CASO CLÍNICO / *CLINICAL CASE*

Colite por *Leishmania* – uma causa rara de diarreia no doente imunocomprometido

Leishmania colitis – *A rare cause of diarrhea in the immunocompromised patient*

/ F. Ferreira[1] / A. Pona[2] / J. Gramaça[3]

Serviço de Medicina Interna, Hospital Nossa Senhora do Rosário – Centro Hospitalar Barreiro Montijo

[1] (https://orcid.org/0000-0002-4378-782)

[2] (https://orcid.org/0000-0003-4765-2711)

[3] (https://orcid.org/0000-0001-6968-0436)

Correspondência:
Francelino Ferreira
Av. Movimento das Forças Armadas 79C, 2830-003 Barreiro
Tel.: 212 147 300
Email: ferreira.fjg@gmail.com

Patrocínios:
O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em
26/06/2020

Artigo aceite para publicação em
20/09/2020

/ Resumo

A leishmaniose é uma doença provocada por mais de vinte espécies do protozoário do género *Leishmania*, transmitida ao ser humano através da picada da fêmea do mosquito *Phlebotomus*. O espetro clinico é variável desde a forma cutânea, mucocutânea e visceral. No adulto, a leishmaniose visceral é mais prevalente nos doentes imunocomprometidos[1,2] e é uma complicação frequente nos doentes infetados por vírus da imunodeficiência humana (VIH)[3]. O atingimento intestinal pode provocar uma síndrome de malabsorção, sendo uma causa rara de diarreia crónica nos doentes infetados por VIH[4]. Os autores apresentam um caso clínico de um homem de 51 anos com infeção por VIH e diarreia com dois meses de evolução, associada a perda ponderal significativa. O estudo conduziu ao diagnóstico de leishmaniose na forma visceral com atingimento intestinal evidente no exame endoscópico e histológico, tendo apresentado boa resposta clínica após terapêutica com anfotericina B lipossómica.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral, diarreia crónica, VIH

/ Abstract

Leishmaniasis is a disease caused by more than 20 species of the protozoan of the genus Leishmania, transmitted to humans through the bite of the female **Phlebotomus** *mosquito. The clinical spectrum is variable from cutaneous, mucocutaneous and visceral forms. In adults, visceral leishmaniasis is more prevalent in immunocompromised patients[1, 2] and is a frequent complication in patients infected with the human immunodeficiency virus (HIV)[3]. Intestinal affliction can cause a malabsorption syndrome, being a rare cause of chronic diarrhea in HIV-infected patients[4]. The authors present a clinical case of a 51-year-old man with HIV infection and diarrhea with two months of evolution, associated with significant weight loss. The study led to the diagnosis of visceral leishmaniasis with intestinal involvement evident in the endoscopic and histological examination, with good clinical response after therapy with liposomal amphotericin B.*

Keywords: *Visceral leishmaniasis, chronic diarrhea, HIV*

/ Introdução

A leishmaniose visceral, também conhecida como kala-azar ("febre negra", em hindu) é uma zoonose com elevada taxa de mortalidade quando não tratada (entre 75% e 95%)[5]. É causada por protozoário *Leishmania donovani* e *Leishmania infantum*, cujo principal vetor de transmissão é o mosquito do género *Phlebotomus*[5]. Os doentes com infeção por VIH apresentam um risco para a doença substancialmente aumentado, estimado em cem a mil vezes superior[3]. A colite por *Leishmania* é uma forma de atingimento sistémico da leishmaniose e, apesar de atípica, deve ser sempre considerada num doente imunocomprometido e com diarreia crónica[2].

/ Caso clínico

Doente do sexo masculino, de 51 anos, caucasiano, autónomo, desempregado, com antecedentes pessoais de infeção por VIH-1 com 13 anos de evolução, toxoplasmose cerebral há sete anos, micobacteriose atípica há três anos, infeção por hepatite C tratada há três anos e porfiria cutânea tarda. Seguido em consulta de infeciologia e medicado com terapêutica antirretrovírica (dolutegravir e tenofovir + emtricitabina). O doente recorreu ao serviço de urgência por um quadro de diarreia aquosa de coloração amarelada, sem muco ou sangue, com dois meses de evolução, acompanhado por perda ponderal de 10 kg em três meses e edemas dos membros inferiores e da face. Negava febre ou outra sintomatologia. Apresentava pressão arterial de 129/84 mmHg, frequência cardíaca de 64 batimentos por minuto, peso de 55 kg e altura de 1,66 m (índice de massa corporal 19,9 kg/m^2). Ao exame objetivo estava calmo e orientado, desnutrido, com pele e mucosas descoradas e pouco hidratadas, eupneico, auscultação cardíaca com tons rítmicos e sem sopros, auscultação pulmonar com murmúrio mantido, simétrico e sem ruídos adventícios. À palpação abdominal objetivava-se hepatomegalia indolor, regular e com bordo rombo até 5 cm abaixo do bordo costal direito ao nível da linha medioclavicular e baço palpável até 2 cm do bordo costal esquerdo, de consistência elástica e indolor. Os membros inferiores apresentavam um ligeiro edema maleolar bilateral, sem sinais de trombose venosa profunda. Do estudo laboratorial (Quadro 1) destacava-se pancitopenia, hipoalbuminemia, pico policlonal na fração gama, linfócitos T CD4+ 113 células/uL (correspondente a 14% dos linfócitos totais) e carga viral VIH 1 indetetável. Após internamento para estudo, o doente iniciou nutrição parentérica e reposição de albumina para compensação do estado nutricional. Do restante estudo, é de salientar que o exame das fezes foi negativo para *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp. e *Campylobacter* spp., assim como a pesquisa de parasitas e de *Clostridium difficile*. As hemoculturas e a urocultura foram negativas. Realizou tomografia computorizada torácica, abdominal e pélvica, que evidenciou hepatomegalia homogénea, sem lesões nodulares, assim como esplenomegalia homogénea medindo o baço cerca de 14 cm de maior eixo antero-posterior (Figura 1); a nível do intestino delgado, destacava-se ainda um marcado espessamento parietal difuso e concêntrico, associado a importante espessamento das pregas, aspetos de provável natureza inflamatória/infeciosa (enterite), com múltiplas formações ganglionares em topografia lateroaórtica, inter-aorto-cava e na raiz do mesentério, inferiores a 12 mm e de provável natureza reativa. A colonoscopia não revelou alterações significativas, exceto algumas áreas de mucosa eritematosa de predomínio no cólon esquerdo (Figura 2). Foram realizadas biópsias da mucosa afetada que mostraram expansão da lâmina própria à custa de múltiplos macrófagos contendo múltiplos

QUADRO 1 – ESTUDO LABORATORIAL		
	RESULTADO	**VALORES DE REFERÊNCIA**
Hemoglobina (g/dL)	7,0	13-17
VGM (fL)	87	83-101
HCM (pg)	29	27-32
Leucócitos /uL	1500	4000-11000
Neutrófilos /uL	500	2100-7500
Linfócitos /uL	800	1000-4000
Plaquetas /uL	42000	150000-400000
INR	1,03	0,8-1,2
Creatinina (mg/dL)	1,6	0,7-1,3
Ureia (mg/dL)	71	<50
Sódio (mEq/L)	137	135-147
Potássio (mEq/L)	4,2	3,7-5,1
Proteínas totais (g/dL)	4,6	6,0-8,3
Albumina (g/dL)	1,6	3,5-5,2
Bilirrubina total (mg/dL)	0,2	<1,2
AST (U/L)	37	<34
ALT (U/L)	27	<35
GGT (U/L)	40	12-64
LDH (U/L)	181	125-243
Proteína C reativa (mg/L)	58,8	<5
Velocidade de sedimentação (mm)	96	<10
Eletroforese das proteínas	Aumento policlonal da fração gama	
Fração Alfa1 (%)	5,7	2,9-4,9
Fração Alfa2 (%)	17	7,1-11,8
Fração Beta (%)	13	8,7-14,4
Fração Gama (%)	41	11,1-18,8
Imunoglobulina G (mg/dL)	1773	540-1822
Imunoglobulina A (mg/dL)	361	63-484
Imunoglobulina M (mg/dL)	56	22-240
Cadeias leves séricas – *kappa* (mg/dL)	1740	629-1350
Cadeias leves séricas – *lambda* (mg/dL)	948	313-732
Beta 2 microglobulina (ug/mL)	11,2	<2,6
Análise sumária da urina	Proteínas ++; Hemoglobina ++	
Carga viral VIH 1	Indetetável (limite deteção 20 cópias /mL)	
Linfócitos T CD4+ / uL	113 (14%)	410-1590
Coproculturas	Negativas para *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp. e *Campylobacter* spp.	
Pesquisa de *Clostridium difficile*	Negativa	
Hemoculturas	Negativas	
Urocultura	Negativa	

microrganismos de pequenas dimensões, redondos/ovalados, colocados em evidência pela técnica de Giemsa (Figura 3) e sem marcação para a técnica de Grocott, compatível com leishmaniose cólica. O mielograma revelou algumas formas de *Leishmania* no esfregaço de sangue medular e a biópsia óssea evidenciou alterações maturativas displásicas das três linhagens; a mielocultura foi negativa. Durante o internamento, verificou-se uma recuperação gradual do estado geral e aumento ponderal de 2 kg. Perante o diagnóstico de leishmaniose visceral, com atingimento intestinal na forma de colite por *Leishmania*, iniciou-se terapêutica com anfotericina B lipossómica (cinco tomas de 4mg/kg), com posterior melhoria da diarreia e recuperação gradual do peso.



Figura 1 – Padrão imagiológico da hepatoesplenomegalia homogénea



Figura 2 – Colonoscopia com áreas de mucosa eritematosa de predomínio no cólon esquerdo

/ Discussão

A nível mundial estima-se que a leishmaniose visceral atinja entre 200 e 400 mil pessoas e seja responsável por 50 mil mortes anuais[6,7]. Trata-se de uma doença endémica em cerca de cem países, entre eles Portugal[7]. De acordo com a OMS, em 2017, 94% dos casos ocorreram em sete países: Brasil, Etiópia, Índia, Quénia, Somália, Sudão do Sul e Sudão, causando elevada mortalidade e morbilidade. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da leishmaniose visceral são a imunossupressão, mau estado nutricional, baixo nível socioeconómico e residência nas áreas rurais[9]. Apesar de a doença atingir predominantemente países em regiões tropicais e subtropicais, também ocorre nos países mediterrânicos. Em Portugal a doença é mais prevalente nos doentes com coinfecção por VIH e está associada à *Leishmania infantum*[3,10]. O protozoário é transmitido através da picada da fêmea do mosquito *Phlebotomus*, invade e replica-se nos macrófagos do sistema reticuloendotelial do hospedeiro. O início da doença pode ser agudo ou insidioso, e o período de incubação pode variar entre duas semanas e oito meses. Se não for tratada, a doença costuma ser fatal num período de dois anos[6]. A evolução para a forma sistémica depende das características do parasita e do estado imunitário do hospedeiro. Os principais órgãos atingidos são o fígado, o baço e a medula óssea; no entanto a doença pode afetar vários outros órgãos e em alguns casos com manifestações atípicas. Os achados clínicos mais frequentes são febre, queixas constitucionais, esplenomegalia, hepatomegalia, anemia, leucopenia, pancitopenia e hipergamaglobulinemia. Outros sintomas, tais como hemorragias, diarreia e tosse, são mais raros e atípicos[7]. A coinfecção por VIH representa um maior desafio

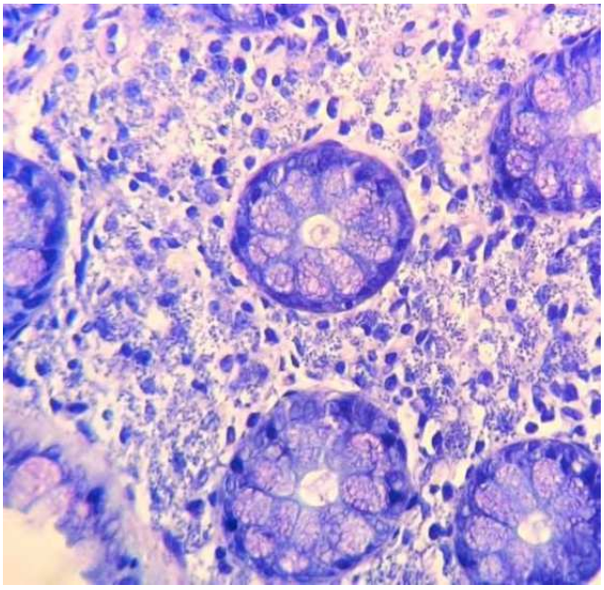


Figura 3 – Biópsia intestinal com macrófagos contendo formas amastigotas de *Leishmania* (pontos pequenos) e que coram com coloração de Giemsa

diagnóstico e terapêutico da leishmaniose visceral. Sabe-se que VIH e *Leishmania* apresentam um mecanismo imunopatológico comum que envolve os macrófagos e as células dendríticas, o que potencia a progressão da doença e replicação destes dois agentes infeciosos. Apesar de a leishmaniose visceral não ser considerada como doença definidora de SIDA (apenas a leishmaniose disseminada atípica)[6], tem um enorme impacto na sobrevida dos doentes com infeção por VIH. Nestes doentes a resposta da terapêutica para a leishmaniose é menos eficaz, têm maior risco de recidivas e apresentam manifestações mais graves e atípicas[3,6]. As queixas gastrointestinais são frequentes nos doentes com VIH, em parte causados por infeção por protozoários, vírus e fungos. No entanto, as manifestações intestinais causadas por espécies de *Leishmania* foram descritas apenas esporadicamente[4, 11]. Nestes doentes, a leishmaniose intestinal manifesta-se sobretudo com diarreia, malabsorção, odinofagia e dor abdominal. O mecanismo subjacente à malabsorção não está completamente esclarecido, mas pode estar relacionado com oclusão da mucosa pelos parasitas, atrofia das vilosidades, consumo dos nutrientes pelo parasita, alterações da motilidade, desconjugação dos sais biliares e bloqueio linfático[12]. A grande maioria dos doentes tem contagens de linfócitos T $CD4^+$ inferior a 200/uL e cerca de metade apresenta febre e esplenomegalia[4, 13]. A leishmaniose intestinal pode atingir qualquer segmento do trato digestivo, mais frequentemente o duodeno (até 90%)[13, 14]. O envolvimento do cólon, como no caso apresentado, é mais raro e apenas com poucos casos descritos na literatura[2]. Os achados endoscópicos não são específicos, sendo possível encontrar lesões erosivas, úlceras ou múltiplas lesões avermelhadas no cólon[4] semelhantes às descritas na colonoscopia deste doente. Em cerca de metade dos casos o estudo endoscópico é normal[14]. O diagnóstico definitivo de leishmaniose intestinal é feito através da biópsia do trato digestivo, que revela macrófagos contendo formas amastigotas de *Leishmania* e que coram com coloração de Giemsa. No doente apresentado, além do diagnóstico feito através da biópsia intestinal, o agente também foi identificado na medula óssea. Apesar de existirem outras técnicas de diagnóstico – exames culturais, PCR (*Polymerase Chain Reaction*) e testes serológicos, a identificação do parasita no aspirado medular continua a ser o método com maior sensibilidade, principalmente nos doentes com coinfecção por VIH[1,4]. Os autores salientam também o facto de o doente apresentar várias manifestações clínicas inespecíficas mas compatíveis com leishmaniose visceral (pancitopenia, hipergamaglobulinemia e hepatoesplenomegalia), embora sem febre ou dor abdominal, ao contrário da maioria dos doentes. Por outro lado, a diarreia crónica é um achado pouco comum desta doença e, perante um doente com infeção por VIH, após exclusão de múltiplas causas de diarreia, deverá ser sempre equacionada a hipótese de leishmaniose visceral com atingimento intestinal, sobretudo em áreas endémicas como é o caso de Portugal.

Confidencialidade dos dados e consentimento

Foram seguidos os protocolos da instituição e foi obtido consentimento informado do doente.

/ Referências

1. Cipriano P, Miranda AC, Antunes I, Mansinho K. Leishmaniose Visceral em Doentes com Infeção VIH: O Desafio da Recaída e Falência Terapêutica. Acta Med Port. 2017Jun;30(6):443-448.

2. López ES, Sierra JO, Jimenez A, Salguero TP, Abitei C, Torre-Lima J. Colonic leishmaniasis in a patient with HIV: a case report. Rev Esp Enferm Dig, 2016; 108(12):838-840.

3. Marques N, Cabral S, Sá R, Coelho F, Oliveira J, Cunha J, Silvestre A. Leishmaniose Visceral e Infecção por Vírus da Imunodeficiência Humana na Era da Terapêutica Anti-Retrovírica de Alta Eficácia. Acta Med Port.2007; 20: 291-298.

4. Laguna F, Samaniego J, Soriano V, Valencia E, Rendo C, Alonso MJ, Lahoz J. Gastrointestinal Leishmaniasis in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients: Report of Five Cases and Review. Clin Infect Dis.1994;19.

5. Ready P. Epidemiology of visceral leishmaniasis. Clin Epidemiol. 2014; 6:147-154.

6. Burza S, Croft SL, Boelaert M. Leishmaniasis. Lancet. 2018;392(10151):951-970.

7. Pedrosa C. Clinical Manifestations of Visceral Leishmaniasis. In: Claborn D. The epidemiology and ecology of leishmaniasis. London: IntechOpen; 2014.

8. World Health Organization [Internet]. Leishmaniasis in the WHO European Region [acedido a 2020 Ago 7]. Disponível em: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/246166/Fact-sheet-Leishmaniasis-Eng.pdf?ua=1 .

9. Barlow G, Irving WL, Moss PJ. Infectious diseases and tropical medicine. In: Kumar P, Clark M, editors. Kumar & Clark´s Clinical Medicine. 9th ed. Elsevier; 2017. p.219-316.

10. Campino L, Maia C. Epidemiologia das Leishmanioses em Portugal. Acta Med Port. 2010; 23: 859-864.

11. Molaei M, Minakari M, Pejhan S, Mashayekhi R, Fatthi AR, Zali MR. Intestinal Leishmaniasis in Acquired Immunodeficiency Syndrome. Iran Red Crescent Med J. 2011; 13(5):348-351.

12. Baba C, Makharia. G, Mathur P, Ray R, Gupta S, Samantaray J. Chronic diarrhea and malabsorption caused by Leishmania donovani. Indian J Gastroenterol. 2006; 25:309-310.

13. Jawhar N. Visceral Leishmaniasis with an Unusual Presentation in an HIV Positive Patient. Sultan Qaboos Univ Med J. 2011 May; 11(2): 269-272.

14. Martínez L, Fuente R, Jiménez B, Salazar, Hernández J. Leishmaniasis visceral diagnosticada por biopsia duodenal. Rev Esp Enferm Dig. 2009; 101(6):439-45.