

# Kala-azar – A propósito de uma síndrome febril

## *Kala-azar – A case of unknown origin fever*

Ana Nascimento, Rogério Corga da Silva, Irene Miranda, Carmélia Rodrigues, Martin Mosteiro, Rita Duarte, José Vasconcelos, Diana Guerra

### Resumo

A leishmaniose é uma doença propagada por vector, provocada por um protozoário intra-macrofágico obrigatório do género *Leishmania*. Surge de forma endémica sobretudo em áreas tropicais e subtropicais, sendo a prevalência mundial de 12 milhões de casos. No nosso país, nos últimos anos, os casos notificados têm variado de 15 a 20 casos/ano. No complexo de doenças que incluem as leishmanioses encontram-se a leishmaniose cutânea, a leishmaniose mucocutânea, a leishmaniose visceral (kala-azar) e a leishmaniose dérmica pós-kala-azar. Os autores apresentam o caso de uma mulher de 41 anos, imunocompetente, admitida por febre e pancitopenia para estudo, associadas a anorexia e astenia progressivas e perda de peso (17kg) nos últimos 7 meses. O estudo realizado revelou tratar-se de um caso de leishmaniose visceral. Iniciada terapêutica com anfotericina B lipossómica, com boa resposta clínica e analítica, mantendo-se livre de doença aos 9 meses de *follow-up*. Este caso enfatiza a importância de um forte índice de suspeição clínica e da necessidade de reavaliação de exames complementares de diagnóstico quando este não se torna claro numa primeira abordagem.

Palavras chave: Pancitopenia; Febre; *Leishmania*; Leishmaniose visceral; Kala-azar.

### Abstract

*Leishmaniasis, a vector-borne disease, is a disease caused by obligate intra-macrophage protozoa. It is endemic to the tropical and subtropical regions, with a worldwide prevalence of 12 million cases. In our country, over the last years, reports ranged from 15 to 20 cases/year. There are four main forms of Leishmaniasis disease: cutaneous leishmaniasis, mucocutaneous leishmaniasis, visceral leishmaniasis (kala-azar), and post-kala-azar dermal leishmaniasis. Authors present the case of a 41 year-old woman, immunocompetent, admitted for fever and pancytopenia, associated with anorexia, asthenia and 17 kg weight loss in seven months. Investigation revealed to be a visceral leishmaniasis. The treatment was started with liposomal amphotericin B, getting a good clinical and analytic response. The disease subsided after nine months of follow-up. This case emphasizes the importance of considering a diagnosis of leishmaniasis, especially in non-endemic areas, and the need of exam reevaluation when the diagnosis is not clear in first approach.*

*Key words: Pancytopenia, Fever, Leishmania, Visceral Leishmaniasis, Kala-azar.*

### INTRODUÇÃO

Em 1903, Leishman e Donovan, separadamente, descreveram, na Índia, um protozoário da ordem *Kinetoplastidea*, da família *Trypanosomatidae* e do género *Leishmania* no tecido esplénico de pacientes com uma doença fatal, actualmente conhecida como leishmaniose visceral (LV).<sup>1,2</sup>

Em Portugal, o primeiro caso de leishmaniose foi descrito por Dionísio Alvares em 1910, numa criança de nove anos de idade, residente em Lisboa.<sup>3</sup> No nosso país, a doença tem sido considerada predominantemente infantil, mas verifica-se uma

tendência para a diminuição do número de casos em crianças e aumento da infecção em adultos, principalmente associada a casos de VIH.<sup>3</sup> Sendo uma doença de declaração obrigatória, os números oficiais dos últimos anos variam de 15 a 20 casos/ano, em imunocompetentes.

Neste âmbito, pela raridade e gravidade da doença os autores apresentam o presente caso.

### CASO CLÍNICO

Mulher de 41 anos, de raça negra, natural de Angola, mas residente em Portugal desde os 7 anos de idade (inicialmente em Lisboa e posteriormente em Coimbra, até 2007). Trabalhadora numa fábrica de peles de volantes, enviada ao serviço de urgência por febre e pancitopenia para estudo.

Oito meses antes do internamento foi submetida a histerectomia por miomatose uterina. Desde então

Serviço de Medicina do Hospital de Santa Luzia  
Recebido para publicação a 13.05.11  
Aceite para publicação a 01.05.13

## QUADRO I

## Evolução analítica no internamento e após terapêutica.

Analiticamente	27.05.10	31.05.10	03.06.10	14.12.10
Hemoglobina (g/dL)	7,9	9,1	8,5	12,6
Hematócrito (%)	25,3	29,2	27,1	39,3
VGM (fL) / CHGM (g/dL)	76,9/31,2			83,8/ 32,1
Leucócitos (10 <sup>6</sup> /L)	2020	2270	1470	5100
Neutrófilos / Linfócitos (%)	49,6/36,1	60,9/27,3	60,3/24,3	70,0/21,4
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	91	118	111	294
AST/ALT (UI/L)	76/91	103/124		19/14
FA / GGT (UI/L)	116 / 66	137 / 90	193 / 90	70/21
DHL (UI/L) / PCR (mg/dL)	216/4,85			160/0,4
Proteínas Totais (g/dL)	8,7			
IgG (700-1600 mg/dL)	> 3479,0			
IgA (60-400 mg/dL)	258,0			
IgM (40-230 mg/dL)	215,0			
Albumina (g/dL)	3,1			
α1 Globulina (g/dL)	0,6			
α2 Globulina (g/dL)	0,7			
β Globulina (g/dL)	8,5			
γ Globulina (g/dL)	41,8			
C3 (90-180) / C4 (12-40) (mg/dL)	115,0/28,8			
CH50 (23-46 UI/mL)	55,4			
ANA / ANCA	Negativos			
Reacção de Widal e Wright	Não reactivas			
Serologia HIV/ HAV/ HBV/ HCV/ VDRL	Não reactivas			

com astenia e anorexia progressivas, associadas a emagrecimento (17kg em 8 meses). Três meses antes da admissão aparecimento de ortopneia, mas sem dispneia de esforço ou dispneia em repouso. Desde 10 dias antes da admissão aparecimento de febre vespertina (máx. 39,4°C), associada a hipersudorese. Quatro dias após, desaparecimento da febre, mas manutenção de hipersudorese. Sem outros sintomas a destacar.

Sem outros antecedentes médicos ou cirúrgicos relevantes, além dos já descritos. Negam-se viagens

recentes ao estrangeiro ou contacto diário com animais.

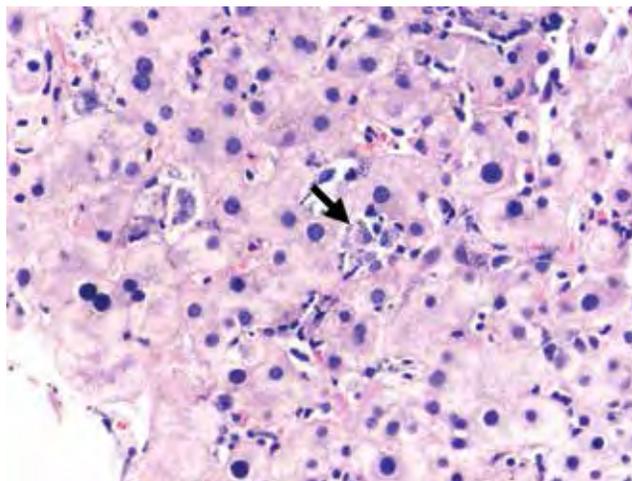
Ao exame objectivo apresentava-se subfebril (37,6°C) e com algumas equimoses dispersas nos membros inferiores. Maciez esplênica dois dedos abaixo da grelha costal esquerda. Sem adenopatias palpáveis.

Do estudo analítico à admissão (sumariado no *Quadro I*) destaca-se a presença de pancitopenia, a elevação de marcadores agudos de inflamação e de enzimas de citólise e colestase hepática. A ecografia abdominal revelou hepato-esplenomegalia. Não apresentava alterações na radiografia de tórax.

No internamento apresentou melhoria clínica, manteve pancitopenia (*Quadro I*) e desenvolveu alterações no estudo de coagulação (INR – 1,37; TP – 15,6 seg; aPTT – 30,6 seg; Taxa protrombina – 64%). No esfregaço de sangue periférico: ligeira anisocitose, moderada anisocromia, rouleaux eritrocitários, com alguns linfócitos estimulados e raros agregados plaquetários. A electroforese de proteínas revelou hipergamaglobulinémia, que a imunofixação sérica confirmou ser policlonal. Estudos imunológico e serológico (*Quadro I*) negativos (nomeadamente VIH), bem como as hemoculturas e baciloscopias. A tomografia computadorizada abdominal mostrou "...acentuado aumento de volume do baço (~16,5cm no eixo longitudinal), com parênquima homogéneo... Fígado de aspecto globoso e parênquima

homogéneo, sem lesões lacunares ocupando espaço...". Prosseguindo o estudo de síndrome febril e pela presença de pancitopenia, realizada biopsia de medula óssea com mielograma e mieloculturas; e biopsia hepática, atendendo à elevação de enzimas de citólise hepática.

No mielograma foi visível medula óssea com sinais de reactividade a processo sistémico, mas a biopsia óssea apresentou sinais sugestivos de mielodisplasia. As mieloculturas foram negativas. Já a biopsia hepática foi descrita como hepatite



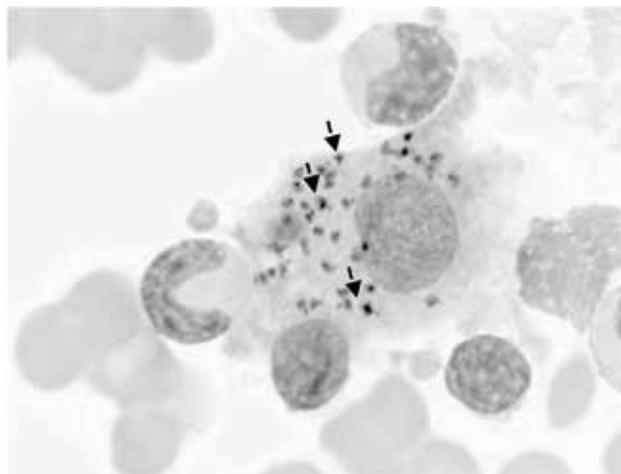
Biópsia hepática: “material histiocitário com formas amastigotas de *Leishmania donovani* (*infantum*) - seta” (coloração hematina-eosina, 500x)

FIG. 1

crónica moderada. Perante a inespecificidade dos resultados das biopsias, solicitada reavaliação das lâminas. Na biópsia hepática foram então identificados “...microgranulomas com células de aspecto histiocitário no interior das quais microorganismos não identificados” (Fig. 1) e no mielograma foram observados corpos de *Leishmania donovani* (Figura 2). Neste contexto estabelecido o diagnóstico de LV ou Kala-azar. Iniciada terapêutica com anfotericina B lipossómica na dose de 3 mg/kg/dose em 7 doses – 5 doses em dias consecutivos (em regime de internamento) e ao 14º e 21º dia (em regime de hospital de dia) – com boa resposta clínica. Após 1 ano de follow-up a utente mantém-se assintomática e com normalização analítica (Quadro I).

## DISCUSSÃO

Actualmente sabe-se que a LV é uma antroponose causada por parasitas do género *Leishmania donovani* complex: *L. donovani* sensu stricto no Este Africano, Ásia e subcontinente Indiano; e *L. infantum* na Europa, África do Norte e América Latina.<sup>4</sup> O *L. donovani* é um parasita intra-macrofágico obrigatório que tem duas formas no seu ciclo de vida: uma forma flagelada promastigota (no tubo digestivo do vector) e uma forma amastigota que se desenvolve intracelularmente no hospedeiro. Os parasitas disseminam-se pelo sistema linfático e vascular, invadindo o sistema reticulo-endotelial.<sup>4</sup>



Aspirado de medula óssea: As setas assinalam formas amastigotas de *Leishmania donovani* (*infantum*) (1000x)

FIG. 2

A doença pode manifestar-se sob as formas cutânea, cutâneo-mucosa (espúndia), visceral (Kala-azar) e dérmica pós-Kala-azar.<sup>4</sup>

O Kala-azar (termo hindi que significa febre negra), tem uma vasta extensão geográfica, estando presente em 88 países, formando cinco focos epidémicos major: foco chinês, índico, da Ásia Central, do Este Africano e foco mediterrânico e sul americano (Fig. 4). Mais de 90% dos casos ocorrem em apenas cinco países: Índia, Nepal, Bangladesh, Sudão e Nordeste brasileiro.<sup>5</sup> Na bacia Mediterrânea, os países europeus mais atingidos são a Turquia, Itália, Espanha, Grécia e França. Em Portugal, a região do Alto Douro foi o foco mais activo da infecção humana (8,3 casos/100000 habitantes/ano), mas actualmente o maior número de casos é registado na Região Metropolitana de Lisboa (sobretudo em doentes co-infectados com VIH).<sup>3</sup>

A LV do tipo mediterrânico é, na sua maioria, uma zoonose sendo transmitida por flebótomos do sub-género *Laroussious*, e tem como principal reservatório o cão.

Trata-se de uma doença grave, podendo ser mortal se não tratada. A nível mundial estima-se que a incidência seja de 500.000 novos casos e de 50.000 mortes pela doença por ano. É, no entanto, importante reter que a infecção nem sempre cursa com doença clínica. Nomeadamente em países endémicos, em indivíduos imunocompetentes, ocorrem 5 a

10 infecções subclínicas por cada caso sintomático.<sup>1</sup>

A doença tem um período de incubação de 2 a 6 meses (embora haja descrições de períodos de incubação até 24 anos).<sup>6,7</sup> A sintomatologia é geralmente insidiosa ou subaguda, manifestando-se com sinais sistêmicos (febre, astenia, fraqueza, anorexia, perda de peso) e sinais de invasão do sangue e sistema reticulo-endotelial, tais como adenopatias, esplenomegalia e hepatomegalia. Pancitopenia e hiper-gamaglobulinemia (sobretudo IgG por activação policlonal de células B) com hipoalbuminemia são característicos. Com o tempo, se não tratada, pode induzir profunda caquexia, disfunção multissistémica, hemorragia secundária à trombocitopenia, susceptibilidade a infecções secundárias e morte.<sup>4</sup>

A apresentação clínica pode ser semelhante a outras doenças infecciosas e não-infecciosas tal como a malária, febre tifóide, tuberculose, brucelose, linfoma e leucemia. Este facto torna o diagnóstico diferencial difícil, particularmente em áreas não-endémicas.<sup>1,6</sup>

O diagnóstico assenta na demonstração da presença de corpos de *L. donovani* microscopicamente, em biopsia de tecido ganglionar, esplênico ou de medula óssea, por exame cultural ou polimerase chain reaction (PCR). Existem ainda testes serológicos de diagnóstico baseados na pesquisa de anticorpos ou de antígenos.<sup>6</sup>

Na abordagem às doenças, o uso de vacinas é a melhor arma de defesa. No que respeita à leishmaniose, a vacinação experimental evoluiu desde a leishmanização com parasitas vivos, até à vacinação com DNA recombinante. Até ao momento já foram estudadas em modelos laboratoriais mais de 30 vacinas, sem que nenhuma formulação humana tenha sido licenciada; no entanto, há já três vacinas caninas registadas.<sup>8</sup>

A abordagem terapêutica da infecção envolve diferentes vertentes: fármacos anti-leishmania, tratamento agressivo das infecções concomitantes, tratamento da anemia, das complicações hemorrágicas e da malnutrição.<sup>4</sup> No que respeita aos fármacos anti-leishmania, a primeira linha é a Anfotericina B convencional, cada vez menos usada em preferência da Anfotericina B Lipossómica, pela maior segurança desta.<sup>9</sup> O esquema mais comum é 3 mg/kg/dia, administrado nos dias 1 a 5, 14 e 21.<sup>9</sup> Os primeiros fármacos usados na abordagem a esta doença (com toxicidade significativa), ainda usados em países

de elevada prevalência, são os antimónios pentavalentes (Estibogluconato de sódio e antimoniato de meglumina).

## CONCLUSÃO

Este caso clínico enfatiza a importância da valorização da clínica, particularmente em determinados contextos geográficos, mesmo em doentes imunocompetentes; até porque a LV é uma doença prevalente em Portugal, mas em doentes imunocomprometidos. Com este caso demonstrou-se ainda a importância da reavaliação de exames complementares de diagnóstico quando este não se torna claro numa primeira abordagem. ■

## Bibliografia

1. Delacour H, Roche C, Roche B, Morand C, Koeck J-L. A travel Misadventure – Visceral Leishmaniasis in an immunocompetent Patient. *JR Army Med Corps* 2010; 156(3): 169-171.
2. Marques N, Cabral S, Sá R, Coelho F, Oliveira J, Saraiva da Cunha JG, Meliço-Silvestre A. Leishmaniose Visceral e Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana – Na era da Terapêutica Anti-retrovírica de Alta Eficácia. *Acta Med Port* 2007; 20:291-298.
3. Campino L, Maia C. Epidemiologia das Leishmanioses em Portugal. *Acta Med Port* 2010; 23:859-864.
4. Chappuis F, Sundar S, Hailu A, Chalib H, Rijal S, Peeling R, Alvar J, Boelaert M. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat Rev Mic* 2007; 5:873.
5. World Health Organization. Urbanization: an increasing risk factor for leishmaniasis [Internet]. *Weekly Epidemiological Record* 2002; 44 (77): 365-372. Disponível em: <http://www.who.int/wer>. Acesso em: 28/06/2010.
6. Bern C. Clinical Manifestations and Diagnosis of Visceral Leishmaniasis. *UpToDate* 2010. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 20/06/2010.
7. Uzair M, Khan SJ, Munib S, Raheem F, Shah SH. Visceral Leishmaniasis (Kala-azar): Presentation, Diagnosis and Response to therapy (an experience of ten cases in adults). *GJMC* 2004; 2(1): 9-12.
8. Clarisa B, Palatnik-de-Sousa. Vaccines for Canine Leishmaniasis. *Front Immunol* 2012;3:69. doi:10.3389/fimmu.2012.00069
9. Bern C. Treatment of Visceral Leishmaniasis. *UpToDate* 2010. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 20/06/2010.