

RELATO DE CASO

**COINFEÇÃO POR LEISHMANIOSE VISCERAL E
VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA: UMA
EVOLUÇÃO CLÍNICA DESFAVORÁVEL**

Luilson Geraldo Coelho Júnior¹, Lorrane Caroline Braga Rodrigues¹, Gabrielly Borges Machado², Estevão Tavares de Figueiredo³, Flávia Tolentino Marra dos Reis⁴, Maria Luíza Gonçalves dos Reis Monteiro⁵, Cecília Beatriz Fiuza Favali⁶ e Beatriz Dolabela de Lima⁶.

RESUMO

A leishmaniose visceral (LV) é uma zoonose endêmica na América Latina e 96% dos casos de LV são diagnosticados no Brasil. A coinfeção HIV-LV tem sido diagnosticada em áreas endêmicas e não endêmicas para LV. O aumento do número de casos de coinfeções em todo o mundo deve-se, em parte, à coincidência das áreas de circulação desses organismos. Deve-se ressaltar que a concomitância das duas infecções é potencialmente deletéria, portanto a associação dos dois patógenos constitui um desafio para o diagnóstico e controle da LV. A interação entre *Leishmania* e HIV é prejudicial, pois há o risco de progressão rápida de ambas as doenças por compartilharem mecanismos imunológicos semelhantes. Neste relato, é apresentado o caso de um paciente com infecção pelo HIV associada à LV, que evoluiu rapidamente para o óbito.

DESCRITORES: Leishmaniose visceral; HIV/AIDS; coinfeção.

ABSTRACT

Visceral leishmaniasis and human immunodeficiency virus co-infection, an unfavorable clinical outcome: case report

Visceral leishmaniasis (VL) is a zoonosis endemic in Latin America, with 96% of the cases diagnosed in Brazil. The infection has been diagnosed in endemic and non-endemic areas to LV. The increase in the number of cases of co-infections of VL and human immunodeficiency virus (HIV) throughout the world is partly due to the coincidence in circulation areas of both diseases; in addition, the concomitance of these infections is potentially and mutually

1. Acadêmicos de Medicina, Faculdade Atenas, Paracatu, MG, Brasil.

2. Departamento de Infectologia, Faculdade Atenas, Paracatu, MG, Brasil.

3. Departamento de Cardiologia, Faculdade Atenas, Paracatu, MG, Brasil.

4. Departamento de Clínica Médica, Faculdade Atenas, Paracatu, MG, Brasil.

5. Departamento de Patologia Geral, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, Brasil.

6. Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Biologia Celular, Universidade de Brasília, UnB, Brasília, DF.

Endereço para correspondência: Luilson Geraldo Coelho Júnior. Rua Bernardo Caparuchó n.30, apartamento 04, Bela Vista, CEP: 38600-000 Paracatu-MG, Brasil. E-mail: luilson-junior@hotmail.com

Recebido para publicação em 25/3/2016. Revisto em: 27/5/2016. Aceito em: 14/6/2015.

deleterious. Thus, the interaction between Leishmaniasis and HIV is harmful, as there is the risk of rapid progression of both diseases, since they present similar immunological mechanisms, and constitute a challenge for the diagnosis and control of VL. In this report, we present the case of a patient with HIV infection associated with VL that progressed rapidly to death.

KEY WORDS: Visceral leishmaniasis; HIV/AIDS; co-infection.

INTRODUÇÃO

A leishmaniose representa um complexo de doenças causadas por protozoários flagelados do gênero *Leishmania*. Duas formas clínicas principais são conhecidas: a leishmaniose cutânea (LC), que causa cicatrizes e, eventualmente, desfiguração e a leishmaniose sistêmica ou visceral (LV), que pode levar a complicações fatais se não for tratada (WHO, 2010).

A leishmaniose visceral (LV) é também conhecida como Calazar (Botelho & Natal, 2009). Na América Latina e no Mediterrâneo, a LV é causada pela espécie *Leishmania (Leishmania) chagasi*; a espécie *Leishmania (Leishmania) donovani* provoca leishmaniose visceral no subcontinente indiano e na África Oriental (Van Griensven et al., 2014).

O parasito é transmitido através da picada de fêmeas de insetos flebotomíneos do gênero *Lutzomyia* infectadas com *Leishmania*. Primariamente, a LV é uma zoonose e, no meio urbano, os cães atuam como reservatório e principal fonte de infecção (Monge-Maillo et al., 2014).

Entre 2001 e 2011, foram registrados 38.808 casos de LV nas Américas, distribuídos em 12 países. Desses casos, 37.503 (96%) ocorreram no Brasil, onde a LV é considerada doença endêmica, com registros frequentes de surtos nas cinco regiões do País (Lindoso et al., 2014).

No Brasil, o primeiro caso de coinfeção LV-HIV foi descrito em 1987, constatando-se aumento no número de casos nos anos seguintes (Rabello et al., 2003). As Regiões Nordeste e Sudeste apresentam o maior número de casos de coinfeção, visto que, nestas regiões, predominam os casos de LV e AIDS, respectivamente (Sousa-Gomes et al., 2011).

O risco de desenvolver LV parece ser consideravelmente mais elevado na população infectada pelo HIV. O HIV e a LV compartilham mecanismos imunopatológicos semelhantes e podem comprometer os mesmos componentes do sistema imune, como macrófagos e células dendríticas (DC). A coinfeção pelo HIV leva ao aumento da replicação de leishmânias, aumentando o processo de fagocitose pelos macrófagos, que podem estar ou não infectados pelo HIV, o que explica a elevada carga parasitária observada em amostras de medula óssea e do sangue periférico (Monge-Maillo et al., 2014; Lindoso et al., 2014).

A coinfeção gera alterações no sistema imune que aceleram a evolução clínica do HIV e da LV. Indivíduos infectados por *Leishmania*

donovani, *L. infantum* ou *L. chagasi*, espécies causadoras de LV, que permaneçam assintomáticos e apresentem infecção pelo HIV, constituem grupos de risco para o desenvolvimento de formas graves da doença. Neste caso, é importante considerar a hipótese da coinfeção LV-HIV no diagnóstico diferencial (Rabello et al., 2003).

As manifestações típicas da LV são: febre de longa duração, perda de peso, astenia, hepatoesplenomegalia e pancitopenia, em virtude da replicação de formas amastigotas de leishmania em macrófagos do baço, medula óssea e linfonodos. Em indivíduos coinfectados pelo HIV, as características típicas podem estar ausentes, de modo que pode ocorrer acometimento de órgãos atípicos tais como: pele, intestino, pulmões, sangue periférico, fluido peritoneal e outros órgãos e glândulas (Monge-Maillo et al., 2014; Diro et al., 2014).

RELATO DE CASO

Paciente masculino, branco, 26 anos, natural e procedente de Paracatu-MG, Brasil. Deu entrada no setor de emergência do Hospital Municipal de Paracatu com quadro de astenia que perdurava por, aproximadamente, três meses, associado à perda ponderal de 5 kg no último mês. Relatava febre de 38,6°C e disfagia há um mês, com surgimento progressivo de máculas violáceas no tórax e abdome há dois meses. Negava dispneia, disúria, diarreia, cefaleia, tosse e vômitos.

O paciente era tabagista e consumia 16 maços/ano de cigarro industrializado, sendo também etilista e usuário de drogas ilícitas. Diagnosticado com HIV há menos de dois meses, negou o uso de medicação antirretroviral.

O exame físico revelou o seguinte quadro: paciente com estado geral ruim, acianótico, febril, anictérico, descorado, hidratado, lúcido e orientado quanto ao tempo e espaço. Pressão arterial: 100x80 mmHg. FC:77 bpm. FR: 19 irpm. Temperatura axilar: 38,6 °C. Saturação de O₂: 97% em ar ambiente. Apresentava máculas hiperocrômicas, violáceas, indolores, não pruriginosas, não descamativas e difusas em dorso, tórax, abdome e membros superiores. Foram também observadas placas esbranquiçadas no palato, na orofaringe e mucosa jugal. O aparelho cardiorrespiratório não manifestava alterações. Fígado palpável a 3 cm do rebordo costal direito, esplenomegalia, baço palpável a 5 cm do rebordo costal esquerdo.

O hemograma evidenciou pancitopenia: Hemáceas 2,7 milhões/mm³; Hb 7,2 g/dL; Hematócrito 24%; Global de Leucócitos 2.400mm³; Linfócitos 1.224/mm³; Plaquetas 120.000/mm³. Ureia 22mg/dL; Creatinina 0,78mg/dL. O exame de urina estava sem alterações. TGO 30U/ml; TGP 55U/ml. Bilirrubina total 0,85mg/dL; bilirrubina direta 0,10mg/dL; bilirrubina indireta 0,75mg/dL. Proteínas totais e frações 8,30 g/dL; albumina 2,6 g/dL; globulina 5,7g/dL. Glicose 153mg/dL. VDRL não reator. O teste rápido para

leishmaniose mostrou-se positivo, com detecção do antígeno rK39, Reação de Imunofluorescência Indireta (RIFI) para leishmaniose IgM não reagente, IgG reagente 1/160; não foi realizada pesquisa do parasito. Western-Blot HIV reagente. Carga viral 1.293.847 cópias/mL. CD4+ 35mm³. HBsAg não reagente; Anti-HBs 243,06 UI/L, Anti-HCV não reagente. Imunofluorescência para Chagas menor que 1/40. O teste imunoenzimático (ELISA) para Chagas foi negativo.

Feito o diagnóstico de HIV/AIDS, sarcoma de Kaposi, monilíase oral e leishmaniose visceral, deu-se início ao uso de nistatina solução oral e fluconazol 200mg 12/12 horas endovenoso para tratamento da monilíase oral. Iniciou-se o uso de anfotericina B lipossomal para tratamento da leishmaniose visceral. Foi também solicitada a medicação antirretroviral para tratamento do HIV: Efavirenz, Lamivudina e Tenofovir.

Após sete dias de internação hospitalar, o quadro do paciente evoluiu com confusão mental, sudorese profusa durante a noite e sonolência excessiva durante o dia, além de incontinência urinária. A tomografia de crânio com contraste (Figuras 1, 2 e 3) evidenciou lesão hipodensa em topografia dos núcleos da base, simétrica, com margens parcialmente delimitadas, sem reforço por meio de contraste, além de áreas hipoatenuantes em tálamo bilateral e lobo frontal esquerdo, sem realce pelo contraste. Realizada a punção lombar, a análise do líquido não mostrou alterações. O quadro foi considerado compatível com encefalite herpética e iniciou-se tratamento específico com aciclovir endovenoso.

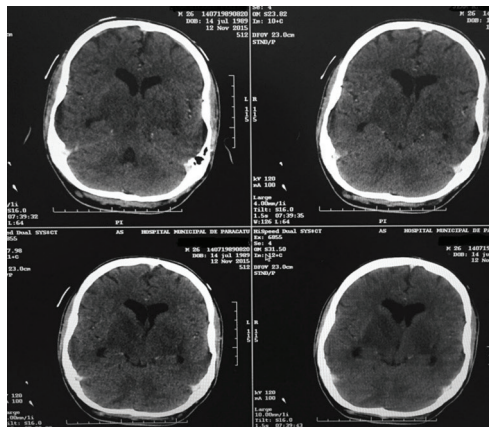


Figura 1. Tomografia de crânio com contraste iodado. Lesão hipodensa localizada em topografia dos núcleos da base, tálamo bilateral e lobo frontal esquerdo.

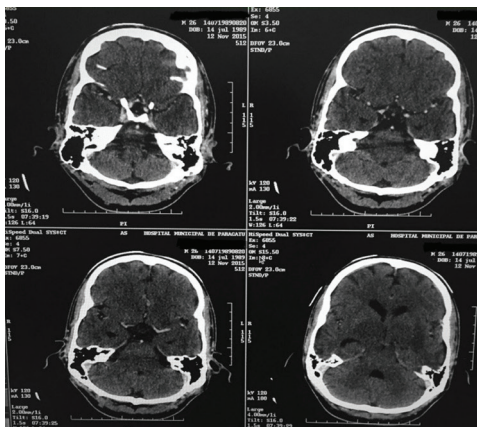


Figura 2. Tomografia de crânio com contraste iodado. Lesão hipodensa localizada em topografia dos núcleos da base, simétrica, margens parcialmente delimitadas, sem reforço por meio de contraste. Áreas hipoatenuantes em tálamo bilateral e frontal esquerda, sem realce pelo contraste.

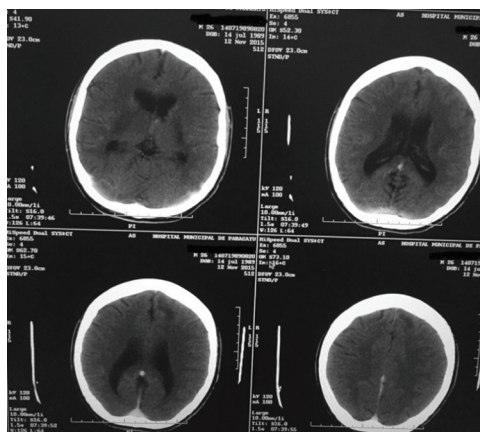


Figura 3. Tomografia de crânio com contraste iodado. Lesão hipodensa localizada em topografia dos núcleos da base.

Após três dias do início do quadro de confusão mental, foi admitido em unidade de terapia intensiva em razão da piora do quadro neurológico. Paciente estável hemodinamicamente, escala de coma de Glasgow variando entre 12 e 14, torporoso, sonolento, hipotenso, PA: 89x54 mmHg, bradicárdico 48 bpm, afebril com temperatura axilar: 34,5°C, eupneico FR 14 irpm. Após um dia de admissão em UTI, o paciente apresentou piora neurológica além de rebaixamento do nível de consciência, espasmos e hemiparesia à direita.

Apresentou dispneia e taquipneia e foi submetido à intubação orotraqueal. Completou-se o tratamento com anfotericina B lipossomal por dez dias. Iniciou-se a terapia antirretroviral com um comprimido contendo Efavirenz 600mg, Lamivudina 300mg e Tenofovir 300mg. A despeito do tratamento instituído, evoluiu para óbito após três dias do término da anfotericina B lipossomal.

DISCUSSÃO

A LV é uma doença infecciosa de grande importância clínico-epidemiológica e, atualmente, representa também crescente e muitas vezes esquecida manifestação oportunista em pacientes infectados pelo HIV.

A apresentação clínica clássica da LV inclui febre, hepatoesplenomegalia, perda de peso e pancitopenia. Em regiões onde há circulação dos dois patógenos, a presença de manifestações atípicas da LV está bem documentada e envolve quase todos os órgãos. É importante ressaltar que estas manifestações clínicas principais são semelhantes em paciente HIV positivo ou negativo (Hurissa et al., 2010).

Os pacientes coinfectados apresentam uma variedade de manifestações clínicas, encontrando-se parasitos em locais como: trato gastrointestinal, mucosa oral, pele, pleura, pericárdio, linfonodos e trato respiratório (Diro et al., 2014; Ejara et al., 2010).

Na coinfeção LV-HIV, os sinais e sintomas atípicos estão associados a uma baixa contagem de células CD4. Muitas vezes, as manifestações atípicas são confundidas com manifestações de outras infecções oportunistas, portanto o diagnóstico ante o cenário da coinfeção constitui um desafio (Ejara et al., 2010).

A coinfeção LV-HIV está associada a complicações decorrentes da toxicidade dos medicamentos utilizados no tratamento com menor resposta terapêutica, maior letalidade e possibilidade de recidiva da LV (Martins-Melo et al., 2014; Cota et al., 2013). Por outro lado, o diagnóstico de LV em portadores de HIV constitui um desafio também porque os testes sorológicos apresentam sensibilidade menor e, embora os pacientes apresentem carga parasitária maior, os aspirados de medula óssea podem ser paucicelulares e conterem poucos parasitos. Tais fatos demandam o desenvolvimento de protocolos diagnósticos e terapêuticos mais adequados ao manuseio desta coinfeção (Alexandrino-de-Oliveira et al., 2010; WHO, 2010).

Estudos que avaliem fatores associados à mortalidade na coinfeção LV-HIV são escassos em países endêmicos (Lindoso et al., 2014; Martins-Melo et al., 2014). Ademais, são necessários também estudos que propiciem um conhecimento mais aprofundado desta associação, tendo em vista o desenvolvimento de estratégias para sua prevenção e para uma melhor assistência aos pacientes coinfectados.

No Brasil, a maioria dos casos de LV e de óbito por esta doença ocorre em crianças e adolescentes do sexo masculino e com menos de 15 anos de idade. A coinfeção LV-HIV predomina em homens adultos na faixa etária de 30 a 50 anos, refletindo os padrões da infecção pelo HIV/AIDS no País. (Sousa-Gomes et al., 2011; Alexandrino-de-Oliveira et al., 2010; Nascimento et al., 2011).

No caso relatado, o pequeno número de linfócitos CD4 e as outras manifestações concomitantes que o paciente apresentou correlacionam-se com o desfecho desfavorável. É de extrema importância que o diagnóstico da infecção pelo HIV seja feito tempestivamente, condição essencial para que as intervenções indicadas, como o tratamento antirretroviral, a profilaxia e o diagnóstico de manifestações oportunistas, sejam aplicadas a tempo de impedir o aparecimento dessas manifestações ou permitir o seu tratamento adequado e com um bom resultado (Távora et al., 2015; Alvar et al., 2008).

REFERÊNCIAS

1. Alexandrino-de-Oliveira P, Santos-Oliveira JR, Dorval MEC, Da Costa FCB, Pereira GROL, Da Cunha RV, Paniago AMM, Da-Cruz AM. HIV/AIDS-associated visceral leishmaniasis in patients from an endemic area in Central-West Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 105: 692-697, 2010.
2. Alvar J, Aparicio P, Aselfa A, Boer MD, Cañavate C, Dedet J-P, Gradoni L, Horst RT, Vélez-López R, Moreno J. The relation between Leishmaniasis and AIDS: the second 10 years. *Clin Microbiol Rev* 21: 334-359, 2008.
3. Botelho AC, Natal D. First epidemiological description of visceral Leishmaniasis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 42:503-508, 2009.
4. Cota GF, de Sousa MR, de Freitas Nogueira BM, Gomes LI, Oliveira E, Assis TS, de Mendonça AL, Pinto BF, Saliba JW, Rabello A. Comparison of parasitological, serological, and molecular tests for visceral leishmaniasis in HIV-infected patients: a cross-sectional delayed-type study. *Am J Trop Med Hyg* 89: 570-577, 2013.
5. Diro E, Lynen L, Ritmeijer K, Boelaert M, Hailu A, van Griensven J. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in East Africa. Valenzuela JG, Ed. *PLoS Negl Trop Dis* 8: e2869, 2014.
6. Ejara ED, Lynen L, Boelaert M, van Griensven J. Challenges in HIV and visceral leishmania coinfection: future research directions. *Trop Med Int Health* 15: 1266-1267, 2010.
7. Hurissa Z, Gebre-Silassie S, Hailu W, Tofera T, Lalloo DG, Cuevas LE, Hailu A. Clinical characteristics and treatment outcome of patients with visceral leishmaniasis and HIV coinfection in northwest Ethiopia. *Trop Med Int Health* 15: 848-855, 2010.
8. Lindoso JA, Cota GF, da Cruz AM, Goto H, Maia-Elkhoury ANS, Romero GAS, Sousa-Gomes ML, Santos-Oliveira JR, Rabello A. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in Latin America. *PLoS Negl Trop Dis* 8: e3136, 2014.
9. Martins-Melo FR, Lima MS, Alencar CH, Junior ANR, Heukelbach J. Epidemiological patterns of mortality due to visceral leishmaniasis and HIV/AIDS co-infection in Brazil, 2000–2011. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 108: 338-347, 2014.
10. Monge-Maillo B, Norman FF, Cruz I, Alvar J, López-Vélez R. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection in the Mediterranean Region. *PLoS Negl Trop Dis* 8: e3021, 2014.

11. Nascimento ET, Moura ML, Queiroz JW, Barroso AW, Araujo AF, Rego EF, Wilson ME, Pearson RD, Jeronimo SM. The emergence of concurrent HIV-1/AIDS and visceral leishmaniasis in Northeast Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 105: 298-300, 2011.
12. Rabello A, Orsini M, Disch J. Leishmania/HIV co-infection in Brazil: an appraisal. *Ann Trop Med Parasitol* 97: 17-28, 2003.
13. Sousa-Gomes ML, Maia-Elkhoury AN, Pelissari DM, Junior FEFL, de Sena JM, Cechine MP. Co-infection Leishmania/HIV in Brazil: epidemiological, clinical and laboratorial aspects. *Epidemiol Serv Saude* 20: 519-526, 2011.
14. Távora LGF, Nogueira MB, Gomes ST. Visceral Leishmaniasis/HIV co-infection in northeast Brazil: evaluation of outcome. *Braz J Infect Dis* 19: 651-656, 2015.
15. Van Griensven J, Zijlstra EE, Hailu A. Visceral Leishmaniasis and HIV Coinfection: Time for Concerted Action. *PLoS Negl Trop Dis* 8: e3023, 2014.
16. World Health Organization (WHO). *Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis*, Geneva, 2010.