

Leishmaniose visceral -- a propósito de um caso clínico com hemorragias retinianas

Visceral leishmaniasis – from a case-report with retinal haemorrhages

Sónia Carvalho, Sandra Tavares, Manuel Cunha, J. Pereira Pinto, Fernando Guimarães

Resumo

A Leishmaniose visceral (LV) é uma infeção de distribuição mundial englobando múltiplas síndromes clínicas, sendo cada vez mais reconhecida como infeção oportunista, associada a estados de imunossupressão, particularmente a infeção VIH.

As manifestações mais características são a febre, os sintomas constitucionais, a esplenomegalia e a pancitopenia. O envolvimento ocular sob a forma de hemorragias retinianas é muito raro.

O diagnóstico pode ser difícil pois a identificação do parasita nem sempre é possível, os testes serológicos têm sensibilidade subótima, e os testes de biologia molecular, como a *Polymerase Chain Reaction*, nem sempre estão disponíveis na prática clínica.

Os derivados antimoniais são terapêutica de primeira linha (exceto na Índia), ainda que se verifique tendência crescente a preferir a Anfotericina nos doentes imunodeprimidos.

Apresentamos o caso de um doente de 35 anos, residente em área endémica da doença, seronegativo para VIH, com um quadro arrastado de sintomas constitucionais e febre, esplenomegalia maciça e pancitopenia. A tentativa de isolamento do parasita foi infrutífera, não havia evidência de outra doença, e o resultado de testes serológicos para *Leishmania* foram positivos e fortemente sugestivos de uma infeção em curso. Imediatamente antes do início da terapêutica com antimonial, o doente começou com queixas de visão turva e ao exame oftalmológico foram observadas hemorragias retinianas bilaterais. No decorrer do tratamento ocorreu resolução das queixas oculares e clínico-laboratoriais.

Reportamos este caso pela invulgaridade das lesões oculares associadas e pela sua complexidade diagnóstica. Pretendemos ainda com este artigo lembrar que, apesar da relativa raridade desta doença nos países desenvolvidos, o seu diagnóstico não deve ser subestimado.

Palavras-chave: Leishmaniose visceral, *Kala-azar*, dificuldades de diagnóstico, hemorragias retinianas.

Abstract

Visceral Leishmaniasis (VL) is a worldwide infection including multiple clinical syndromes, increasingly recognized as an opportunistic infection, associated with immunosuppression conditions, particularly HIV infection. Fever, constitutional symptoms, splenomegaly and pancytopenia are the most characteristic features. Ocular involvement with intra-retinal haemorrhage is very rare.

Diagnosis can be difficult as parasite identification is not always possible, serological tests have suboptimal sensitivity, and molecular biology techniques, like Polymerase Chain Reaction, are often unavailable in clinical practice.

Except in India, antimonial drugs have been first choice therapy, although there is a trend towards Amphotericin in immunocompromised patients.

*In this case-report we present a 35-years-old patient, resident in an endemic area of the disease, HIV-seronegative, with a longstanding condition of constitutional symptoms, fever, massive splenomegaly and pancytopenia. Attempts to isolate the parasite were of no avail; there was no evidence of another disease, and serological tests results for *Leishmania* were positive and strongly suggestive of active infection. Just before beginning antimony treatment, the patient mentioned blurred vision and an ophthalmologic examination showed bilateral retinal haemorrhages. Full ocular and clinic laboratorial recovery ensued along the treatment course.*

We report this case due to the unusual ocular lesions in VL and complexity issues concerning the diagnosis. With this paper we also want to remind that, in spite of its rarity in developed countries, VL should not be underestimated in a patient with a suggestive clinical condition.

Key words: visceral Leishmaniasis, Kala-azar, diagnostic difficulties, retinal haemorrhages.

INTRODUÇÃO

A Leishmaniose é uma infeção que atinge crianças e adultos e que engloba múltiplas síndromes clínicas.^{1,2} É causada por um protozoário da ordem *Kinetoplastida*, da família *Trypanosomatidae* e do género *Leishmania*,² estando identificadas cerca de 20 espécies.³

A identificação do parasita foi publicada pela primeira vez em Londres, em Maio de 1903, por

Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro - Hospital de Vila Real.

Recebido para publicação a 26.02.10
Aceite para publicação 08.11.11

Leishman, a partir do baço de um inglês falecido na Índia; pela mesma altura Donovan descreveu separadamente no aspirado esplênico de um jovem esse protozoário, mais tarde designado *Leishmania donovani*,⁴ responsável por uma doença potencialmente fatal, a leishmaniose visceral (LV).

A *Leishmania* é um parasita intracelular obrigatório que infecta células do sistema reticuloendotelial, e que causa um leque variado de patologias no ser humano.^{2,5} A transmissão ao homem ocorre através da picada do vector (mosquito fêmea do género *Lutzomyia* no continente americano ou *Phlebotomus* nas restantes regiões geográficas), com inoculação e regurgitação das formas metacíclicas do parasita. Estes promastigotas flagelados ligam-se a receptores dos macrófagos, são fagocitados, aí se diferenciando em formas amastigotas não flageladas intracelulares.² Outras vias de transmissão mais raras incluem a via parentérica, vertical e sexual.³

Na Ásia e África oriental, a infecção por *L. donovani* e *L. tropica* ocorre sobretudo através de transmissão antroponótica, assegurada por humanos infectados, que constituem o reservatório da infecção, ao passo que na região mediterrânica (*L. infantum*) e na América (*L. chagasi*) o ciclo de transmissão tradicional é zoonótico, sendo os cães e outros animais a fonte de transmissão.¹ Contudo, certos ciclos de transmissão zoonótica podem ser parcialmente antroponóticos ou vice-versa, dependendo do contexto ambiental e alterações epidemiológicas vigentes.⁵

A leishmaniose humana é uma infecção endémica ou emergente em cerca de 90 países, nos vários continentes, salvo Austrália e Antárctida. As regiões mais afectadas são a Ásia, o Médio Oriente, o Sul da Europa e a África (“Velho Mundo”) e o continente Americano (“Novo Mundo”), particularmente a América Latina. Estima-se que haja cerca de 12 milhões de casos em todo o mundo, com 1,5-2 milhões de novos casos de leishmaniose cutânea e 500.000 de leishmaniose visceral (LV) a cada ano.⁶ Cerca de 90% dos casos de LV ocorrem em três regiões: Subcontinente indiano (Índia, Bangladesh e Nepal), Sudão e Brasil.² A distribuição geográfica da doença tem-se expandido, como resultado de uma cada vez maior urbanização das áreas rurais (ex. Nordeste do Brasil) e migração massiva das populações (sub-continente indiano).⁶

A LV ou *Kala-azar* atinge habitualmente indivíduos imunocompetentes em áreas endémicas; contudo, desde 1980 tem vindo a ser cada vez mais reconhecida

como infecção oportunista associada a estados de imunossupressão, particularmente a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), sobretudo do tipo 1.² A co-infecção *Leishmania*/VIH reveste-se de características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas e terapêuticas particulares. A leishmaniose visceral é a forma clínica mais frequentemente associada à infecção VIH/SIDA, especialmente nos países do Sul da Europa, zona com a maioria dos casos reportados de co-infecção.⁶ Segundo a Organização Mundial de Saúde, em 2001 estavam contabilizados 1.911 casos em quatro países do Sul da Europa (Espanha, Itália, França e Portugal).⁶ Foi estimado que na orla mediterrânica 25 a 70% dos casos de LV ocorrem em adultos co-infectados pelo VIH e, por outro lado, 1,5 a 9% dos doentes com Sida sofrem reactivações ou infecções primárias de LV.⁷

A *Leishmania* pode produzir doença cutânea, cutâneo-mucosa (*Espundia*) ou visceral (*Kala-azar*).² Cada espécie de *Leishmania* tende a produzir determinado tipo de doença, pelo que as manifestações clínicas de leishmaniose variam consoante a localização geográfica, de acordo com a distribuição de cada espécie no globo.

A LV caracteriza-se por febre persistente, astenia, emagrecimento, esplenomegalia, hepatomegalia, anemia e, nas crianças, atraso de crescimento.^{1,2} No entanto a LV engloba um espectro abrangente de manifestações clínicas e, em rigor, grande parte das infecções mantém-se assintomática ou subclínica.^{5,8} Caso o tratamento não seja atempado, a morte nos doentes com *Kala-azar* avançado sobrevém. Mesmo após um tratamento correcto podem surgir recorrências, o que, nos co-infectados com o VIH, acontece em 25 a 61% dos casos no primeiro ano após o diagnóstico.⁹

As manifestações oculares da leishmaniose, raramente precoces, são incomuns e incluem corioretinite, trombose da veia central da retina, irite, papilite e queratite;¹⁰ raros casos de hemorragias retinianas foram também descritos desde 1924 em pacientes com *Kala-azar*.^{11,12} Estas hemorragias foram atribuídas a fragilidade vascular, baixa contagem de plaquetas, prolongamento do tempo de protrombina, e mesmo à anemia.^{12,13}

O diagnóstico da LV é por vezes complexo, já que os sinais e sintomas frequentemente mimetizam outras doenças tropicais ou linfoproliferativas.¹⁴ O diagnóstico inequívoco e definitivo requer a demonstração da presença de parasitas em esfregaços de

punções ou biopsias esplênicas ou de medula óssea, que podem ser positivos em 96% e 60-80% dos casos, respectivamente,³ ou através da cultura de fluidos ou tecidos infectados.^{5,14}

Como discutimos adiante, os métodos de diagnóstico serológicos específicos, como os testes de *ELISA*, de imunofluorescência indirecta ou de aglutinação directa, têm sensibilidade e especificidade elevadas em pessoas imunocompetentes com LV. Contudo, em co-infectados com o VIH os resultados de vários testes são variáveis, desde taxas de sensibilidade inferiores a 60% dos pacientes¹⁵ a outros acima de 80%.^{16,17} O uso da *Polymerase Chain Reaction (PCR)* emergiu como um teste de elevada sensibilidade e especificidade na detecção do ADN específico da *Leishmania* em tecido infectado.^{14,17}

Testes antigénicos para diagnóstico da doença, nomeadamente do antigénio rK39, têm sido utilizados em países endémicos para a doença, demonstrando uma elevada sensibilidade e especificidade. Recentemente tem sido avaliada a possibilidade da utilização de testes rápidos imunocromográficos na urina, com base no rK39, tendo obtido resultados promissores.¹⁸

O regime de tratamento consagrado pelo tempo e ainda de primeira linha para todas as formas de Leishmaniose, incluindo a LV, consiste na administração parentérica diária de antimoniais pentavalentes²⁰ salvo em zonas com resistência importante, como na Índia, onde esta pode chegar a mais de 30%.²¹ Desde o início da década de 90 novos agentes foram testados em todo o mundo, em monoterapia ou combinados, em múltiplos estudos clínicos.²⁰ A Anfotericina B clássica e a Pentamidina são formas parenterais alternativas, tradicionalmente consideradas como terapêutica de segunda linha. Contudo, a Anfotericina B tem sido utilizada como terapêutica de escolha em situações onde os benefícios superam os riscos, por exemplo na suspeita de leishmaniose resistente à terapêutica antimonial, e é hoje a opção recomendada nos doentes infectados pelo VIH.²² Pode ser usada na forma clássica ou lipossómica, esta última a mais usada nos países desenvolvidos, apesar do seu elevado custo, devido a menor toxicidade e esquema posológico mais vantajoso.

Na Índia, desde 1999 vários estudos comprovaram a eficácia da Miltefosina como tratamento por via oral de doentes com LV com boas taxas de resposta em regime ambulatorio,^{23,24} o que é da maior relevância numa área pobre com alta prevalência desta infecção,

onde a sua erradicação passa sobretudo pelo tratamento do homem, reservatório da doença, dada a ausência de vacina. Vários pequenos estudos têm mostrado resultados positivos com o uso da Miltefosina em doentes co-infectados pelo VIH, em recaídas e como profilaxia secundária.^{16,25}

Outros agentes estudados para uso clínico, incluindo o cetoconazol, itraconazol, fluconazol, alopurinol, dapsona, paramomicina e INF- γ não reúnem evidência para recomendação na prática clínica.³

CASO CLÍNICO

Um doente do sexo masculino de 35 anos de idade, natural e residente em Carrazeda de Ansiães, Mirandela, começou em Setembro de 2007 com anorexia, emagrecimento progressivo e astenia, que atribuía ao trabalho intenso. No início de Dezembro, a estas queixas associaram-se febre de predomínio nocturno, diaforese e arrepios. A febre cedia a antipiréticos e estava ausente no período diurno. No Centro de Saúde da sua área de residência foi medicado com antibiótico não especificado. Não obtendo melhoras, após várias consultas urgentes efectuou hemograma que revelou pancitopenia, pelo que foi internado no Hospital de Mirandela em 21 de Dezembro. Durante essa admissão a febre tornou-se mais persistente, a qualquer hora do dia, e teve perda ponderal de 15 kg. Os exames laboratoriais confirmaram anemia (hipocrômica microcítica, com cinética de ferro sugestiva de padrão inflamatório), leucopenia, trombocitopenia, velocidade de sedimentação elevada; não apresentava disfunção hepática ou renal. Uma Tomografia Computorizada mostrou esplenomegalia homogénea. As serologias para *Brucella* e Riquetsias, e as Reacções de Widal e Paul-Bunnell foram negativas, assim como todas as hemoculturas realizadas. Dada a persistência da sintomatologia e as dificuldades no diagnóstico, o doente foi transferido em 14 de Janeiro de 2008 para o Hospital de Vila Real - Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, sendo admitido no Serviço de Medicina.

Da história pessoal do doente, saliência para bronquiolites na infância e meningite bacteriana como complicação de otite média aguda em 2003. Na sequência desse internamento foi submetido a cirurgia ao ouvido direito, subsistindo hipoacusia unilateral. O doente apresentava hábitos tabágicos pesados; não tinha hábitos alcoólicos ou comportamentos de risco, nomeadamente relações extraconjugais ou uso de

QUADRO I

	08/01/2008	14/01/2008	18/01/2008	21/01/2008
Hemoglobina (g/dL)	7,8	7,7	7,5	8,6
Leucócitos/ μ L	1.700	1.700	1.900	2.700
Neutrófilos (%)	34,5	38,2	32,1	54
Velocidade Sedimentação (mm)	118	128	—	—
Plaquetas/ μ L	88.000	97.000	123.000	154.000
INR	1,39	—	—	—
Glicose (mg/dL)	106	131	99	103
Creatinina (mg/dL)	0,6	0,7	0,6	0,7
Ureia (mg/dL)	27	22	15	30
Sódio (mmol/L)	126	129	136	134
Potássio (mmol/L)	3,9	3,8	4,4	4,1
Proteínas totais (g/dL)	7,5	8,4	7,2	8,3
Albumina (g/dL)	2,2	2,4	2,0	2,5
ALT (U/L)	20	26	35	44
AST (U/L)	27	45	43	38
Fosfatase alcalina (IU/L)	47	51	56	72
GGT (IU/L)	24	31	36	79
Bilirrubina total (mg/dL)	0,4	0,6	0,4	0,5
Bilirrubina directa (mg/dL)	0,1	0,1	0,1	0,1
LDH (IU/L)	532	647	483	486
Ferritina (ng/mL)	1.771,7	> 2.000	—	—
PCR (mg/dL)	15,7	—	—	—

drogas ilícitas. Fez viagens a Espanha e Luxemburgo alguns anos atrás. O doente sempre foi marceneiro, trabalhando por conta própria, e lidava com todo o tipo de madeiras e diluentes, negava contacto com animais e consumo de leite ou derivados não pasteurizados. A história familiar não revelou dados de interesse.

Na observação inicial o doente estava calmo, orientado, pálido e bastante emagrecido. A temperatura axilar era 38°C, a pressão arterial 100/60 mmHg, o pulso 80 bpm e a frequência respiratória 14 cpm. A cavidade oral e a faringe eram normais, sem úlceras e sem candidíase. A auscultação cardiopulmonar era normal. O abdómen era mole e depressível, indolor à palpação, apresentando esplenomegalia com bordo palpável 7 cm abaixo da margem costal. Os membros não apresentavam alterações. Não tinha exantema,

adenomegalias, celulite ou artrite. O exame neurológico era normal.

Os exames laboratoriais da admissão estão expostos no *Quadro I*. Foram pedidos outros exames, entre os quais a prova de Mantoux, serologias para os vírus citomegálico, Epstein-Barr, da Imunodeficiência Humana (VIH) e das hepatites B e C, cujos resultados foram negativos, e ainda para *Leishmania*. Complementarmente efectuaram-se novas culturas de sangue para bactérias aeróbias, anaeróbias, *Brucella* e *Mycobacterium*. A pesquisa de microrganismos e parasitas em esfregaço e em gota espessa de sangue periférico foi negativa. Foram efectuados aspirado medular no esterno e biopsia na crista ilíaca. Além do estudo morfológico foram efectuadas colorações para pesquisa de microrganismos e parasitas e mieloculturas. Não havia evidência de infiltração neoplásica ou granulomatosa nem de hemofagocitose. Todas as culturas pedidas foram

persistentemente negativas.

Analiticamente, persistia a pancitopenia, com necessidade de suporte transfusional de glóbulos rubros, hipoalbuminemia e nível de ferritina muito elevado (>2.000 ng/mL). O *screening* de auto-imunidade foi normal. A electroforese das proteínas séricas mostrou uma hipergamaglobulinemia IgG, sem monoclonalidade das cadeias em estudo posterior por imunoelectroforese. A evolução analítica está patente no *Quadro I*.

Um ecocardiograma transtorácico não mostrou vegetações. Uma ressonância magnética abdominal revelou esplenomegalia acentuada com diâmetro sagital de 27mm, com estrutura sugestiva de alterações da vascularização, sem aspecto de enfarte esplênico e sem imagens nodulares sugestivas de linfoma ou tuberculose, hepatomegalia ligeira a moderada e discreta



FIG. 1

quantidade de líquido ascítico; não havia adenopatias retroperitoneais. Perante a suspeita clínica de leishmaniose, procedemos a novo aspirado medular, uma vez mais negativo para a pesquisa do parasita.

O doente manteve picos febris, sem ritmo circadiano, entre 38°C e 39°C, astenia, anorexia e emagrecimento. Ao 15º dia de internamento, quando enfrentávamos o dilema entre a necessidade de esplenectomia diagnóstica e o início de prova terapêutica para LV, obtivemos o resultado das serologias para *Leishmania*, positivos e fortemente sugestivos de infecção em curso. Foram efectuadas Imunofluorescência indirecta (IFA) e contraimmunoelectroforese (CIE) e, complementarmente, reacções imunoenzimáticas (ELISA e *Imunoblotting*). Confirmado o diagnóstico de Leishmaniose visceral / *Kala-azar* face ao quadro clínico-laboratorial e à falta de evidência de outras patologias, nomeadamente de foro hematológico, foi de imediato iniciado o tratamento com Antimoniato de Meglumina (“Glucantime”) por via intravenosa.

Nessa mesma manhã, o doente começara a referir visão turva e diminuição da acuidade visual, principalmente no olho direito, sem dor ocular ou olho vermelho. Observação urgente por Oftalmologia evidenciou hemorragias retinianas bilaterais, pré-foveais à direita (Fig. 1). Adicionou-se corticoterapia oral, face à opinião daquela especialidade de que a bilateralidade das hemorragias sugeria um processo sistémico, por exemplo vasculite, e ao longo dos dias subsequentes teve melhoria da visão.

Quarenta e oito horas depois a febre cedeu, com melhoria simultânea dos sintomas acompanhantes. Manteve apirexia e estabilidade hemodinâmica durante o restante internamento, com recuperação completa da pancitopenia (*Quadro II*). Ocorreu elevação

discreta das enzimas hepáticas, como possível efeito adverso do antimoniato. Não se observaram alterações electrocardiográficas. O doente teve alta ao 31º dia de internamento, completando por via intramuscular o tratamento proposto de 28 dias.

Três meses após a alta, na consulta de Medicina Interna, apresentava-se assintomático, sem hepatoesplenomegalia ao exame objectivo, e com recuperação do peso perdido. Reavaliado meses depois na Consulta Externa de Oftalmologia, mantendo

regressão completa das queixas e os fundos oculares não mostravam hemorragias.

DISCUSSÃO

O nosso país apresenta áreas de distribuição geográfica da Leishmaniose que se podem considerar endémicas: a área metropolitana de Lisboa, a península de Setúbal, o concelho de Alijó (Alto Douro) e o Algarve.¹⁶ O nosso doente residia numa zona da bacia hidrográfica do rio Tua, adjacente ao concelho de Alijó, tornando plausível um contexto epidemiológico favorável ao desenvolvimento de leishmaniose.

O doente apresentava manifestações clássicas da LV (febre prolongada, sintomas constitucionais, emagrecimento e hepatoesplenomegalia) e alterações laboratoriais típicas, como pancitopenia, hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia.

Como referido atrás, as hemorragias retinianas são manifestações raras da doença. Ainda assim, o seu achado deve evocar a possibilidade de LV num paciente com queixas sistémicas em áreas onde a *Leishmania* é endémica.¹² No nosso caso foram as únicas manifestações hemorrágicas da doença e o único achado ocular, com regressão completa no decurso do tratamento. Parece-nos difícil relacionar estas hemorragias com o número de plaquetas, nunca inferior a 88.000/mm³.

A demonstração directa dos amastigotas é por vezes difícil, especialmente na fase precoce da doença ou em fases tardias do tratamento, quando é escassa a presença de parasitas.¹⁴ Por seu turno, as culturas são métodos morosos e nem sempre disponíveis na maioria dos centros.¹⁴ No nosso caso, clinicamente sugestivo, face à falha das repetidas tentativas de isolamento do parasita na medula óssea, o diagnós-

QUADRO II

↓ Início do tratamento

	23/01/08	31/01/08	05/03/08	07/02/08	11/02/08
Hemoglobina (g/dL)	8,8	9,6	9,9	10,2	11,5
Leucócitos/μL	2.900	4.900	8.700	11.000	10.200
Neutrófilos (%)	51,8	65,3	64,4	66,7	67,7
Velocidade Sedimentação (mm)	—	—	97	—	—
Plaquetas/μL	155.000	150.000	260.000	265.000	307.000
INR	—	—	—	—	—
Glicose (mg/dL)	108	113	148	113	93
Creatinina (mg/dL)	0,6	0,7	0,6	0,5	0,6
Ureia (mg/dL)	34	43	40	41	39
Sódio (mmol/L)	133	136	135	135	131
Potássio (mmol/L)	4,5	4,0	3,4	4,0	4,2
Proteínas totais (g/dL)	8,6	9,8	9,1	8,3	8,4
Albumina (g/dL)	2,5	2,6	2,9	2,7	2,9
ALT (U/L)	35	29	146	142	152
AST (U/L)	35	26	92	52	62
Fosfatase alcalina (IU/L)	72	83	89	79	104
GGT (IU/L)	46	37	60	47	54
Bilirrubina total (mg/dL)	0,5	0,4	0,4	0,5	0,4
Bilirrubina directa (mg/dL)	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1
LDH (IU/L)	503	—	388	351	415
Ferritina (ng/mL)	—	—	—	—	—
PCR (mg/dL)	6,0	—	1,4	—	—

tico foi confirmado graças aos testes serológicos. A sensibilidade dos testes serológicos em doentes imunocompetentes é elevada e superior à dos doentes infectados pelo VIH (> 90% vs cerca de 50%),⁵ o que varia consoante o método utilizado. No entanto, num estudo publicado, a sensibilidade e especificidade dos testes serológicos em doentes com infecção VIH, foi de 80 e 100% respectivamente.¹⁷ A seropositividade nem sempre implica presença de parasitas e doença activa, já que os pacientes podem manter títulos positivos por longos períodos após a cura. Dada a baixa sensibilidade dos testes serológicos, principalmente em doentes imunodeprimidos, associada a uma seropositividade persistente por longos períodos, é vantajosa a utilização de outro método de diagnóstico complementar.^{14,17}

A detecção de ADN específico da *Leishmania*

por PCR, utilizando ADN extraído de amostras clínicas, não apresenta as limitações invocadas em relação aos testes serológicos. Este procedimento apresenta uma elevada sensibilidade e especificidade, permitindo rápida demonstração directa de infecção activa.¹⁴ No nosso caso não foi efectuado.

A terapêutica antimonia é por norma segura; contudo, além de comuns efeitos secundários *minor*, podem ocorrer efeitos mais severos, dependentes da dose, como citopenias sanguíneas e alterações electrocardiográficas, das quais o prolongamento do intervalo QT e as arritmias ventriculares são as mais preocupantes. Foram ainda descritos casos de insuficiência renal, proteinúria, e elevação das enzimas pancreáticas e hepáticas e óbitos pontuais por pancreatite aguda e cardiotoxicidade.³

Além do acompanhamento clínico e laboratorial recomenda-se ECG no início e semanalmente ao longo do tratamento.²⁶ O nosso doente apresentou como único efeito secundário uma elevação discreta das transaminases hepáticas.

Em regra, ocorre apirexia ao fim de uma semana de tratamento, mas a resolução da esplenomegália e das anormalidades hematológicas pode requerer semanas ou meses.⁵ Os testes parasitológicos de seguimento justificam-se ante suspeita clínica de recidiva. A profilaxia secundária é recomendada para os pacientes imunocomprometidos com infecção VIH, não havendo consenso quanto ao melhor esquema.

CONCLUSÃO

Decidimos reportar este caso devido à sua invulgaridade, ditada pelo aparecimento de hemorragias

retinianas bilaterais. Também merece algum destaque a dificuldade diagnóstica, pela incapacidade persistente de isolamento de parasitas na medula óssea. No decurso do tratamento registou-se resolução das manifestações oculares da doença, como aliás está descrito na literatura.

Para finalizar, relembramos que a infecção VIH veio aumentar o número de casos da doença, alargando a distribuição da doença para fora das áreas restritas dos vectores, em parte modificando o tradicional padrão de transmissão zoonótico/antroponótico.¹⁶ Por isso, apesar da raridade da doença no nosso país, o diagnóstico de LV não deve ser descurado, em particular nos doentes infectados pelo VIH. ■

Bibliografia

- Murray HW. Kala-Azar - Progress against a neglected disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 1793-1794.
- Jeronimo S, Sousa A, Pearson R. Leishmania Species: Visceral (Kala-azar), Cutaneous and Mucocutaneous Leishmaniasis. In Mandell, Douglas and Bennett's Principles of Infectious Diseases, 6th Ed. Philadelphia. Churchill Livingstone 2005; 119: 3145-3156.
- Leder K, Weller P. Epidemiology and clinical manifestations of leishmaniasis; Diagnosis of leishmaniasis; Treatment and prevention of leishmaniasis. Uptodate 2008.
- Choi CM, Lerner EA. Leishmaniasis as an Emerging Infection. *JID Symposium Proceedings* 2001; 6: 175-182.
- Herwaldt L. Barbara; Leishmaniasis; Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo (Eds.); In Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition, p1296-1300.
- Desjeux P, Alvar J. Leishmania/HIV co-infections: epidemiology in Europe. *Ann Trop Med Parasitol* 2003; 97 (suppl 1): S3-S15.
- Paredes R, Munoz J, Diaz I et al. Leishmaniasis in HIV infection. *J Postgraduate Med* 2003; 49: 39-49.
- Guerin PJ, Olliaro P, Sundar S et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment and a proposed research and development agenda. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 494-501.
- Pintado V, Martín-Rabadán P, Rivera ML et al. Visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients. *Medicine* 2001; 80: 54-73.
- Klotz SA, Penn CC, Negvesky GJ et al. Fungal and Parasitic Infections of the Eye. *Clinical Microbiology Reviews* 2000;13: 662-685.
- De Cock KM, Rees PH, Klauss V et al. Retinal hemorrhages in Kala Azar. *Am J Trop Med Hyg* 1982; 31(5): 927-930.
- Montero JA, Ruiz-Moreno JM, Sanchis E. Intraretinal hemorrhage associated with leishmaniasis. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003; 34(3): 212-214.
- Abboud IA, Ragab HAA, Hanna LS. Experimental ocular leishmaniasis. *Brit J Ophthal* 1970;54: 256-262.
- Pal S, Aggarwal G, Haldar A et al. Diagnosis of symptomatic kala-azar by polymerase chain reaction using patient's blood. *Med Sci Monit* 2004; 10(1): MIT 1-5.
- Medrano FJ, Canavate C, Leal M et al. The role of serology in the diagnosis and prognosis of visceral leishmaniasis in patients coinfecting with human immunodeficiency virus type-1. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 59(1): 155-162.
- Marques N, Cabral S, Sá R, et al. Leishmaniose visceral e infecção por vírus da imunodeficiência humana, na era da terapêutica anti-retrovírica de alta eficácia. *Acta Med Port* 2007; 20: 291-298.
- Piarroux R, Gambarelli F, Dumon H et al. Comparison of PCR with direct examination of bone marrow aspiration, myeloculture, and serology for diagnosis of visceral leishmaniasis. *J Clin Microbiol* 1994; 32(3): 746-749.
- Braz RF, Nascimento et, Martins DR et al: The sensitivity and specificity of Leishmania chagasi recombinant K39 antigen in the diagnosis of American visceral leishmaniasis and in differentiating active from subclinical infection. *Am J Trop Med Hyg* 2002;67:344-348
- Md Gulam Musawwir Khan, Mohammad Shafiu Alam, Milka P Podder, Makoto Itoh, Kazi M Jamil, Rashidul Haque and Yukiko Wagatsuma: Evaluation of rK-39 strip test using urine for diagnosis of visceral leishmaniasis in an endemic area in Bangladesh. *Parasites & Vectors* 2010, 3:114.
- Murray HW, Berman J, Davies C et al. Advances in leishmaniasis. *Lancet* 2005; 366: 1561-1577.
- Sundar S, More DK, Singh MK et al. Failure of pentavalent antimony in visceral leishmaniasis in India: report from the center of the Indian epidemic. *Clin Infect Dis* 2003; 31: 1104-1106.
- Chappuis F, Sundar S, Hailu A et al. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? *Nat Rev Microbiol* 2007; 5(11): 873-882.
- Sundar S, Jha TK, Thakur CP et al. Oral miltefosine for Indian visceral leishmaniasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1739-1746.
- Bhattacharya SK, Sinha PK, Sundar S et al. Phase 4 trial of miltefosine for the treatment of visceral leishmaniasis. *J Infect Dis* 2007; 196: 591.
- Sindermann H, Engel KR, Fisher C et al. Oral miltefosine for leishmaniasis in immunocompromised patients: compassionate use in 39 patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1520-1523.
- Herwaldt BL, Berman JD. Recommendations for Treating Leishmaniasis with Sodium Stibogluconate (Pentostam) and Review of Pertinent Clinical Studies. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46(3): 296-306.