

---

## REATIVAÇÃO DE LEISHMANIOSE DURANTE TRATAMENTO DE HEPATITE B CRÔNICA COM ALFAINTERFERONA 2B

---

*Christini Takemi Emori<sup>1</sup>, Silvia Naomi de Oliveira Uehara<sup>1</sup>, Roberto José de Carvalho-Filho<sup>2</sup>, Ivonete Sandra de Souza e Silva<sup>2</sup>, Ana Cristina Amaral Feldner<sup>2</sup>, Valéria Pereira Lanzoni<sup>3</sup>, Antonio Eduardo Benedito Silva<sup>2</sup> e Maria Lucia Gomes Ferraz<sup>2</sup>*

### RESUMO

Descreve-se aqui um caso de reativação de leishmaniose cutaneomucosa durante o tratamento com alfainterferona 2b (IFN) para hepatite B crônica (HBV). Relato do caso: Paciente masculino, 52 anos, natural da Bahia, procedente de São Paulo onde vivia há 30 anos, encaminhado por HBV. Na história epidemiológica, referiu-se a uma viagem há cinco anos para Porto Seguro-BA, sem apresentar outros fatores de risco. No exame físico para admissão, não havia evidências de doença hepática crônica. Sorologias pré-tratamento: HBsAg e HBeAg positivos, biópsia A0F0 (Metavir). Foi submetido a tratamento com IFN 5 milhões de UI/dia por 24 semanas. No final, apresentava-se HBV DNA detectável, sem soroconversão de HBeAg, porém evoluiu no quarto mês de tratamento com perda ponderal de 10 kg, astenia, sinais e sintomas de sinusite sem melhora clínica após antibioticoterapia. Foi encaminhado para a otorrinolaringologia com rouquidão persistente, destruição de septo nasal, com áreas de crostas, necrose local, alargamento nasal e lesão em palato mole, cuja biópsia mostrou processo inflamatório granulomatoso com necrose caseosa, sugestivo de leishmaniose. Sorologia para leishmaniose IgG 1/80 (IFI) e intradermorreação de Montenegro de 30 mm. Indicado antimoníato de meglumina IV por 30 dias, obteve melhora da rouquidão e das lesões de palato. Conclusão: O quadro clínico sugere reativação da leishmaniose induzida pelo IFN. Acredita-se que este seja o primeiro relato na literatura de reativação de leishmaniose muco-cutânea por uso de IFN, semelhantemente ao que ocorre com a tuberculose. *Screening* para leishmaniose deve ser realizado em paciente de região endêmica no pré-tratamento com IFN diante da possibilidade de reativação de infecção latente.

DESCRITORES: Leishmaniose; hepatite B crônica; alfainterferona.

---

1 Programa de Pós-Graduação em Ciências, Setor de Hepatologia, Disciplina de Gastroenterologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

2 Setor de Hepatologia, Disciplina de Gastroenterologia, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

3 Setor de Hepatologia – Departamento de Patologia - Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência: E-mail: christinisp@yahoo.com.br

Recebido para publicação em: 29/5/2015. Revisto em: 11/8/2015. Aceito em: 4/9/2015

Rev Patol Trop Vol. 44 (3): 343-349. jul.-set. 2015

## ABSTRACT

Leishmaniasis reactivation during treatment of chronic hepatitis B with interferon alpha 2b - case report

We describe a case of reactivation of mucocutaneous leishmaniasis during treatment with interferon alpha 2b (IFN) for chronic hepatitis B (HBV). Case report: male patient, 52 years old, born in Bahia and living in São Paulo for 30 years. The patient was referred for HBV. Epidemiological history: he reported a trip to Porto Seguro-BA 5 years ago without other risk factors. There was no evidence of chronic liver disease at admission. Serology pretreatment: HBsAg and HBeAg positive, biopsy A0F0 (Metavir). 5 million IU IFN/day for 24 weeks was applied. Subsequently he had detectable HBV DNA without HBeAg seroconversion in the end. He developed 10 kg weight loss, weakness, signs and symptoms of sinusitis without improvement after antibiotic therapy in the fourth month of treatment. He was referred to otolaryngology with persistent hoarseness, destruction of the nasal septum with areas of scabs, necrosis, nasal enlargement and injury to the soft palate. The lesion biopsy showed granulomatous inflammatory process with caseous necrosis, indicating leishmaniasis. Serology for leishmaniasis was IgG 1/80 (IFI) and Montenegro test 30 mm. Meglumine antimoniate IV was prescribed for 30 days. Conclusion: The clinical presentation suggests reactivation of leishmaniasis induced by IFN. It is believed that this is the first reported case in the literature of reactivation of mucocutaneous leishmaniasis by IFN and the mechanism could be similar to that seen in tuberculosis. Screening for leishmaniasis ought to be conducted in endemic regions before treatment with IFN due to the possibility of reactivation of latent infection.

KEY WORDS: Leishmaniasis; chronic hepatitis B; interferon-alpha

## RELATO DE CASO

Relatamos o caso do paciente VAS, masculino, pardo, 52 anos, solteiro, auxiliar de limpeza, natural da Bahia, procedente de São Paulo onde vivia há 30 anos. Foi encaminhado por outro serviço em virtude de hepatite B crônica descoberta durante exames de rotina em 2011. Assintomático, negou icterícia, hemorragia digestiva ou ascite prévia, hipertensão, diabetes ou dislipidemia. Relatou glaucoma bilateral em 2010, em razão do que fazia uso de Travoprost 0,004% solução oftálmica. Fora submetido a uma cirurgia de hérnia inguinal bilateral em 2010. Há três anos vinha apresentando rouquidão de etiologia desconhecida. Referiu-se à última viagem realizada há cinco anos para Porto Seguro, Bahia. Negou alcoolismo ou tabagismo e narrou história familiar de hipertensão e dislipidemia.

No exame físico para admissão, apresentava pressão arterial 110/80 mmHg, frequência cardíaca de 72 bpm, peso de 62 kg, altura de 1,65m, índice de massa corpórea (IMC) de 22. Seu estado geral era bom e mantinha-

se consciente, orientado, normocorado, hidratado, anictérico, acianótico e afebril. O exame cardiopulmonar mostrou-se sem alterações. Examinado, o abdome revelou-se globoso, flácido, indolor, fígado e baço não palpáveis. As extremidades não apresentavam edemas.

Na avaliação laboratorial inicial, apresentava alanina aminotransferase (ALT) = 178 UI/mL (normal até 55), aspartato aminotransferase (AST) = 104 UI/mL (normal até 34), albumina = 3,8 g/dL e atividade de protrombina = 87%. O hemograma estava dentro dos limites da normalidade. A sorologia apresentava HBsAg, anti-HBc e HBeAg positivos e sorologias negativas para hepatite C e HIV. O ultrassom de fígado mostrou-se normal.

Ante a elevação de ALT, sem outra causa adicional identificável, e a presença de HBeAg positivo, foi indicado o uso de Interferon convencional (IFN), 5 MU diários por 24 semanas, de acordo com as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da hepatite viral crônica B e coinfeções (2).

Evolução: Durante a terapia com IFN, o paciente apresentou astenia, anorexia e, a partir do terceiro mês, passou a queixar-se de obstrução nasal, coriza e rinorreia esverdeada. Foi prescrita amoxicilina 500 mg via oral, 8/8h por 14 dias e Budesonida *spray* nasal, duas vezes ao dia por 14 dias. O paciente foi encaminhado para a otorrinolaringologia para investigação de rouquidão crônica e da sintomatologia em curso.

Avaliação otorrinolaringológica: O exame de oroscopia revelou tecido de granulação em palato duro (linha média) e ausência de úvula (Figura 1A). Rinoscopia: nariz alargado, destruição septal com muitas crostas e áreas de necrose (sinais de doença ativa). Otoscopia: membrana timpânica íntegra bilateral. Nasoscopia: crostas em resto de septo posterior, destruição de septo anterior, dificuldade de passar fibroscópio em fossa nasal esquerda, base da língua livre, lesão infiltrativa em epiglote, ausência de lesões em pregas vocais. Realizada a biópsia da região nasal, foi enviado o material para cultura e exame anatomopatológico, tendo sido solicitadas também sorologias para leishmaniose, paracoccidiodomicose, histoplasmose e reação de Montenegro.

Após seis meses, o tratamento com IFN foi suspenso, com ausência de resposta: ALT = 60 UI/mL, HBeAg positivo, HBV-DNA = 238.017 UI/mL. O paciente relatava piora importante da lesão nasal e, nos exames solicitados pela ORL, apresentou Reação de Montenegro = 30 mm. Biópsia de lesão de septo nasal: infiltrado linfóide atípico em tecido conjuntivo. Pesquisa de BAAR e cultura para BAAR negativas (método: semeadura em meio de Loventein Jensen). Cultura para aeróbios e anaeróbios: *Staphylococcus aureus* multissensível. Sorologia para leishmaniose IgG: 1/80 (método: imunofluorescência indireta realizada pelo laboratório de referência de zoonoses e doenças transmitidas por vetor). Sorologia para histoplasmose: anti-*H. capsulatum* não reagente (método: imunodifusão dupla – qualitativa e semiquantitativa, realizada pelo Laboratório Adolfo Lutz). Sorologia para

paracoccidioiomicoso: anti-*P. brasiliensis* não reagente (método: imunodifusão dupla – qualitativa e semiquantitativa, realizada pelo Laboratório Adolfo Lutz).

Realizada a biópsia de lesão de palato mole, foi identificado processo inflamatório granulomatoso com necrose caseosa, sem linfócitos atípicos, Ziehl – Neelsen negativo, PAS e Grocott negativos, sugestivo de leishmaniose, porém sem visualização do agente.

Foi indicada internação hospitalar para tratamento de reativação de leishmaniose tegumentar com Glucantime® intravenoso, por 30 dias, na dose de 20 mg/Sc + 5/Kg/dia (total de 1200 mg = 3 ampolas) e hidrocortisona (nas primeiras 72h). Apresentou boa evolução com melhora da rouquidão e das lesões de palato, sem intercorrências (Figura 1B).

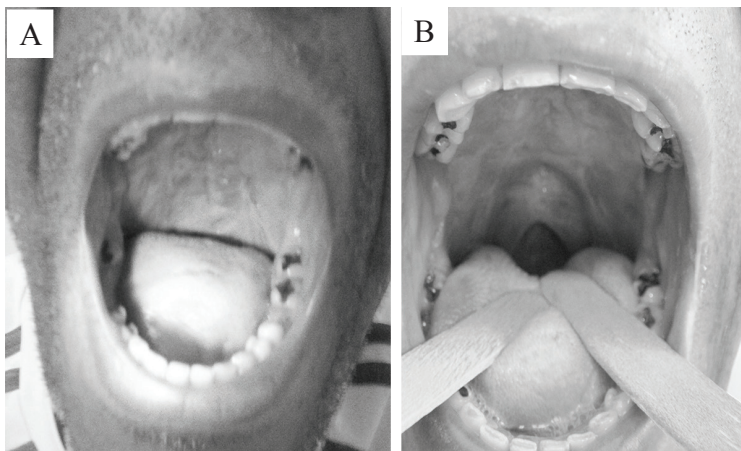


Figura 1A: Lesão úlcero-vegetante em palato duro e mole, ausência de uvula; Figura 1B: Região anterior de palato de aparência cicatricial, sem lesões ativas, ausência de úvula.

## DISCUSSÃO

No Brasil, as três principais espécies de *Leishmania* responsáveis pela leishmaniose tegumentar americana (LTA) são: *L. (V) braziliensis*, *L. (V) guyanensis* e *L. (L) amazonensis*, sendo a primeira distribuída amplamente no território brasileiro. Nas Américas, a transmissão se dá por picadas de insetos fêmeas da família *Psychodidae*, subfamília *Phlebotominae*, gênero *Lutzomyia* (1).

A partir da inoculação na pele, inicia-se uma complexa interação entre o parasito e a resposta imunológica do hospedeiro, que determinará a expressão clínica da LTA. De acordo com a classificação anatomoclínica de Sangüeza & Cardenas (1981), há três formas de LTA: cutânea ou primoinfecção, infecção

latente e forma cutaneomucosa ou reativação. Esta última forma, secundária ou cutaneomucosa, é uma reativação a curto ou longo prazo da leishmaniose cutânea. Alguns pacientes permanecem por tempo indefinido no período latente ou evoluem para cura espontânea (4).

A reativação pode ocorrer por influência de um gatilho que desequilibra o balanço imunológico e leva a uma resposta imune modificada dos antígenos da *Leishmania*. No polo anérgico (polo negativo), com ausência de reação imune, está a forma cutânea difusa, caracterizada por lesões nodulares, não ulceradas, com riqueza parasitária, intradermorreação de Montenegro (IRM) não reatora e ausência de granuloma na histologia. No polo hiperérgico (polo positivo), encontra-se a forma mucosa, caracterizada por resposta imune celular exacerbada na presença de *Leishmania*, determinando o potencial destrutivo observado, inclusive com destruição de septo nasal ou palato, o que explica a escassez parasitária nas lesões e o fato de a IRM ser muitas vezes flictenular. Esta forma pode ocorrer anos após a cicatrização de uma lesão cutânea localizada. As outras formas de leishmaniose tegumentar estariam inseridas no intervalo entre os dois polos, podendo um mesmo paciente evoluir dentro desse espectro ao longo do tempo (5).

Neste relato, descreve-se o caso de um paciente portador de hepatite B crônica, com evidência de replicação viral (HBeAg positivo) e elevação de aminotransferases, para o qual foi indicado o tratamento com alfa-interferon 5 milhões de UI/dia, conforme diretriz terapêutica do Ministério de Saúde do Brasil (2010) (2). Na vigência do tratamento, o paciente apresentou sintomas e sinais sugestivos de sinusopatia e, apesar do tratamento antimicrobiano, não houve melhora clínica. Foi encaminhado à otorrinolaringologia que evidenciou lesão nasal de palato mole e laríngea, sugestiva de leishmaniose cutaneomucosa. Foi indicada internação hospitalar para tratamento com Glucantime® intravenoso, por 30 dias, na dose de 20 mg/Sb<sup>+</sup>/Kg/dia (total de 1200 mg = 3 ampolas) e hidrocortisona (nas primeiras 72h). Apresentou boa evolução com melhora das lesões de palato e sem efeitos colaterais da medicação.

As queixas apresentadas pelo paciente foram compatíveis com as mais frequentemente descritas na literatura na forma cutaneomucosa, como obstrução nasal, formação e eliminação de crostas pela mucosa nasal, epistaxe, disfagia, odinofagia, rouquidão, dispneia e tosse (4). O paciente desenvolveu a reativação da leishmaniose poucos meses após o início do IFN e, como estava fora da área endêmica há muitos anos, provavelmente apresentou a primoinfecção no passado de forma subclínica. De fato, conforme assinalado por Sangüeza & Cardenas (1981), o período primário da doença e o período de latência, que varia de acordo com o tempo em que o parasito permanece quiescente nas células do sistema reticuloendotelial, muitas vezes podem não ser documentados, como no presente caso. Já o período de reativação cutaneomucosa foi bem típico, com lesões características de edema eritematoso,

lesões grânulo-proliferativas e grânulo-necróticas, com importante destruição em orofaringe (4).

Este caso pode estar diretamente associado ao IFN, uma vez que o paciente não foi submetido a nenhuma outra situação documentada de desequilíbrio da resposta imune. O efeito imunomodulador do produto inclui ações sobre vários elementos do sistema imune, tais como: estimulação das atividades líticas das células *natural killer*, linfócitos T citotóxicos e macrófagos sobre as células tumorais infectadas, modificação da produção de anticorpos pelas células B, regulação da expressão de antígenos do complexo principal de histocompatibilidade humana (MHC) na membrana celular e estimulação da produção endógena do interferon alfa (2).

A possível relação entre a reativação da doença e o uso do INF foi discutida por Buxbaum (2010). Os IFN tipo 1 (alfa e beta) estimulam o sinal transdutor e ativador da proteína de transcrição (STAT 4), necessário para o desenvolvimento de células Th1 a partir de células T CD4+ *naive*. Já foi demonstrado que ratos deficientes da via STAT 4 têm mais parasitos quando comparados com os não deficientes. Supomos que o uso de IFN- $\alpha$  para o tratamento da hepatite B crônica estimulou a via do STAT 4, induzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias que levaram à reativação na forma cutaneomucosa. Esta apresentação clínica caracteriza-se por carga parasitária baixa, o que justifica a ausência de parasitos na amostra tecidual analisada.

Acreditamos que este seja o primeiro relato de caso de reativação de leishmaniose cutaneomucosa induzida pelo uso de Interferon. Perda ponderal, obstrução nasal, piora da rouquidão, destruição do septo nasal e lesão no palato mole foram bem documentadas e surgiram durante o tratamento. Portanto, o presente relato permite sugerir que qualquer paciente de região endêmica para leishmaniose, quando for submetido ao tratamento com Interferon, deve ser submetido ao *screening* diante da possibilidade de reativação de infecção latente.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. *Atlas de leishmaniose tegumentar americana: diagnósticos clínico e diferencial*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília, 2006.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral crônica B e coinfeções*. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília, 2010.
3. Buxbaum LU. Type I IFNs promote the early IFN-c response and the IL-10 response in *Leishmania mexicana* infection. *Parasite Immunol* 32: 153-160, 2010.

4. Sangüeza P, Cardenas F. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. New findings on the subject. *Med Cutan Iber Lat Am* 9: 25-34, 1981.
5. Silveira FT, Muller SR, Souza AAA, Lainson R, Gomes CMC, Laurent MD, Corbett CEP. Revisão sobre a patogenia da Leishmaniose tegumentar americana na Amazônia, com ênfase à doença causada por *Leishmania* (V.) *braziliensis* e *Leishmania* (L.) *amazonensis*. *Rev Para Med* 22: 9-19, 2008.