

Leishmaniose e SIDA

Leishmaniasis and AIDS

Maria Goreti Baião Catorze

Centro de Dermatologia Médico-Cirúrgica. Lisboa. Portugal.

Correspondência:

Maria Goreti Catorze
Rua Elias Garcia 253, 3º dto
CP 2700-320 Amadora. Portugal.
Teléfono: (+351) 966 872 334
e-mail: goreticatorze@iol.pt

Resumo

A leishmaniose é uma parasitose provocada por um protozoário pertencente ao género *Leishmania*. É uma doença endémica nos países tropicais e na bacia Mediterrânica. Após o advento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), a sobreposição geográfica das duas infecções levou a um aumento drástico do número de casos de leishmaniose visceral. Este aumento verificou-se sobretudo durante os anos noventa do século XX em países do sudoeste europeu como a Espanha, Itália, França e Portugal. Além disso, a chamada «co-infecção *Leishmania*/VIH» torna-se responsável não só por manifestações clínicas desconhecidas até esta altura, como pela parasitação frequente da pele por leishmanias. Por último, a imunodepressão deita por terra o que se considerava ser a relação estabelecida ao longo de décadas entre a espécie infectante e a forma clínica daí resultante.

Apresentamos uma revisão da literatura e alguns casos estudados pela autora que ilustram as modificações clínicas ao nível da pele introduzidas pela co-infecção *Leishmania*/VIH.

(Goreti Baião Catorze M. Leishmaniose e SIDA. Med Cutan Iber Lat Am 2005;6:237-250)

Palavras chave: leishmaniose, vírus da imunodeficiência humana (VIH), leishmania, manifestações cutâneas.

Summary

Leishmaniasis is a parasitic infection caused by a protozoa belonging to the genus "Leishmania". The disease is endemic in the tropical countries as well in the Mediterranean basin. During the last 10 years, with the advent of human immunodeficiency virus infection (HIV), the number of cases of visceral leishmaniasis has dramatically increased, mainly in Spain, Italy, France and Portugal, as a result of its overlapping with AIDS. Moreover, this «co-infection "Leishmania"/HIV» has been responsible for unknown clinical manifestations of the disease and for frequent parasited cutaneous lesions with "Leishmania" in these patients. Impaired immune system leads also to a loss of the common relationship between species and clinical presentation.

We present a revision of the literature and some personal cases of such modifications in the clinics of cutaneous leishmaniasis related to HIV infection.

Key words: leishmaniasis, human immunodeficiency virus infection (HIV), leishmania, cutaneous manifestations.

Os primeiros registos iconográficos conhecidos de leishmaniose cutânea pertencem à cerâmica pré-Inca do Peru e do Equador (anos 400-900 d.C.). Neles podem observar-se fâcias com narizes mutilados, característicos da leishmaniose mucocutânea americana. No Velho Mundo (Ásia, África e Europa) os relatos escritos da doença datam do século I d.C.[1,2].

Só cerca de mil anos depois, em 1903, o agente da doença é descrito pela primeira vez e em separado por Leishman e Donovan. É um protozoário identificado no tecido esplênico de dois doentes residentes na Índia atingidos

por uma doença fatal. A doença era a leishmaniose visceral e o seu agente a espécie agora denominada *Leishmania donovani*[3].

Passados cem anos, quando em 1983 Luc Montagnier e Max Gallo descrevem a estrutura molecular do vírus da imunodeficiência humana (VIH), as manifestações clínicas da leishmaniose nas suas formas principais (cutânea, mucocutânea e visceral) permaneciam idênticas. De então para cá, a situação começa a modificar-se: o novo síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), ao destruir o sistema imunitário, manifesta-se pelo desencadear das chamadas

«doenças oportunistas» onde se incluem as infecções, nomeadamente as infecções por protozoários. É assim que a leishmaniose visceral se torna, nos países da península Ibérica (Espanha e Portugal), a 3ª infecção oportunista mais frequente no doente VIH (a seguir à toxoplasmose e à criptosporidiose)[4,5]. Em segundo lugar, assiste-se ao aparecimento de manifestações cutâneas desconhecidas até esta altura, sobretudo lesões cutâneas em doentes com leishmaniose visceral[6]. Por último, as leishmanioses cutâneas nas suas várias formas: localizada, disseminada e pós-kala-azar e as leishmanioses mucocutâneas perdem definitivamente as características que as identificaram durante séculos. Essas alterações fazem sentir-se tanto na forma de apresentação clínica como na espécie que lhes está subjacente.

Em suma, a leishmaniose torna-se uma doença multifacetada como aconteceu com outras doenças infecciosas após o advento da SIDA e a infectiologia começa, também neste caso, a re-escrever-se.

Modos de transmissão

Até à actualidade, a leishmaniose era considerada na bacia Mediterrânea uma zoonose, isto é, uma doença transmitida ao homem a partir dum reservatório animal (cão, lobo, chacal, raposa, etc)[7,8]. A transmissão dava-se classicamente através da picada de um insecto, o chamado insecto vector. Este insecto, também denominado mosca da areia, pertence no Velho Mundo ao género *Phlebotomus*[7-11], no Novo Mundo ao género *Lutzomyia*.

Neste momento, a população de toxicodependentes por via endovenosa (e.v.) constitui o principal grupo de risco de co-infecção *Leishmania*/VIH no sudoeste Europeu, constituindo 72% do total de doentes co-infectados[11,12]. Vários estudos demonstraram que esta é uma população de risco privilegiada[8] e provaram a existência de parasitemia por *Leishmania* em dadores de sangue assintomáticos em zonas endémicas[2]. Além disso, foram detectados parasitas no sangue periférico[13] e na pele[14] de 88% dos doentes imunocomprometidos co-infectados por *Leishmania*/VIH, achados estes corroborados por xenodiagnóstico. O xenodiagnóstico consiste em fazer picar a pele de um indivíduo supostamente infectado por um mosquito saudável que será posteriormente objecto de análise para despiste da eventual transmissão da infecção. Estes factos sustentam a hipótese da transmissão parentérica de homem para homem.

Surge assim na história da leishmaniose Mediterrânea uma nova forma de transmissão da doença: a transmissão antroponótica. Esta pode ser natural, pela picada do insecto ou artificial, por transmissão mecânica através das agulhas e seringas contaminadas[4,7,14]. A partilha de agulhas e seringas contaminadas com leishmanias constitui, actual-

mente, a principal forma de transmissão da doença entre toxicodependentes e.v. no sul da Europa.

No Brasil a situação é diferente: os toxicodependentes e.v. constituem, até à actualidade, apenas 7% do total de doentes co-infectados[15].

Epidemiologia

Foram descritos casos de co-infecção *Leishmania*/VIH em 35 países de vários continentes[11], a maioria deles do sudoeste Europeu. Isto deve-se sobretudo à sobreposição geográfica, cada vez mais frequente, das duas infecções, em parte por disseminação da SIDA às zonas rurais e em parte por urbanização da infecção por *Leishmania*. Pensa-se que a co-infecção resulta de uma deficiência cumulativa da resposta imunitária: a SIDA aumenta o risco de LV em 100 a 1000 vezes e a infecção por *Leishmania*, por sua vez, acelera a replicação do VIH[11,12]. Ambos os agentes infectam e multiplicam-se no interior dos macrófagos e podem potencialmente desregular o sistema imunitário. Sabe-se que o lipofosfoligano (LPG) das moléculas de superfície da *L. donovani* induz a transcrição do VIH nos linfócitos CD4[3]. A *Leishmania* pode assim induzir a activação do VIH latente nas células monocíticas e o VIH por sua vez, pode induzir o crescimento da *Leishmania* dentro dos macrófagos[16].

Os primeiros casos descritos na Europa datam de 1994 e reportam-se a infecções por *Leishmania infantum*. Em 1998, a situação torna-se tão alarmante que a OMS (Organização Mundial de Saúde) decide instalar uma rede de vigilância mundial da co-infecção OMS/ONUSIDA, que abrange 28 instituições, 16 no Sul da Europa[11,12].

Segundo a OMS, 84% destes casos foram referidos num dos quatro países do sudoeste europeu: Espanha, Itália, França e Portugal, em que 25 a 60% dos adultos com LV estão infectados pelo VIH e 1,5 a 9% dos doentes com SIDA têm leishmaniose visceral[17]. Entre 1990 e 2001 foram oficialmente declarados 1911 casos de co-infecção nestes países, 80% deles em zonas urbanas costeiras[11,12].

O aumento exponencial do número de casos de co-infecção *Leishmania*/HIV que se verificou nos últimos 20 anos, principalmente no final da década de 1990 sofreu recentemente modificações[11,18]. A inversão desta tendência deve-se sobretudo à instituição da nova terapêutica HAART (highly active antiretroviral therapy) a partir de 1997, e à diminuição do número de casos de toxicodependência em países como a França e a Itália, bem como aos novos programas de troca de seringas. Pensa-se que o número muito elevado de casos encontrado em Espanha se relaciona com a alta proporção de casos VIH/SIDA entre os toxicodependentes e.v. e à grande sobreposição geográfica entre a

leishmaniose e a SIDA em Espanha comparada com Itália ou França[18].

No Brasil, onde a terapêutica HAART também foi instituída em 1997, a situação tem sido semelhante à da Europa, com estabilização do número de casos de co-infecção a partir do ano 2000[15].

Classificação

Estão descritas mais de 20 espécies de *Leishmania* patogénicas para o homem. A classificação destas espécies baseou-se, até à década de 90 do século XX, em critérios fundamentalmente clínicos e geográficos tendo em conta por um lado, a distinção entre Velho e Novo Mundo e, por outro, as formas clínicas da doença[19]. A única espécie autóctone descrita até à data no sudoeste Europeu foi a *Leishmania infantum*[20] sobretudo o zimodemo MON-1. Associa-se normalmente a formas viscerais e mais raramente a leishmaniose cutânea localizada[21].

Também aqui se verificaram modificações. Este tipo de classificação que tem vindo a ser progressivamente substituída pela classificação filogenética[13,22,23], revela-se cada vez menos estanque e mais artificial. Com efeito, após o advento da SIDA é o estado imunitário do hospedeiro, mais do que as características genéticas do parasita que passa a ditar a forma clínica da doença. O tropismo para os órgãos superficiais ou profundos não só não é absoluto como se torna cada vez menos previsível. Como o demonstram vários casos publicados até à data em doentes imunocomprometidos (que pormenorizaremos adiante), as mais variadas espécies podem ser responsáveis por uma qualquer forma clínica. As próprias fronteiras geográficas são abolidas com a transmissão artificial: isto explica, por exemplo, que em Portugal haja um caso publicado de um doente VIH+, toxicodependente e.v., que nunca saiu do país e que contraiu uma leishmaniose visceral por *L.donovani* MON-18, espécie cuja existência não se conhece nesta região[24].

Além disso, não só as estirpes viscerotrópicas virulentas, mas também as estirpes dermatotrópicas de baixa virulência e os próprios flagelados avirulentos da família *trypanosomatidae* podem ser responsáveis por leishmaniose visceral em doentes imunocomprometidos[8].

Formas clínicas de co-infecção *leishmania*/VIH

As formas clínicas clássicas de leishmaniose são a leishmaniose visceral (LV) ou kala-azar, cutânea (localizada, recidivante, generalizada e dérmica pós-kala-azar) e mucocutânea (LMC).

Cerca de 95 % dos doentes co-infectados com o VIH no sudoeste da Europa, sofrem de leishmaniose visceral[11]. As leishmanioses cutânea localizada e mucocutânea são excepcionais nos países Europeus e no Norte de África (foram descritos apenas 10 casos de leishmaniose mucocutânea por *Leishmania infantum* na bacia mediterrânea em imunodeprimidos)[15]. Em 2003, foram publicados quatro casos de leishmaniose mucocutânea na Tunísia em imunocompetentes. Diferencia-se das formas americanas pela sua benignidade e boa resposta à terapêutica[25]. Pelo contrário, no Brasil, 63% dos doentes VIH+ contraem leishmanioses cutâneas e mucocutâneas, o que pensamos estar relacionado com as características clínicas e epidemiológicas próprias desta área geográfica[15].

Vamos enumerar algumas formas de apresentação clínica particulares descritas na literatura em doentes co-infectados com *Leishmania*/VIH.

Leishmaniose cutânea

Leishmaniose cutânea localizada e mucocutânea

Foram publicados quatro casos inéditos de doentes sul americanos com leishmaniose mucosa e simultaneamente lesões cutâneas múltiplas, algumas delas ulceradas[26] e um caso de leishmaniose mucocutânea recidivante por *L.guyanensis*[27]. Esta é uma espécie que até à data apenas se sabia estar associada a leishmaniose cutânea localizada (LCL). Por outro lado, não estava descrito que a LMC se associasse a lesões cutâneas múltiplas em indivíduos imunocompetentes.

Leishmaniose cutânea disseminada

A leishmaniose cutânea disseminada ou difusa (LCD) é considerada a variante anérgica da LCL. Caracteriza-se pela presença de nódulos cutâneos múltiplos sem envolvimento visceral. É habitualmente resistente à terapêutica evoluindo para a cronicidade. É endémica na África Oriental (Etiópia, Quênia, Sudão), onde é causada por *L.aethiopica* e na América do Sul (Venezuela e Brasil) por *L.amazonensis* e *L.pifanoi*[28].

Foram descritos casos de LCD em doentes com SIDA fora das áreas endémicas habituais e causadas não pelas

espécies anteriormente referidas mas por *L.braziliensis*[29], *L.infantum*[30,31] e *L.major*[13]. Em alguns destes casos a LCD foi a doença reveladora da SIDA levando ao diagnóstico da infecção VIH. Num deles as placas tinham aspecto pseudo-lepromatoso[31].

Leishmaniose dérmica pós-kala-azar

Os casos de leishmaniose dérmica pós-kala-azar e as manifestações cutâneas no decurso da LV serão abordados mais adiante.

Leishmaniose visceral

Definição

Ao contrário do que acontece nas formas clínicas anteriores em que apenas existe parasitação local dos macrófagos da derme e/ou da naso-oro-faringe, a leishmaniose visceral (LV) é uma doença sistémica em que há disseminação das leishmanias por todo o sistema mononuclear monocítico: medula óssea, gânglios linfáticos, fígado, baço e nalguns casos, em estádios tardios, na derme.

Epidemiologia

Após o advento da SIDA, a epidemiologia da leishmaniose visceral na bacia mediterrânea modificou-se. Deixa de atingir preferencialmente a infância[32] e passa a afectar sobretudo os doentes infectados pelo VIH. Muitos autores contestam o facto de a leishmaniose visceral não fazer parte do grupo de doenças definidoras de SIDA.

Clínica

O perfil típico do doente co-infectado com leishmaniose visceral/VIH[2,4,6,8,20-22] é o de um homem adulto, com 20-39 anos, toxicodependente e.v., VIH-1 +, com linfócitos $CD4 < 200/mm^3$. Estes doentes contraem habitualmente infecções primárias por maior susceptibilidade à infecção por *Leishmania* ou sofrem reactivações duma infecção latente por doença anterior ou por infecção subclínica de LV, que atinge 30% dos doentes VIH+[2,4,5,8,11-13].

A tríade clínico-laboratorial característica da doença consiste em: febre, hepatosplenomegália e pancitopenia, eventualmente associadas a linfadenopatias, perda de peso, fadiga, sudoração e quase sempre hipergamaglobulinémia (aumento da IgG e hipoalbuminémia). A febre é muitas vezes intermitente e irregular, com 2 ou 3 picos diários durante semanas seguida de um período de apirexia, mas pode ser contínua, ondulante ou remitente[13,28].

A doença tem em regra um curso mais prolongado e reveste-se de maior gravidade do que nos imunocompetentes

baixando a esperança de vida destes doentes para 13-19 meses[33].

O diagnóstico diferencial é difícil tanto com os efeitos secundários da polimedicação a que estes doentes estão sujeitos como com outras doenças oportunistas já que a febre, a hepatosplenomegália e as poliadenopatias são sintomas frequentes numa grande variedade de doenças associadas à SIDA.

Além disso, verificam-se altas taxas de recorrência, 90% delas nos primeiros 12 meses a seguir ao primeiro episódio. A recorrência pode dar-se por re-infecção a partir de uma estirpe diferente ou por reactivação do mesmo parasita que permanece quiescente em vários órgãos por má resposta ao tratamento. Isto dever-se-á à selecção de estirpes resistentes por resposta imunitária inadequada. Note-se que a taxa de recorrências tem vindo a diminuir após a instituição da terapêutica HAART[34].

Leishmaniose visceral atípica

Ao contrário do que se poderia pensar, as formas clínicas atípicas de leishmaniose visceral atingem menos de 10% dos doentes co-infectados com o VIH[11,12]. Estes casos surgem normalmente em doentes com grau elevado de imunodepressão, quando o número de CD4 desce abaixo de $50/mm^3$. Traduzem-se pela presença de leishmanias em localizações múltiplas e não habituais como o tracto digestivo e respiratório (pulmão, pleura, laringe), amígdalas, sangue periférico, SNC e pele. Os doentes referem queixas relacionadas com o órgão atingido, por vezes inespecíficas: tosse, diarreia, dor abdominal, etc[4,5,11,33]. Em Portugal a leishmaniose visceral é a segunda causa de síndrome febril indeterminado no doente VIH, a seguir à tuberculose[8].

Leishmaniose viscerotrópica

Uma forma particular de leishmaniose visceral atípica é a denominada «leishmaniose viscerotrópica», descrita em 8 soldados americanos regressados da Guerra do Golfo em 1991. Algum tempo após o regresso, iniciaram queixas de febre, mal estar, fadiga crónica, diarreia intermitente, dor abdominal e tosse. O diagnóstico de leishmaniose foi feito por biópsia aspirativa da medula óssea em 7 doentes e por biópsia ganglionar noutra. Foi identificada *L. tropica* por análise isoenzimática em 6 deles. O estudo do seu estado imunitário mostrou que apenas um doente estava infectado pelo VIH, outro tinha um carcinoma de células renais e os restantes eram imunocompetentes. Estes casos levantaram alguma polémica pois a *L. tropica* é uma espécie endémica no Médio Oriente onde apenas foi responsável, até à data, por formas cutâneas localizadas. Continua a especular-se sobre o verdadeiro significado destes casos. Alguns auto-

res põem a hipótese de resultar de uma exposição maciça de 500 000 adultos não imunizados a *Leishmania tropica* tornando aparente uma forma clínica desconhecida até então numa área geográfica onde as crianças adquirem precocemente imunidade através da picada do mosquito. Essa picada (vacina por «leishmanização») funcionaria como protecção contra formas mais invasivas[35].

Manifestações cutâneas no decurso da leishmaniose visceral

Foi neste capítulo que se verificaram mais modificações relativamente ao que era classicamente conhecido.

As manifestações cutâneas no decurso da leishmaniose visceral clássica são escassas. Com o aparecimento da co-infecção VIH/SIDA a situação altera-se e são referidos cada vez com mais frequência casos de doentes co-infectados que têm lesões cutâneas concomitantes[6].

Algumas dessas manifestações foram importadas da LV clássica por *L.donovani*; outras surgiram «de novo» com a infecção VIH e estão longe de estar completamente explicadas.

Manifestações clássicas Apesar de nunca ter sido documentada, uma das lesões classicamente descritas é o chamado «leishmanioma» ou «cancro de inoculação». Teoricamente corresponde a uma leishmaniose cutânea no local da picada que funcionaria como porta de entrada para as leishmanias. Curiosamente, não está descrito até agora nenhum caso de leishmaniose cutânea que tenha visceralizado[9].

Outras manifestações cutâneas de LV clássica são o escurecimento da pele, daí a designação de «kala-azar» que significa febre negra. Manifesta-se pelo aparecimento de manchas hiperpigmentadas na região fronto-temporal, peri-oral e abdómen durante a fase aguda da doença, resultantes do aumento da actividade melanoblástica[36]. Outras manifestações são a xerose cutânea, fragilidade capilar, alopecia e ulcerações da mucosa oral, o denominado «*cancrum oris*» [1,13,28,36,37]. Referimos o caso de um doente VIH+ sofrendo de LV que tinha simultaneamente manchas hiperpigmentadas nos dedos e palmas das mãos[36]. A biópsia cutânea mostrou a presença de leishmanias na pele.

«Novas» manifestações cutâneas Entre as novas manifestações cutâneas que surgem no decurso da LV, contam-se a presença de leishmanias na 1) pele normal, na 2) pele patológica e em 3) lesões cutâneas inespecíficas. A explicação mais plausível para este facto parece ser a disseminação acidental dos parasitas durante a LV por alterações graves da imunidade resultantes da

infecção VIH. A disseminação cutânea na LV foi referida em imunocompetentes mas é muito mais comum em doentes infectados pelo VIH[6,21].

Parasitação da pele normal A parasitação da pele normal é denominada por alguns autores como «leishmaniose silenciosa»[38]. Esta situação foi explicada através de um conceito utilizado por Gougerot em relação à lepra, que nos parece bastante interessante: o conceito de «dermatoses invisíveis». As «dermatoses invisíveis» são dermatoses em que existem alterações histológicas cutâneas na ausência de manifestações clínicas[39].

Eliminação transepidérmica Outro exemplo de histologia cutânea atípica em doentes co-infectados é a eliminação transepitelial de amastigotes de *Leishmania* através dos ductos das glândulas écrinas[38,40]. Pensa-se que tem um papel importante na transmissão da leishmaniose visceral Mediterrânica. Esta eliminação transepitelial foi também descrita para outras doenças infecciosas como a lepra, tuberculose, cromoblastomicose, blastomicose, coccidioidomicose, criptococose, botriomicose, histoplasmose. Pode observar-se na pele aparentemente sã[38] ou nas lesões cutâneas[40].

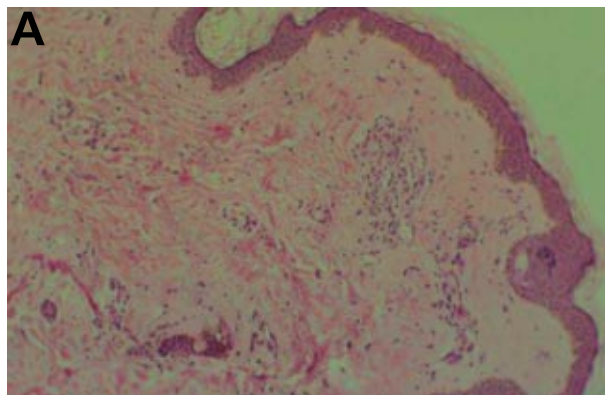
Presença de leishmanias na pele patológica A presença de leishmanias na pele patológica dos doentes co-infectados está largamente documentada. Foram descritos inúmeros casos de parasitação por leishmanias de lesões de Sarcoma de Kaposi[6]. Outras doenças onde foram encontradas leishmanias são: a angiomatose bacilar, criptococose cutânea, herpes simplex e zoster[41,42], psoríase, síndrome de Reiter, histiocitoma e aftose oral. Os casos de sarcoma de Kaposi parasitados podem relacionar-se com a hipervascularização e a presença de células inflamatórias nestas lesões, nomeadamente macrófagos, células onde as leishmanias se localizam de forma preferencial[6,41,42].

Observámos na nossa consulta um doente português, VIH+, toxicodependente e.v., com antecedentes de LV em que se encontraram leishmanias na biópsia cutânea numa erupção maculo-papular generalizada interpretada como sífilis secundária. A pesquisa de *Leishmania* por PCR foi positiva na pele sã após o desaparecimento das lesões. Tinha VDRL 1/1. O doente foi medicado com penicilina benzatínica I.M 2 400 000 U (3 doses). A erupção regrediu em poucas semanas. Este caso parece-nos paradigmático quer da presença de leishmanias na pele sã quer da parasitação secundária de lesões cutâneas de outra etiologia.

Lesões «inespecíficas» ou «atípicas»: leishmaniose «viscero-cutânea» A coexistência de lesões cutâneas no decurso da LV não faz parte das classificações clássicas conhecidas, mas foram publicados vários casos em indivíduos com SIDA e é uma situação considerada comum entre os médicos que tratam estes doentes. É designada por alguns investigadores como «leishmaniose viscero-cutânea» por comparação com a leishmaniose canina que cursa, na grande maioria dos casos, com atingimento simultâneo dos órgãos profundos e da pele[8]. Podem constituir o primeiro sinal de LV[36,43], aparecer simultaneamente (5-18%)[4,44-46] ou depois (15%) da mesma. Estes casos referem-se, em regra, a doentes europeus que contraíram LV por *L.infantum*.

Clinicamente, estas lesões que designaremos como «inespecíficas» ou «atípicas» são, na maioria das vezes, múltiplas, generalizadas, constituídas por máculas, pápulas[40], placas, nódulos ou úlceras[6] ou várias destas formas em simultâneo[45]. As mais frequentes são as erupções maculo-papulares. Foram também referidos casos esporádicos de lesões com aspecto variceliforme, psoriasiforme, síndrome de Reiter-like[37], lupus-like[45], dermatomiosite-like[46], histiocitoma eruptivo-like[47], sarcoma de Kaposi-like[48] ou eritodérmicas.

Mostramos as imagens de uma doente portuguesa (Figura 1), toxicodependente e.v, VIH-1+, com hepatite C crónica, internada no nosso hospital por tuberculose pulmonar activa. Inicia pouco tempo após o início da terapêutica HAART, sintomas de LV comprovada por biópsia aspirativa da medula óssea. Em simultâneo, houve aparecimento de uma erupção vesicular do tronco e membros que evoluía para crostas e que apelidámos de variceliforme. A biópsia cutânea mostrava amastigotes de *Leishmania*[49] (Figura 1). A doente viria a falecer pouco tempo depois.



Leishmaniose dérmica pós-kala-azar A leishmaniose dérmica pós-kala-azar (LDPK) é uma forma particular de LV segundo alguns autores, de LC segundo outros. Resulta da disseminação dos parasitas à pele em doentes a recuperar de LV por *L.donovani*. É endêmica na África Oriental (Sudão), onde atinge 50% dos doentes e na Índia, onde atinge 5-10% dos doentes com LV. O único factor de risco conhecido até agora é o tratamento inadequado. Estas lesões constituem um importante reservatório da *Leishmania*. Na Etiópia, país de elevada endemicidade verificou-se ser mais comum em doentes VIH+[50].

Inicia-se 0 a 180 dias após a cura clínica da LV na forma africana, 6 meses a 2 anos depois na forma indiana.. A forma africana manifesta-se clinicamente pelo aparecimento de máculas e pápulas à volta da boca que disseminam ao resto da face, tronco e membros e que cicatrizam espontaneamente em meses. Na Índia, as lesões iniciam-se por máculas hipopigmentadas generalizadas, confluentes que evoluem para máculas eritematosas e nódulos.

A par destas formas endémicas, foram descritos casos raros de LDPK em doentes imunodeprimidos por infecção VIH, transplante renal[51] e linfoma de Hodgkin. Foram causados não por *L.donovani* mas por *L.infantum*[4,52], *L.braziliensis* e *L.amazonensis*[50].

Foi publicado um caso de um doente VIH+, com antecedentes de LV por *L.infantum*, cuja tatuagem do antebraço se tornou mais espessa algum tempo após a cura da LV e cuja biópsia mostrou a presença de amastigotes de *Leishmania*. Este caso foi interpretado pelos autores como LDPK[36].

Enviámos recentemente para publicação um caso de uma doente portuguesa (Figura 2), ex-toxicodependente, VIH1+, medicada com terapêutica HAART há vários anos, com linfócitos CD4 persistentemente inferiores a 200/mm³. Teve vários episódios de LV recidivantes. Após o tratamento do 2º episódio, inicia erupção papular eritematosa na face

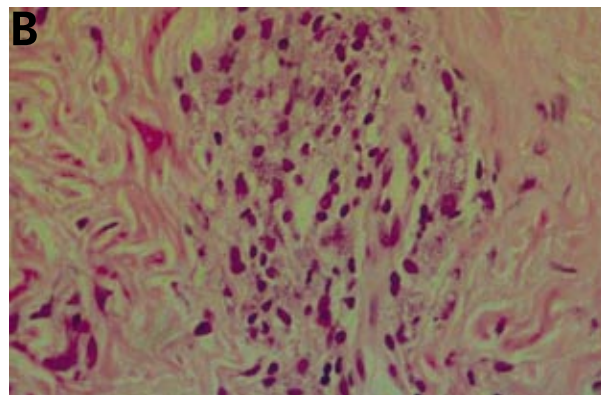


Figura 1. A. Amastigotes de *Leishmania* na biópsia cutânea **B.** HEx40 pormenor.

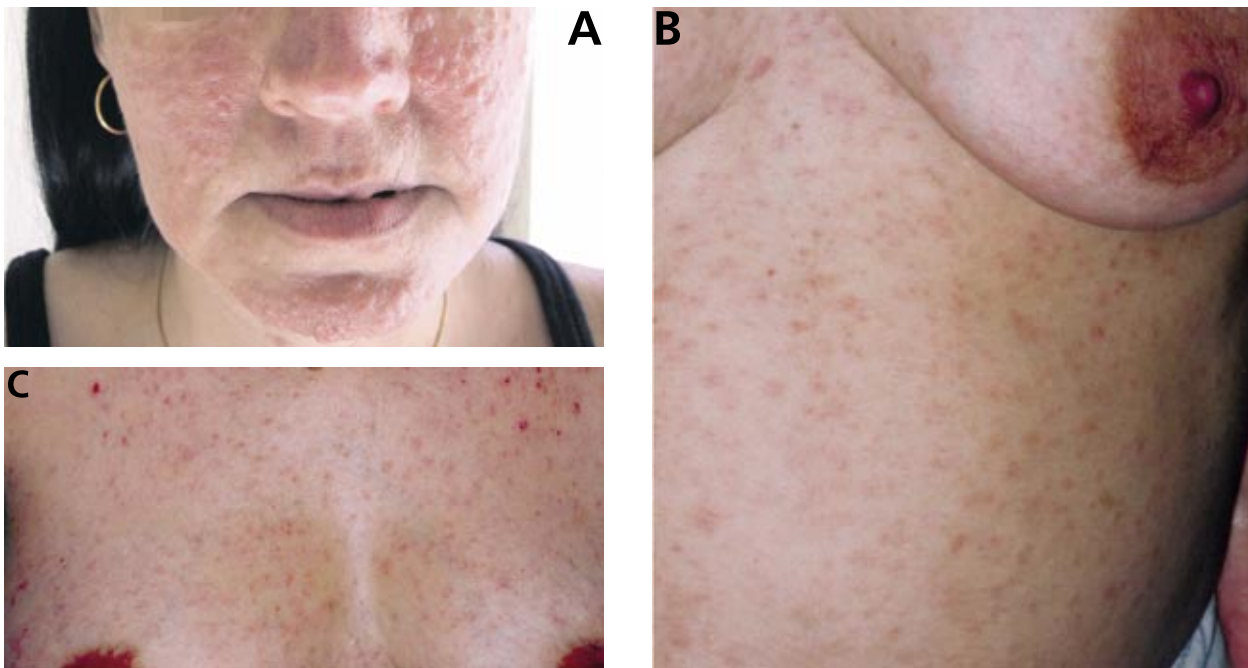


Figura 2. A. Pápulas eritematosas na face. B. Abdomen. C. E área do decote.

(Figura 2) que disseminou ao tronco e membros superiores e cuja biópsia mostrou amastigotes de *Leishmania* na derme. A espécie foi identificada por análise isoenzimática como *L. infantum* MON-1. Durante a erupção cutânea não se encontraram leishmanias na medula óssea mas a PCR para *Leishmania* foi positiva na pele sã. As lesões foram resistentes às várias terapêuticas convencionais e apenas cederam à dapsona 100mg 2x dia. Foi interpretada como leishmaniose dérmica pós-kala-azar (LDPK) a *L. infantum*[53].

Gostaríamos de referir que 8% dos doentes com LDPK não têm história prévia de LV (já que esta é frequentemente subclínica)[50]. Além disso, as lesões cutâneas podem surgir em simultâneo («leishmaniose cutânea para-kala-azar») ou ainda durante o tratamento da própria leishmaniose visceral[54]. Em doentes VIH+ foram descritos casos com início após a instituição da terapêutica HAART num contexto de provável reconstrução imunológica[50].

Diagnóstico laboratorial

O exame parasitológico é o método mais específico no diagnóstico laboratorial da leishmaniose. Consiste na pesquisa de parasitas nos tecidos ou órgãos supostamente infectados através de 1) exame directo, 2) cultura ou 3) PCR. (Quadro I). Tem maior taxa de positividade nos indivíduos infectados

pelo VIH já que a imunodepressão predispõe a uma invasão parasitária maciça[3].

Diagnóstico parasitológico

O órgão de eleição para o diagnóstico parasitológico da LV tem sido a medula óssea. Recentemente, conseguiram-se excelentes resultados com a técnica de concentração de leucócitos no sangue periférico, que é um método simples, rápido e pouco custoso para o doente, nada comparável ao carácter invasivo da biópsia aspirativa da medula óssea[55]. O interesse da análise do sangue periférico surgiu da constatação de que nos indivíduos co-infectados por *Leishmania*/VIH, ao contrário do que acontece nos imunocompetentes, é frequente encontrarem-se parasitas a este nível[8]:

- 1)exame directo-50% dos doentes
- 2)cultura-70%
- 3)PCR-78,9%

Pode fazer-se pesquisa de *Leishmania* noutros órgãos atingidos como o baço, fígado e gânglio linfático e, sempre que exista suspeita diagnóstica, no líquido pleural, lavado bronco-alveolar, biópsia intestinal, pele, etc. As biópsias hepática e esplénica são utilizadas como último recurso devido ao risco acrescido de complicações potencialmente graves como a hemorragia.

Quadro 1. Diagnóstico parasitológico da leishmaniose cutânea

Exame directo (Giemsa)	Esfregaços	Raspagem dérmica Aspirado
	Impressão	
	Histologia	
Cultura	<i>In vitro</i> - meio de Novy-MacNeal	
	<i>In vivo</i> - inoculação no hamster-em desuso	
PCR		

Exame directo

O exame directo consiste na observação do material colhido ao microscópio óptico. Para tal, são utilizados esfregaços obtidos a partir 1) do sangue periférico, 2) da biópsia aspirativa da medula óssea ou de outros órgãos ou 3) da raspagem dérmica ou da impressão no caso da leishmaniose cutânea. A coloração de eleição para a *Leishmania* é a coloração por Giemsa. Observam-se amastigotes ou formas aflageladas de *Leishmania*.

Técnicas de colheita de material para exame directo da pele

Vamos particularizar mais as técnicas de colheita de material a partir da pele:

Material para esfregaço

A raspagem dérmica consiste na escarificação da derme com lâmina de bisturi e posterior esfregaço em lâmina de vidro[57].

O aspirado é conseguido após injeção de 0,1-0,2 ml de soro fisiológico a 0,9% no bordo da lesão. Esta é posteriormente aspirada em 3 locais distintos.

A impressão (print), consiste no decalque do material biopsado por punção numa lâmina de vidro que é posteriormente corada [57].

Biópsia cutânea

A biópsia cutânea deve fazer-se no bordo de lesões activas, não infectadas, após prévia limpeza da pele com álcool a 70%, porque as soluções iodadas inibem o crescimento dos microorganismos em cultura. O mesmo acontece com a anestesia local. Recomenda-se a lidocaína a 1% com epinefrina 1:100 000. Nas lesões clássicas adquiridas no Novo Mundo, dada a baixa taxa de parasitação, são aconselháveis várias amostras, após escarificação da lesão com bisturi.

Nos doentes VIH+ este problema não costuma colocar-se dadas as altas taxas de parasitação existentes.

Exame histológico da pele

A histopatologia da leishmaniose cutânea varia consoante nos encontramos perante lesões agudas ou crónicas. Nas fases agudas observa-se um infiltrado inflamatório dérmico constituído por linfócitos, macrófagos, células epitelióides e, ocasionalmente células gigantes, plasmócitos ou eosinófilos. À medida que as lesões evoluem para a cronicidade assiste-se a uma redução do número de macrófagos parasitados e ao aparecimento de granulomas tuberculóides com predomínio de células epitelióides, histiocitos e ocasionais células gigantes. A necrose central é rara.

À observação histológica, as leishmanias são corpos arredondados, basofílicos, não capsulados, o que permite distingui-los do *Histoplasma capsulatum*. Embora seja possível identificá-los no interior dos macrófagos (tipicamente à periferia) com a coloração hematoxilina-eosina (corpos de *Leishman-Donovan*), a coloração por Giemsa permite uma melhor observação dos pormenores, sobretudo nos esfregaços[56].

Cultura

A cultura processa-se em meio de Nicolle-Novy-MacNeal a partir do material da biópsia ou do aspirado. A duração média do crescimento do protozoário é de 3 semanas mas pode variar entre 2 dias e 6 semanas. Observam-se promastigotes ou formas flageladas de *Leishmania*.

É fundamental a ausência de contaminação fúngica e bacteriana. É comum efectuarem-se simultaneamente culturas para fungos e micobactérias para diagnóstico diferencial.

A inoculação no hamster caiu em desuso e praticamente não é utilizada como método de diagnóstico.

PCR

A técnica de PCR tem maior sensibilidade que os métodos parasitológicos convencionais sobretudo em tecidos pouco parasitados. Pesquisa o DNA do cinetoplasto ou do núcleo dos parasitas.

A sua utilização na pesquisa de leishmanias no sangue periférico dos doentes co-infectados por *Leishmania*/VIH tem vindo a ser progressivamente advogada[58,59]. Afigura-se de grande utilidade tanto no rastreio de LV no doente VIH+ como na monitorização da resposta ao tratamento destes mesmos doentes.

Como foi referido anteriormente, a técnica de PCR permite detectar amastigotes de *Leishmania* no sangue periférico de 78,9% dos doentes co-infectados com LV/VIH. Também

Quadro 2. Terapêutica

Fármaco	Síndrome	Duração	Dose
Parentérico			
Antimoniais	LC	LC-20 dias	20mgSb/Kg/dia
Pentavalentes (e.v ou IM)	LMC LV	LMC e LV-28 dias	
Anfotericina B e.v	LV, LMC, LV	30-40 dias	0,5-1mg/kg/dia ou dias alternados (dose total 15-20mg/kg)
AmBliposómica e.v HIV-	LV, LMC, LV	Dias 1-5, 14, 21	3mg/Kg/d (total 21mg/k)
AmBliposómica e.v HIV+		Dias 1-5, 10, 17, 24, 31, 38	4mg/Kg/dia (Total 40mg/k)
Pentamidina I.M ou e.v	LV, LMC, LV	3 x semana 15 a 30 injeções	4mg/Kg/dose
Paromicina I.M ou e.v	LV, LC	10 dias	15mg/Kg/dia
Oral			
Ketoconazol	LC	4 semanas	200-400mg/dia
Itraconazol	LC	4-8 semanas 28 dias	200mg/dia 200mg/2Xdia
Fluconazol	LC	30 dias	6mg/kg/dia
Alopurinol	LC	30 dias	300mg/dia
Dapsona	LC	6 semanas	100mg/2Xdia
Cloroquina	LC		
Rifampicina	LC		
Terbinafina	LC	4 semanas	250-500mg/dia
Miltefosina	LV	28 dias	100mg/dia

LC: *Leishmaniose cutânea*, **LMC:** *Leishmaniose muco-cutânea*, **LV:** *Leishmaniose visceral*, **e.v:** *endovenoso*, **I.M:** *intramuscular*.

se concluiu que a persistência de leishmanias no sangue periférico dos doentes após o tratamento e a aparente cura clínica da doença, se associa a altas taxas de recidiva da mesma. Estes factores, associados ao facto de estarmos perante uma técnica simples e pouco invasiva, fazem dela um importante instrumento na monitorização da resposta ao tratamento e uma promessa para o futuro. Lembramos que em termos de colheita requer apenas uma gota de sangue em papel de filtro[60].

Identificação da espécie

Há várias técnicas para a identificação das espécies de *Leishmania*:

- 1-análise isoenzimática (a mais utilizada)[20,22,61-63]
- 2-anticorpos monoclonais
- 3-Métodos moleculares
 - 3.1-PCR
 - 3.2-Hibridação do DNA

A análise isoenzimática baseia-se na electroforese das isoenzimas que participam no metabolismo glucídico do parasita. Obtém-se a partir da cultura. O conjunto de enzimas com o mesmo perfil electroforético denomina-se zimodemo, o gráfico resultante é o «zimograma». Esta nomenclatura

é muito utilizada para a classificação intra-específica. É o método utilizado no centro internacional de referência de Montpellier onde o zimodemo mais frequente de *L.infantum* em doentes VIH+, entre 1986 e 2000, foi o MON-1 (244 casos de MON-1 num total de 333)[20].

Diagnóstico seroimunológico - imunidade humoral

Consiste na pesquisa de anticorpos anti-*Leishmania* IgM no sangue periférico (soro ou plasma). Tem uma utilização limitada nos doentes VIH+ porque a taxa de falsos negativos atinge os 50%. Os casos encontrados de serologia positiva parece corresponderem a situações em que a leishmaniose resultou de reactivação de doença anterior e não de primo-infecção[5].

As técnicas mais utilizadas na pesquisa de anticorpos são: imunofluorescência indirecta (IFI), contraímuno-electroforese (CIE), ELISA e Western-blot. A técnica de Western-blot tem uma sensibilidade superior à das restantes técnicas serológicas(70,6%), uma especificidade de 73,2% e uma precisão de 72,7%. Nos imunocompetentes a especificidade e a sensibilidade são de 100%[64].

Imunidade celular

É a única capaz de conferir protecção na infecção por *Leishmania* uma vez que o parasita é intracelular obrigatório.

A resposta imunológica na leishmaniose foi comparada à da lepra, doença cujo espectro varia entre os pólos tuberculóide e lepromatoso. A grande maioria dos imunocompetentes infectados são assintomáticos e apenas evoluem para a fase sintomática após um tempo de latência variável correspondendo a períodos de imunodepressão celular[65]. A forma clínica depende em larga medida, do estado imunitário do hospedeiro e varia, como já vimos, desde formas localizadas até formas difusas ou mesmo sistémicas com envolvimento de órgãos normalmente poupados nos imunocompetentes. Daqui se compreende que os testes de imunidade celular tenham interesse quase nulo nos doentes VIH+. Abordá-los-emos aqui apenas por questões metodológicas.

Teste de Montenegro

O teste de Montenegro é uma reacção dérmica de hipersensibilidade retardada que consiste na injeção intradérmica (no antebraço) de 0,1 a 0,2ml de antígenos preparados a partir de promastigotes mortos de *Leishmania*. A leitura faz-se às 48 a 72h e é positiva quando a induração é >5mm.

É um teste muito utilizado para estudos epidemiológicos de leishmaniose cutânea.

Não tem interesse na infecção VIH pois estes doentes são quase sempre anérgicos.

Teste de proliferação linfocitária «in vitro»

Consiste na estimulação dos linfócitos em cultura com antígenos específicos (não se usa para diagnóstico).

Terapêutica

A terapêutica sistémica (Quadro II) é a mais activa e a mais frequentemente usada em todas as formas clínicas de leishmaniose. É a única terapêutica eficaz na LV[1-3,5,13,66]. Os antimoniais pentavalentes foram utilizados pela 1ª vez em 1937. Apesar de o número de casos de resistência atingir os 40% na Índia, continuam a ser a terapêutica de 1ª linha na maioria dos países sob a forma de estibogluconato de sódio (Pentostan[®]) ou glucantime (Glucantime[®]). Nos indivíduos infectados pelo VIH é cada vez mais utilizada a anfotericina B liposómica a par dos antimoniais pentavalentes como terapêutica de 1ª escolha. Para além de ter uma eficácia terapêutica semelhante ou mesmo superior à daqueles, o aparecimento da anfotericina B sob a forma capsulada permitiu a sua administração sem os efeitos secundários inerentes às formulações clássicas trazendo-a para a ribalta da terapêutica sistémica[67].

A miltefosina é um fármaco produzido em laboratórios alemães em 1999 como citostático. Verificou-se posteriormente não ter qualquer actividade anti-tumoral mas, em compensação, tem importante actividade leishmanicida. O aparecimento da miltefosina foi recebido com grande entusiasmo no meio médico já que é o primeiro fármaco administrado por via oral eficaz na terapêutica da leishmaniose visceral (100% de cura ao fim de 28 dias). Além disso, tem muito poucos efeitos secundários. Actualmente, apenas está disponível na Índia onde a incidência de LV é muito elevada e a percentagem de resistências à terapêutica de 1ª linha é importante[68-70]. Está também disponível na América do Sul em regime de ensaio clínico para tratamento da LMC[71].

Podem utilizar-se terapêuticas combinadas associando o estibogluconato à rifampicina, ketoconazol ou Interferão.

Profilaxia secundária no VIH

Não existe consenso acerca da profilaxia secundária no doente VIH. Alguns autores preconizam regimes de manutenção mensal ou quinzenal com compostos antimoniais, pentamidina, anfotericina B liposómica, alopurinol ou itraconazol[72]. Estes programas são discutíveis já que protegem apenas de forma parcial contra as recidivas. Além disso, os efeitos secundários destas medicações continuadas são frequentemente mais graves que as próprias recorrências e/ou a terapêutica das mesmas[73].

Prevenção

A prevenção da sobreinfecção por *Leishmania* no doente VIH passa sobretudo pela instituição da terapêutica HAART. O efeito da terapêutica HAART faz-se sentir não pela acção directa destes fármacos sobre o parasita mas pelo seu efeito benéfico sobre o estado imunitário do hospedeiro. Esta melhoria permite, por exemplo, parar a profilaxia secundária da leishmaniose com relativa segurança, sempre que os linfócitos CD4 subam acima de 200/mm³[34,74]. Outras medidas profilácticas são as de carácter sanitário como o controlo do vector e dos reservatórios e a troca de seringas.

Vacinas

Têm sido levados a cabo vários ensaios na produção de vacinas anti-*Leishmania*:

1) A «leishmanização» é utilizada empiricamente desde tempos remotos pelas populações residentes em zonas endémicas. Consiste na escarificação de áreas cobertas com promastigotes virulentos para evitar o aparecimento de lesões desfigurantes em áreas expostas[1]. A infecção VIH

transformou a investigação de vacinas vivas numa actividade pouco atractiva.

2) A associação do BCG a promastigotes mortos de *Leishmania*[75]

3) vacinas produzidas por tecnologia molecular a partir do DNA, provavelmente o futuro da profilaxia nas doenças infecciosas em doentes imunodeprimidos[76,77].

Conclusão

Esta foi a curta história de uma doença com um passado mais ou menos monótono, que nas últimas décadas se desmonta em formas de apresentação por vezes surpreendentes.

A discussão em torno do significado da parasitação da pele e das lesões cutâneas em doentes VIH+ co-infectados com leishmaniose visceral mantém-se em aberto. Tratar-se-á apenas de uma parasitação acidental do órgão pele, com ou sem manifestações clínicas, em indivíduos gravemente imunodeprimidos? Será que em indivíduos altamente parasitados a chamada de macrófagos e o aumento da vascularização que se verificam em determinadas patologias contribui para a deslocação das leishmanias para esses locais? Ou estaremos simplesmente perante formas atípicas

de leishmaniose dérmica pós-kala-azar? E o que é a leishmaniose dérmica pós-kala-azar senão uma disseminação dos parasitas à pele como resultado de uma suposta falha terapêutica? Nesse caso o que levaria esta forma clínica a estar tão circunscrita a determinadas regiões do globo até ao advento da SIDA?

O caso clínico publicado em 2004 por Calza e col[54], refere-se a um doente com leishmaniose visceral recidivante, que desencadeou uma erupção maculo-papular do tronco durante a medicação profiláctica com amfotericina B. A histologia da pele foi compatível com leishmaniose cutânea e a erupção foi interpretada pelos seus autores como «leishmaniose cutânea difusa após LV em doente com SIDA». Curiosamente, o caso que enviámos recentemente para publicação[53] é muito semelhante a este mas foi classificado como leishmaniose dérmica pós-kala-azar. Estas duas leituras parecem-nos paradigmáticas da ausência de consensos nestas questões e de como ainda existe um longo caminho a percorrer antes de chegarmos ao destino. Entre uma interpretação e a outra vai a longa distância dos enigmas por decifrar. Que a SIDA mudou o curso da história da infecciologia não há dúvida. Os meandros dessa mudança são para já, e em relação à leishmaniose, um pouco menos claros.

O presente trabalho foi objecto de palestra no «CILAD, I Simpósio Internacional de Dermatologia Infecciosa», que decorreu em Valencia, Espanha, nos dias 1-4 de Dezembro de 2004.

Aqui ficam os meus agradecimentos:

Ao Dr. Jorge Cardoso, Director do Serviço de Dermatologia do Hospital de Curry Cabral e coodenador do «Forum de parasitoses e infecções cutâneas associadas à SIDA», pela amabilidade que teve em me convidar para participar neste Simpósio memorável.

À Professora Doutora Lenea Campino, ilustre investigadora na área das Leishmanioses no Instituto de Higiene e Medicina Tropical de Lisboa, com quem tive o prazer de trocar impressões sobre um tema muito grato para mim. A sua disponibilidade e simpatia foram sempre inexcedíveis.

À Dra. Raquel Vieira e ao Dr. Assis Pacheco, dermatologistas eminentes e meus amigos, e ao Serviço de Medicina e Infecciologia do Hospital de Curry Cabral, com quem percorri os caminhos do diagnóstico de alguns doentes aqui referidos.

À Dra. Ana Afonso, distinta anatomo-patologista do Hospital de Curry Cabral, que gentilmente me cedeu as fotografias histológicas dos casos clínicos que ambas estudámos.

Aos que me escutaram com paciência no Simpósio de Valencia e me deram a alegria do seu convívio.

Bibliografia

1. Grevelink SA, Lerner E. *Leishmaniasis*. J Am Acad Dermatol 1996;34:257-72.
2. Choi C, Lerner E. *Leishmaniasis*. J Inv Dermatol Symp Proc 2001;6:175-82.
3. Heewaldt BL. *Leishmaniasis*. Lancet 1999;354:1191-99.
4. Rosenthal E, Marty P, Guidice P, et al. HIV/AIDS Brief reports. HIV and *Leishmania* coinfection: a review of 91 cases with focus on atypical locations of *Leishmania*. Clin Inf Dis 2000;31:1093-5.
5. Alvar J, Cañavate C, Gutiérrez-solar B, Jiménez M, et al. *Leishmania* and human immunodeficiency virus coinfection: the first 10 years. Clin Microb Rev 1997;10:298-319.
6. Puig L, Pradinaud R. HIV/*Leishmania* coinfections: dermatological manifestations. Ann Trop Med Parasitol 2002;97:S107-S14.
7. Marty P, Ozon C, Rahal A, et al. Leishmaniose dans les Alpes-Maritimes. Caractéristiques épidémiologiques actuelles. Méd et Arm, 1994;22:29-31.
8. Campino L. Leishmanioses em Portugal. Características emergentes da epidemiologia e do diagnóstico. Tese. 1998;Lisboa,pp.3-158.
9. Vabres P, Marty P, et al. Leishmaniose cutanée autochtone due à *Leishmania infantum* confirmés par immunoempreinte. Ann Dermatol Venereol 2001;128:1047-50.

10. Campino L, Abranches. Leishmaniose cutânea. Uma doença rara em Portugal? *Acta Méd Portugu* 2002;15:387-90.
11. Desjeux P, Alvar J. *Leishmania*/HIV co-infections: epidemiology in Europe. *Ann Trop Med Parasitol* 2003;97:Suppl1:S3-S15.
12. World Health Organization. *Leishmania*/HIV co-infection. South-western Europe 1990-1998. Document WHO/LEISH/2000.42, Geneve, WHO, 2000.
13. Dedet JP et Pratlong F. *Leishmaniasis*. Manson's tropical diseases. Cook GCJ Zumba A Eds WB Saunders, 21st ed, 2003, London, p.1339-64.
14. Molina R, Gradoni L, Alvar J. HIV and the transmission of *Leishmania*. *Ann Trop Med Parasitol* 2003;97:Suppl 1:S29-S45.
15. Rabello A, Orsini M, Disch J. *Leishmania*/HIV co-infection in Brazil: an appraisal. *Ann Trop Med Parasitol* 2003;97:Suppl 1:S17-S28.
16. Wolday D, Berhe N, Akuffo H, Britton S. *Leishmania*-HIV interaction: immunopathogenic mechanisms. *Parasitol Today* 15:182-186, 1999.
17. Desjeux P. Global control and *Leishmania* HIV co-infection. *Clin Dermatol* 1999;17:317-25.
18. Desjeux P. *Leishmania*/HIV co-infection: the European experience. World health Organization (WHO), Geneve, 2004.
19. Darie H. Dermatologie du voyageur *Ann Dermatol Venereol* 2002; 129:1183-90.
20. Pratlong F, Dereure J, Deniau M, Marty P, Faraut-Gambarelli F, Dedet JP. Enzymatic polymorphism during *Leishmania*/HIV co-infection: a study of 381 *Leishmania* strains received between 1986 and 2000 at the international cryobank in Montpellier, France. *Ann Trop Med Parasitol* 2002;97: S47-S56.
21. Giudice P, Marty P, Lacour JP, Perrin C, Pratlong F, Haas H, Dellamonica P, Le Fichoux Y. Cutaneous *leishmaniasis* due to two to *Leishmania infantum*. Case reports and literature review. *Arch Dermatol* 1998;134: 193-198.
22. Pratlong F, Dereure J, et al. Sudan: the possible original focus of visceral *leishmaniasis*. *Parasitol* 2001;122:599:05.
23. Dedet JP, Pratlong F. Taxonomie des *Leishmania* et distribution géographique des leishmanioses. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:421-24.
24. Campino L, Santos-Gomes G, et al. The isolation of *Leishmania donovani* MON-18, from an AIDS patient in Portugal: possible needle transmission. *Parasite* 1994;1:391-92.
25. Kharfi M, Faza B, et al. Localisation muqueuse de la leishmaniose en Tunisie: 5 observations. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 27-30.
26. Mattos M, Caiza A, et al. American cutaneous *leishmaniasis* associated with HIV infection: report of four cases. *J EADV* 1998; 10:218-25.
27. Souza IS, Naiff RD, et al. American cutaneous *leishmaniasis* due to *Leishmania* (Viannia) *guyanensis* as an initial clinical presentation of human immunodeficiency virus infection. *J EADV* 1998;10:214-17.
28. D'Alessandro-Bacigalupo Protozoários flagelados (Mastigophora). In Faust EC, Beaver PC, Jung RC. Agentes e vectores animais de doenças humanas, 4th ed, Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, 1975, 35-82
29. Rosatelli JB, Souza CS, et al. Generalized cutaneous *leishmaniasis* in acquired immunodeficiency syndrome. *J EADV* 1998; 10:229-32.
30. Durand I, Beylot-Barry M, et al. Leishmaniose cutanée diffuse révélatrice d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Ann Dermat Venereol* 1998; 125:268-70.
31. Mahé A, Bobin P, et al. Dermatoses révélatrices de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine au Mali. *Ann Dermat Venereol* 1997:144-50.
32. Grüber SC, Rangel OZ, Lugo AR. *Leishmaniasis* en la infancia. *Med Cut Iber Lat Am* 2003;31:351-61.
33. Russo R, Laguna F, López-Véléz R, Medrano FJ, et al. Visceral *leishmaniasis* in those infected with HIV: clinical aspects and other opportunistic infections. *Ann Trop Med Parasitol* 2003;97:S99-S105.
34. Russo R, Nigro L, Panarello G, et al. Clinical survey of *Leishmania*/HIV co-infection in Catania, Italy: the impact of highly active antiretroviral therapy (HAART). *Ann Trop Med Parasitol* 2003;97:S149-S55.
35. Magli A, Grögl M, Grasser R, et al. Visceral infection caused by *Leishmania tropica* in veterans of operation desert storm. *N Eng J Med*, 1993;328:1383-87.
36. Colebunders R, Depraetere K, Verstraeten T, Lambert J, Hauben E, Van Marck E, et al. Unusual cutaneous lesions in two patients with visceral *leishmaniasis* and HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:847-50.
37. Herrera E, Bosh RJ, et al. The presence and significance of *Leishmania* in mucocutaneous biopsies from HIV+ patients with visceral *leishmaniasis*. *E J Dermatol* 1996; 6:501-4.
38. Perrin C, Taillan B, et al. Atypical cutaneous histological features of visceral *leishmaniasis* in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Dermatop* 1995;17:145-50.
39. Kligman AM. The invisible dermatoses. *Arch Dermatol* 1991;127:1375-82.
40. Ara M, Maillou C, et al. Visceral *leishmaniasis* with cutaneous lesions in a patient infected with human immunodeficiency virus. *Br J Dermatol* 1998;139:114-17.
41. Giudice P. *Leishmania* infection occurring in herpes zoster lesions in an HIV patient. *Br J Dermat* 1996;135:1003-17.
42. Barrio J, Lecona M, et al. *Leishmania* infection occurring in herpes zoster lesions in a HIV-positive patient. *Br J Dermatol* 1996;134:164-66.
43. Yebra M, Segovia J, Manzano L, Vargas JA, Bernaldo de Quirós L, et al. Disseminated-to-skin kala-azar and the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Int Med* 1988;108:490-91.
44. Campino L, Santos-Gomes GM, Pratlong F, Antunes F, Mauricio I, Dedet JP, et al. HIV/*Leishmania* co-infections in Portugal: diagnosis and isoenzyme characterization of *Leishmania*. *Ann Trop Med Parasitol* 1997; 91:433-36.
45. Postigo C, Llamas R, Zarco C, Rubio R, Pulido F, Costa JR, et al. Cutaneous lesions in patients with visceral *leishmaniasis* and HIV infection. *J Infect* 1997;35:265-8.
46. E Dauden, P F Penas, L Rios, M Jimenez, J Fraga, J Alvar, A Garcia-Diez. *Leishmaniasis* presenting as a dermatomyositis-like eruption in AIDS. *J Am Acad Der*; 1996;35 :316-9.
47. Foryth SF, Lawn SD, Miller RF, et al. Multiple dermatofibroma-like lesions in a human immunodeficiency virus-positive patient coinfecting with visceral *leishmaniasis*. *Br J Dermatol* 2003;148:185-6
48. González-Beato MJ, Moyano B, et al. Kaposi's sarcoma-like lesions and other nodules as cutaneous involvement in AIDS-related visceral *leishmaniasis*. *Br J Dermatol* Br J Derm 2000;143:1316-18.
49. Marques S, Aldomiro F, Pacheco M, et al. Simultaneous visceral and cutaneous *leishmaniasis* in HIV infected patients. XIV International AIDS Conference. Barcelona, Spain, July 7-12, 2003.
50. Zijlstra AE, Musa AM, Khalil EAG, el-Hassan IM, el-Hassan AM. Post-kala-azar dermal *leishmaniasis*. *Lancet Inf Dis* 2003;3:87-98.
51. Roustan G, Jiménez JA, Gutiérrez-Solar B, et al. Post-kala-azar dermal *leishmaniasis* with mucosal involvement in a kidney transplant recipient: treatment with liposomal amphotericin B. *Br J Dermat* 1998; 138: 526-28.
52. Ridolfo AL, Gervasoni C, Antinori S, Pizzuto M, Santambrogio S, Trabattoni D, et al. Post-kala-azar dermal *leishmaniasis* during highly active antiretroviral therapy in an AIDS patient infected with *Leishmania infantum*. *J Infect* 2000;40:199-202.

53. Catorze G, Alberto J, Afonso A, et al. Co-infection *Leishmania infantum*/VIH: lésions cutanées après le traitement de la leishmaniose viscérale. *Ann Dermat Venereol* (no prelo).
54. Calza L, D'Antuono, Marinacci G, et al. Disseminated cutaneous *leishmaniasis* after visceral disease in a patient with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:461-5.
55. Deniau M, Cañavate C, Faraut F, et al. The biological diagnosis of *leishmaniasis* in HIV-infected patients. *Ann Trop Med Parasit* 2003;97,Sup1:S115-S133.
56. Weedon David. Protozoal infections. In David Weedon *Skin pathology*, 2nd edition, Churchill Livingstone, 719-725, 2002.
57. Catorze G. Leishmanioses. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 2003;61:273-97.
58. Cortes S, Rolao N, Ramada J, Campino L. PCR as a rapid and sensitive tool in the diagnosis of human and canine *leishmaniasis* using *Leishmania donovani* s.l.-specific kinetoplast primers. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004;98:12-7.
59. Bosolasco S, Gaiera G, Olchini D, et al. Real-Time PCR assay for clinical management of human immunodeficiency virus-infected patients with visceral *leishmaniasis*. *J Clin Microbiol* 2003;41:5080-4.
60. Campino L, Cortes, et al. Detection of *leishmania* in immunocompromised patients using peripheral blood spots on filter paper and the polymerase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:396-8.
61. Campino L, Santos-Gomes GM, et al. HIV/*Leishmania* co-infections in Portugal: diagnosis and isoenzyme characterization of *Leishmania*. *Ann Trop Med Parasit* 1997; 91:433-36.
62. Chicharro C, Jiménez MI, Alvar J. Isoenzymatic variability of *Leishmania infantum* in Spain. *Ann Trop Med Parasit* 2003;97: S57-S64.
63. Gramiccia M. The identification and variability of the parasites causing *leishmaniasis* in HIV-positive patients in Italy. *Ann Trop Med Parasit* 2003, 97(1), S65-S73.
64. Santos-Gomes G, Gomes-Pereira S, et al. Performance of immunoblotting in diagnosis of visceral *leishmaniasis* in human immunodeficiency virus-*Leishmania* sp.-Coinfected patients. *J Clin Microb* 2000;38: 175-8.
65. Olivier M, Badaró R, Medrano FJ, et al. The pathogenesis of *Leishmania*/HIV co-infection: cellular and immunological mechanisms. *Ann Trop Med Parasit* 2003; 97, Sup 1, S79-S98.
66. Berman JD. Human *Leishmaniasis*: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin infect dis* 1997;24:684-703.
67. Freire M, Badaró F, et al. Efficacy and tolerability of liposomal amphotericin B (Ambisome) in the treatment of visceral *leishmaniasis* in Brazil *The Braz J Inf Dis* 1997;1:230-40.
68. Sundar S, Jha TK, et al. Oral miltefosina for Indian visceral *leishmaniasis*. *N Eng J Med*. 2002;22:1739-46.
69. Jacobs S. An oral drug for *Leishmaniasis*. *N Eng J Med* 347:1737-38
70. Burton A. Miltefosine-oral victory over visceral *leishmaniasis*. *Lancet* 2003;3:64.
71. Soto J, Toledo J, Soto P, Berman J. Las alternativas terapéuticas em *leishmaniasis*. CILAD, I Simposio Internacional de Dermatologia Infecciosa. Valencia, 1-4 diciembre 2004.
72. Duarte C, Candeias N, Flora L, et al. Visceral *leishmaniasis* and HIV infection. 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and treatment. Paris, 13-16 July 2003.
73. Laguna F. Treatment of *leishmaniasis* in HIV-positive patients. *Ann Trop Med Parasit* 2003;97:S135-S42.
74. López-Vélez R. The impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on visceral *leishmaniasis* in Spanish patients who are co-infected with HIV. *Ann Trop Med Parasit*. 2003;97:S143-S7.
75. Nierengarten MB. Field trial of a vaccine against New World cutaneous *leishmaniasis* in an at-risk child population: how long does protection last? *J Inf Dis* 2003;187:1959-61.
76. Iborra S, Sotto M, Carrion J, et al. Vaccination with a plasmid DNA cocktail encoding the nucleosomal histones of *Leishmania* confers protection against murine cutaneous leishmaniasis. *Vaccine* 2004;22:3865-76.
77. Jashin J, Huang D, Pang K, et al. Vaccines and immunotherapies for the prevention of infectious diseases having cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:495-528.

Questionario de autoevaluación

1. Quais as três principais infecções oportunistas no doente VIH na península Ibérica?
- leishmaniose visceral, toxoplasmose, criptosporidiose
 - leishmaniose cutânea, candidíase, tuberculose
 - leishmaniose cutânea, toxoplasmose, criptosporidiose
 - tuberculose, leishmaniose visceral, candidíase
2. Qual o principal grupo de risco de co-infecção leishmaniose/SIDA?
- toxicodependentes
 - homossexuais
 - trabalhadores rurais
 - pescadores
3. Qual é a principal forma de transmissão da leishmaniose no doente VIH no sudoeste Europeu?
- partilha de agulhas e seringas contaminadas entre toxicodependentes
 - picada de insecto
 - transfusões sanguíneas
 - mordedura de cão
4. Quais os quatro países do mundo onde se verificaram mais casos de associação leishmaniose/SIDA?
- Portugal, Espanha, França, Itália
 - Grécia, Portugal, Espanha, Croácia
 - Albânia, Chipre, Grécia, Portugal
 - Espanha, França, Iraque, Irão
5. Qual o principal factor que tem levado à diminuição do número de casos de co-infecção leishmaniose/SIDA desde o ano 2000?
- diminuição da toxicodependência
 - troca de seringas
 - terapêutica HAART
 - eliminação dos cães doentes
6. Qual a espécie responsável pela leishmaniose no sudoeste da Europa?
- Leishmania infantum*
 - Leishmania donovani*
 - Leishmania major*
 - Leishmania tropica*

7. Qual o principal factor que determina a forma clínica da leishmaniose?
- a) estado imunitário do hospedeiro
 - b) características genéticas do parasita
 - c) espécie infectante
 - d) carga infectante
8. Qual a principal forma de leishmaniose no doente VIH?
- a) Visceral
 - b) Cutânea
 - c) mucocutânea
 - d) todas
9. Quais os órgãos atingidos na leishmaniose visceral?
- a) medula óssea
 - b) fígado
 - c) baço
 - d) todos
10. Quantos linfocitos CD4 costumam ter os indivíduos infectados pelo VIH?
- a) 500/mm³
 - b) 200-500/mm³
 - c) >500/mm³
 - d) <200/mm³
11. Quais os sintomas típicos da leishmaniose visceral?
- a) febre
 - b) hepatosplenomegália
 - c) pancitopenia
 - d) todos
12. Qual a taxa de recorrência da leishmaniose visceral no doente VIH no primeiro ano a seguir ao diagnóstico?
- a) 90%
 - b) 50%
 - c) 20%
 - d) 60%
13. Quais os órgãos atingidos na leishmaniose visceral atípica?
- a) tracto digestivo
 - b) pulmão
 - c) sangue periférico
 - d) todos
14. Em que doenças cutâneas se encontrou parasitação por leishmanias nos doentes co-infectados por *Leishmania*/SIDA?
- a) Sarcoma de Kaposi?
 - b) criptococose cutânea
 - c) herpes zoster
 - d) todas
15. Qual a apresentação clínica mais frequente das manifestações cutâneas no decurso da leishmaniose visceral no doente VIH?
- a) erupção maculo-papular
 - b) nódulos
 - c) úlceras
 - d) vesículas
16. Qual o método de eleição no diagnóstico da leishmaniose?
- a) diagnóstico parasitológico
 - b) diagnóstico seroimunológico
 - c) teste de Montenegro
 - d) nenhum dos anteriores
17. Qual o órgão de eleição para o diagnóstico da leishmaniose visceral?
- a) medula óssea
 - b) pele
 - c) sangue periférico
 - d) fígado
18. No exame parasitológico, qual o método mais sensível na pesquisa de leishmanias?
- a) exame directo
 - b) cultura
 - c) PCR
 - d) análise isoenzimática
19. Qual a técnica mais utilizada na identificação da espécie de *Leishmania*?
- a) análise isoenzimática
 - b) anticorpos monoclonais
 - c) PCR
 - d) hibridação do DNA
20. Qual a terapêutica de primeira escolha no tratamento da leishmaniose visceral no doente VIH?
- a) antimoniais pentavalentes
 - b) anfotericina B
 - c) anfotericina B liposómica
 - d) miltefosina

Respuestas del cuestionario: Aparecerán en esta página en el número 2 de 2006.

Respuestas del cuestionario del número 4 de 2005: 1a 2d 3a 4d 5a 6e 7b 8e 9d 10d 11a 12c 13d 14d 15d 16b 17e 18e 19c 20e