerdo) e, ao exame otorrinolaringológico, orofaringe ligeiramente ruborizada sem exsudado.

Colocadas como hipóteses diagnósticas Síndrome Mononucleósico ou Kala-azar, pelo que foram pedidas análises sanguíneas, compatíveis com pancitopenia (Leucócitos $3{,}87.10^9$/L com 21, 4% NS e 81% L; Eritrócitos $3{,}36.10^{12}$/L; Hb 5,9 g/dL; Htc 23,8%; Plaquetas 55.10^9/L, elevação moderada da PCR (10,4 mg/dL), discreto aumento das transaminases (AST 48 U/L) e hipergamaglobulinémia (23,5%). Serologias para CMV e EBV ambas negativas. Ecografia abdominal demonstrando *" Esplenomegalia homogénea com 12,5 centímetros de maior diâmetro"*.

Neste contexto, realizou medulograma, constatando-se *"Medula normocelular, aumento da linha eritróide que apresenta alguns*



Figura 1 — Organomegálias.

sinais de regeneração com alguma diseritropoiese: muitos corpúsculos de Leishmania."

Iniciou terapêutica antiparasitária intramuscular com Antimoniato de Meglumine na dose *standard* de 20 mg/Kg/dia, *com* evolução favorável, permanecendo apirético desde o 9.º dia de terapêutica; teve alta clínica ao 16.º dia de tratamento, o qual terminou em regime de Hospital de Dia. Não houve intercorrências nem recaídas, e os parâmetros laboratoriais normalizaram.

Caso 4

Criança, sexo masculino, 18 meses de idade, sem antecedentes pessoais ou familiares de relevo, natural e residente em Viseu. Em Dezembro de 2006 recorreu ao Serviço de Urgência Pediátrica por Síndrome febril com 3 dias de evolução, acompanhado de anorexia.

Do exame clínico, destacam-se palidez cutâneo-mucosa; auscultação cardio-pulmonar com sopro sistólico grau I/VI e hepatoesplenomegalia.

O estudo analítico revelou eritrocitopenia com anemia microcítica hipocrómica e trombocitopenia (Eritrócitos $3{,}16.10^{12}$/L; Hb 6,8 g/dL; Htc 19,8 %; VGM 69,3 fL; HCM 21,5 pg; Plaquetas 125.10^{9}/L), embora com leucograma normal (Leucócitos $5{,}9.10^{9}$/L, 21% NS, 68,1% L); aumento significativo da VS (103 mm) e PCR (7,8 mg/dL); enzimologia hepática sem alterações. Esfregaço de sangue periférico sem alterações de relevo. Confirmada hepatoesplenomegalia homogénea através de estudo ecográfico abdominal. O medulograma mostrava *"Diminuição da série eritróide e mielóide; sem infiltração por blastos. Não se visualizaram Leishmanias."*

Dado resultado do medulograma, foi pedido novo estudo analítico em que se verificava a presença de hipergamaglobulinémia; a investigação serológica (EBV, CMV, Toxoplasmose, VDRL, HIV 1 e 2, Widal e Wright) não revelou a presença de infecção aguda. Pela persistência da síndrome febril, realizou igualmente radiografia torácica, urocultura, e Prova de Mantoux, todos negativos. Nas duas hemoculturas não houve desenvolvimento bacteriano.

Embora pedida inicialmente, só em D15 de internamento foi conhecida a positividade da serologia para *Leishmania*, altura em que se obteve o diagnóstico de LV.

Iniciou terapêutica com Antimoniato de meglumine, 20 mg/Kg/dia, intramuscular, verificando-se melhoria gradual, com apirexia a partir do 2.º dia de tratamento.

Caso 5

Lactente, sexo masculino, 11 meses de idade, etnia cigana, natural e residente em Viseu. Antecedentes pessoais de oclusão intestinal aos 9 meses de idade, corrigida cirurgicamente. Referenciado em Maio de 2009 do Centro de Saúde da área de residência por febre com 8 dias de evolução, acompanhada de noção de anorexia e palidez cutânea.

À observação apresentava irritabilidade, palidez muco-cutânea, adenomegália jugulo-carotídea direita regular e de consistência elástica, com 1,5 cm maior diâmetro e ainda, distensão abdominal com fígado de consistência elástica, palpável 4 centímetros abaixo do rebordo costal direito, estendendo-se o lobo esquerdo sob o epigastro e baço palpável 4 centímetros abaixo do rebordo costal esquerdo; hérnia umbilical reductível (figura I.).

Perante as hipóteses diagnósticas de Kala-azar ou doença hemato-oncológica, foi feito um estudo analítico que comprovou pancitopenia: Leucócitos $4{,}7.10^{9}$/L, 37% NS, 59% L; Eritrócitos $1{,}76\ .10^{12}$/L; Hb 4,2 g/dL; Htc 12,2 %; VGM 69 fL ; Plaquetas 37.10^{9}/L (esfregaço sangue periférico com anisocitose e policromasia, sem blastos), PCR de 1,76 mg/dL, discreta elevação das transaminases e LDH (ALT 54 U/L; AST 188 U/L; LDH 2121 U/L), bem como hipergamaglobulinémia (34,5%). A ecografia abdominal mostrou *"moderada hepatomegalia com contornos e ecoestrutura inalterado; volumosa esplenomegalia, com 12,5 cm de diâmetro bipolar, estrutura homogénea".*

Realizou igualmente medulograma em que não foram observadas formas de *Leishmania.*

Apesar do resultado do medulograma decidiu-se efectuar prova terapêutica com Antimoniato de meglumine 20 mg/Kg/dia, administração intramuscular. Ao 8.º dia de tratamento antiparasitário foi conhecido o resultado positivo da serologia para *Leishmania.*

Durante o internamento, e dada anemia e trombocitopenia graves, realizou transfusão de concentrado eritrocitário e plaquetas. Manteve-se febril até ao 9.º dia de tratamento. A evolução clínica e laboratorial foi favorável.

/ Discussão

Entre Janeiro de 2000 e Dezembro de 2009 obteve-se o diagnóstico de LV em 5 casos clínicos, 3 dos quais ocorreram no ano de 2006.

Embora esteja descrita a tendência para o aumento do número de casos de LV, o mesmo não se verifica com o nosso estudo retrospectivo, o que poderá estar relacionado com a melhoria das condições higieno-sanitárias da região.

TABELA 1 – QUADRO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS, DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Sexo	Feminino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino
Idade	13 meses	16 meses	18 meses	18 meses	11 meses
Síndrome febril (duração)	8 dias	17 dias	20 dias	3 dias	8 dias
Hepato esplenomegália	Baço 12 cm	Baço 11,7 cm	Baço 12,5 cm	Hepatomegália ligeira Baço 11,3cm	Hepatomegália moderada Baço 12,5 cm
Alterações hemograma	Leucócitos $2,9.10^9$/L; Eritrócitos 2,87 $.10^{12}$/L; Hb 6,4 g/dL; Plaquetas 117.10^9/L	Leucócitos 3,8 $.10^9$/L; Eritrócitos $3,35.10^{12}$/L; Hb 7,2 g/dL; Plaquetas 75.10^9/L	Leucócitos $3,87.10^9$/L; Eritrócitos $3,36.10^{12}$/L; Hb 5,9 g/dL; Plaquetas 55.10^9/L	Leuc ócitos $5,9.10^9$/L; Eritrócitos 3,16 $.10^{12}$/L; Hb 6,8 g/dL; Plaquetas 125.10^9/L	Leucócitos $4,7.10^9$/L; Eritrócitos $1,76 .10^{12}$/L; Hb 4,2 g/dL; Plaquetas 37.10^9/L
Hiper gamaglobulinémia	presente	não determinada	presente	presente	presente
Diagnóstico definitivo	Biópsia medula óssea	Biópsia medula óssea	Biópsia medula óssea	Serologia	Serologia
Resposta à terapêutica (apirexia)	6 dias	4 dias	9 dias	2 dias	9 dias

A idade quando do diagnóstico variou entre os 11 e os 18 meses, com uma idade média de 15 meses; a maioria (80%) pertencia ao sexo masculino. À semelhança de outros estudos internacionais, todos os casos ocorreram na faixa etária de maior incidência (isto é, entre os 0 e os 6 anos)[1].

A suspeição diagnóstica teve por base as características clínicas típicas da doença nomeadamente febre, hiperplasia do sistema reticulo endotelial e citopenias.

Com relação ao primeiro, verificou-se na maioria dos casos a presença de um síndrome febril prolongado (em média com 11,2 dias de evolução), situação que vai de encontro ao descrito na literatura[4]; no quarto caso clínico descrito, apesar de estarmos perante um síndrome febril com 3 dias de evolução, a conjugação de sinais e sintomas tais como palidez cutânea, anorexia, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e hipergamaglobulinémia, permitiu a suspeição diagnóstica e a realização de exames complementares no sentido da sua confirmação.

A hiperplasia do sistema reticulo-endotelial é, como já referido, um achado típico desta patologia, presente em todos os casos descritos. Verificou-se a presença de um aumento mais marcado do baço comparativamente ao aumento das dimensões hepáticas, situação também característica desta condição[4].



No que diz respeito aos dados hematológicos, constatou-se rebate em todas as linhagens em 4 dos 5 casos clínicos, mais grave e com necessidade de implementação de terapêutica transfusional no último caso. No quarto caso em particular, estava apenas presente trombocitopenia e anemia microcítica hipocrómica, o que não invalidou o diagnóstico. Um estudo retrospectivo brasileiro publicado em 1995, em que foram avaliadas as características clinico--epidemiológicas de 75 crianças com o diagnóstico de LV demonstrou, com relação às alterações do hemograma, que nem sempre a pancitopenia está presente[1].

A hipergamaglobulinémia, assim como as alterações ligeiras a moderadas da enzimologia hepática, igualmente características, também foram documentadas na maioria dos casos.

Do ponto de vista geográfico, a totalidade das crianças residia na bacia hidrográfica do Dão-Mondego, característica epidemiológica também relevante.

No que diz respeito à metodologia diagnóstica, a pesquisa directa do parasita em esfregaço de medula óssea foi realizada na totalidade dos casos, embora só tenha sido conclusiva em 3 (60% do total casos, próximo do número descrito na literatura[1]). Nos restantes, o diagnóstico foi obtido por estudo serológico que actualmente, com os testes imunoenzimáticos, atinge especificidade e sensibilidade próxima dos 100%, pelo que é considerado um método válido[2].

Todos iniciaram terapêutica com o antiparasitário Antimoniato de Meglumine, com evolução favorável e resposta inicial à terapêutica durante a primeira semana de tratamento, indo de encontro ao descrito na literatura[2, 4]. Não se verificaram recidivas nem houve registo de nenhuma complicação, nomeadamente, de índole infecciosa.
No último caso em particular, a terapêutica foi instituída mesmo antes do diagnóstico definitivo, o qual foi obtido por serologia dado o esfregaço da medula óssea não ter detectado formas amastigotas de *Leishmania*. Esta actuação não está contra-indicada caso estejamos perante as alterações clínico-laboratoriais típicas; a prova terapêutica é inclusivamente referida como uma metodologia diagnóstica[1].

/ Conclusão

Nos últimos anos verificou-se uma diminuição do número de internamentos por LV.

O tratamento Antimoniato de Meglumine obteve uma eficácia de 100% na erradicação da doença, mantendo-se como fármaco antiparasitário de primeira linha na abordagem da LV.

Na LV em particular é importante manter um elevado índice de suspeição clínica que permita um diagnóstico correcto e tratamento atempado desta doença insidiosa e potencialmente fatal.

/ Bibliografia:

1. Campos D. "Características clínico--epidemiológicas de Calazar na criança – Estudo de 75 casos". *J. Pediatr. 1995*; 71(5):261-5.

2. Melby PC. "Leishmania", in: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, eds. Nelson – *Textbook of Pediatrics*, 16th edition, Philadelphia: WB Saunders Company 2000;1041-4.

3. Valcárcel Y, Bastero R, Anegón M, González S, Gil Á. "Epidemiologia de los ingresos hospitalarios por leishmaniasis en Espana 1999-2003". *Enferm Infecc Microboil Clin 2008*; 26(5):278-81.

4. Bhattacharya SK, Sur D, Karbwang J. "Childhood visceral leishmaniasis". *Indian J Med Res 2006*; 123:353-6.

5. Minodier P, Robert S, Retornaz K, Garnier JM. "Leishmaniose viscérale infantile: nouvelle thérapeutiques". *Archives de Pédiatrie 2003*; 10 (Suppl.5): 550-6.

6. Gradoni L, Soteriadou K, Louzir H, Dakkak A, Toz SO, Jaffe C et al. "Drug regimens for visceral Leishmaniasis in Mediterranean Countries". *Tropical Medicine and International Health 2008*; 13 (10): 1272-76.