

## Leishmaniose mucosa: aspectos clínicos e epidemiológicos

## Mucosal leishmaniasis: epidemiological and clinical aspects.

Marcus Miranda Lessa<sup>1</sup>, Hélio Andrade Lessa<sup>2</sup>,  
Thomas W. N. Castro<sup>3</sup>, Adja Oliveira<sup>4</sup>, Albert  
Scherifer<sup>5</sup>, Paulo Machado<sup>6</sup>, Edgar M. Carvalho<sup>7</sup>

Palavras-chave: doença granulomatosa, leishmaniose,  
leishmaniose mucosa.

Keywords: granulomatous disease, leishmaniasis, mucosal  
leishmaniasis.

### Resumo / Summary

A leishmaniose tem sido documentada em diversos países, sendo estimada uma prevalência mundial de 12 milhões, com 400.000 casos novos de doença por ano. A leishmaniose tegumentar americana encontra-se situada entre as grandes endemias existentes no Brasil e na América Latina. **Objetivo:** O objetivo deste estudo é complementar o conhecimento sobre leishmaniose mucosa, apresentando a experiência dos Serviços de Imunologia e de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia. **Comentários:** A leishmaniose cutânea é a forma mais comum de leishmaniose tegumentar americana, contudo, concomitantemente ou após anos de doença cutânea podem ocorrer lesões mucosas. A leishmaniose mucosa é causada principalmente pela *L. braziliensis braziliensis* e, apesar de a mucosa nasal ser a área principalmente acometida, lesões podem também ser documentadas nos lábios, boca, na faringe e na laringe. Fatores do parasito, bem como da resposta imune do hospedeiro podem estar envolvidos na patogênese da lesão tissular na leishmaniose mucosa.

Leishmaniasis has been documented in several countries, with an estimated prevalence of 12 million people and an incidence at around 400,000 new cases per year. Leishmaniasis in the New World is one the major endemic diseases in Brazil and Latin America. **Objective:** The aim of this study was to add to the current knowledge on mucosal leishmaniasis, bringing the experience of the Immunology and Otolaryngology Departments in the Professor Edgar Santos University Hospital of the Federal University of Bahia. **Conclusion:** Cutaneous leishmaniasis is the most common form of New World Leishmaniasis; mucosal lesions may occur simultaneously or after years of disease. Mucosal leishmaniasis is caused mainly by *L. braziliensis braziliensis*; although the nasal mucosa is the most affected area, lesions may be found on the lips, mouth, pharynx and larynx. In addition to parasite-related factors, the host immune response may be involved in the pathogenicity of lesions in mucosal leishmaniasis.

<sup>1</sup> Pesquisador Associado dos Serviços de Imunologia e Otorrinolaringologia do HUPES da Universidade Federal da Bahia. Doutor em Ciências pela Disciplina de Otorrinolaringologia da FMUSP. Fellow em Cirurgia Endoscópica Nasossinusal pela Universidade de Graz/Áustria.

<sup>2</sup> Professor Adjunto da Disciplina de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia. Chefe do Serviço de Otorrinolaringologia do HUPES.

<sup>3</sup> Médico Residente do Serviço de Otorrinolaringologia do HUPES da Universidade Federal da Bahia.

<sup>4</sup> Médico Residente do Serviço de Otorrinolaringologia do HUPES da Universidade Federal da Bahia.

<sup>5</sup> Professor Adjunto do Departamento de Biointeração do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

<sup>6</sup> Pesquisador Associado do Serviço de Imunologia do HUPES da Universidade Federal da Bahia.

<sup>7</sup> Professor Titular do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia. Chefe do Serviço de Imunologia do HUPES. Serviços de Imunologia e de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Prof. Edgard Santos - Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

Endereço para correspondência: Rua João das Botas s/n Canela 40110-160 Salvador BA. Serviço de Imunologia - 5º andar Hospital Universitário Prof. Edgard Santos - UFBA.

Fax: (0xx71)245-7110 - E-mail: imuno@ufba.br/lessamm@terra.com.br

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 20 de maio de 2006. cod. 1950.

Artigo aceito em 20 de novembro de 2006.

## INTRODUÇÃO

Estudos sobre a leishmaniose no sudeste da Bahia tiveram início na década de 70, quando uma unidade de leishmaniose foi montada na região de Três Braços, município de Wenceslau Guimarães-BA<sup>1</sup>. Com a construção do Posto de Saúde de Corte de Pedra, vila localizada a cerca de 30Km da região de Três Braços, a grande maioria dos casos de leishmaniose de cerca de 20 municípios é encaminhados para este posto. Anualmente, cerca de 500 casos de leishmaniose cutânea e 10 a 20 casos de leishmaniose mucosa são vistos neste posto de saúde.

No presente estudo serão revisados os aspectos epidemiológicos e clínicos da leishmaniose mucosa, apresentando a experiência dos Serviços de Imunologia e de Otorrinolaringologia do Hospital Universitário Professor Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia.

### Aspectos epidemiológicos e taxonomia

O termo leishmaniose refere-se à infecção de hospedeiros vertebrados com os protozoários do gênero *Leishmania*, os quais, como os outros tripanossomatídeos da ordem Kinetoplástida, apresentam, caracteristicamente, um DNA extranuclear no seu citoplasma em uma organela mitocondrial, o cinetoplasto. Este gênero caracteriza-se por apresentar duas formas evolutivas durante o seu ciclo biológico nos organismos hospedeiros: amastigota, que é parasito obrigatório intracelular em vertebrados, e promastigota, desenvolvendo-se no tubo digestivo dos vetores invertebrados ou em meios axênicos de cultura.

As leishmanioses são primariamente infecções zoonóticas, afetando outras espécies que não o homem, o qual pode ser envolvido secundariamente, podendo mesmo a transmissão inter-humana ser eventualmente predominante ou exclusiva. A transmissão habitualmente se faz através da picada de espécies de flebotomídeos, pertencentes a diferentes gêneros (*Phlebotomus*, *Lutzomyia*), dependendo da localização geográfica.

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) encontra-se situada entre as grandes endemias existentes no Brasil e na América Latina<sup>2</sup>. Mesmo levando-se em conta as falhas de notificação compulsória, é evidente o crescente número de casos novos da doença. Calcula-se que a prevalência mundial de leishmaniose é de 12 milhões, acometendo 80 países e com uma estimativa de 400.000 casos novos da doença por ano<sup>3</sup>.

As leishmanioses têm ampla distribuição, sendo documentadas na África, Europa, Ásia e América<sup>3</sup>. No Velho Mundo, são identificadas como agentes causais da leishmaniose a *L. tropica*, *L. major* e *L. aethiopica*, responsáveis por causarem leishmaniose tegumentar, e a *L. donovani* e *L. infantum*, agentes causais da leishmaniose visceral. Nas Américas, a *L. chagasi* é associada com a leishmaniose visceral e várias espécies de *Leishmania* têm a capacidade de

causar leishmaniose tegumentar, tais como: *L. braziliensis* (*Lvb*), *L. amazonensis*, *L. guianensis*, *L. panamensis* e *L. mexicana*. A caracterização das espécies de leishmania que era feita inicialmente, considerando-se o comportamento do parasito no vetor, conta hoje com técnicas bioquímicas e imunológicas e de biologia molecular, através da análise de isoenzimas, reatividade com anticorpos monoclonais e análise do DNA do cinetoplasto<sup>4</sup>.

A leishmaniose mucosa é uma forma de leishmaniose tegumentar associada com a *L. braziliensis*, *L. panamensis* e menos freqüentemente com a *L. amazonensis*.

Estudos prévios têm chamado atenção de que se constituem fatores de risco para o desenvolvimento da leishmaniose mucosa a presença de lesões acima da cintura pélvica, úlceras cutâneas de grande tamanho e tratamento inadequado da leishmaniose cutânea<sup>5</sup>. Séries isoladas têm também mostrado a elevada freqüência de doença mucosa em pacientes com leishmaniose cutânea disseminada<sup>6</sup>. Neste caso específico, existem múltiplas lesões, habitualmente abaixo e acima da cintura pélvica, e a face é muito comprometida<sup>6</sup>.

### Aspectos clínicos

A leishmaniose tegumentar é mais freqüente do que a doença visceral e é caracterizada na sua forma clássica pela presença de úlcera bem delimitada de bordas elevadas (Figura 1). Na leishmaniose tegumentar americana, causada por *L. braziliensis*, estudos recentes têm mostrado que dias ou semanas antes do aparecimento da lesão cutânea ocorre um aumento de gânglios linfáticos, próximo ao local da inoculação do parasito. A linfadenopatia é não-dolorosa ou com dor leve e linfonodos com diâmetro maior do que 5cm são facilmente documentados. Como a maioria das úlceras causadas pela *L. braziliensis* é em membros inferiores, a maioria destes linfonodos é detectada em região inguinal, crural e menos freqüentemente em região poplíteia. Em membros superiores são freqüentes os gânglios epitrocleanos e axilares. Estas linfadenopatias regredem em semanas; mas, em pacientes com úlceras cutâneas com mais de 2 meses de duração, a linfadenopatia pode ainda ser observada<sup>7</sup>.

Em áreas de transmissão de *L. braziliensis* concomitantemente ou após a resolução da doença cutânea, cerca de 3% dos pacientes com leishmaniose cutânea irão desenvolver a forma mucosa da doença denominada de espúndia. Além da forma cutânea clássica e da forma mucosa, duas outras formas clínicas de leishmaniose tegumentar são bem conhecidas: a leishmaniose cutânea disseminada e a leishmaniose cutânea difusa. Em ambas as formas existem múltiplas lesões; mas, as diferenças clínicas, histopatológicas e imunológicas nestas condições são nítidas<sup>8</sup>. A leishmaniose cutânea difusa é causada em nosso meio pela *L. amazonensis* e apresenta-se sob a forma de nódulos. Não existe resposta imune celular



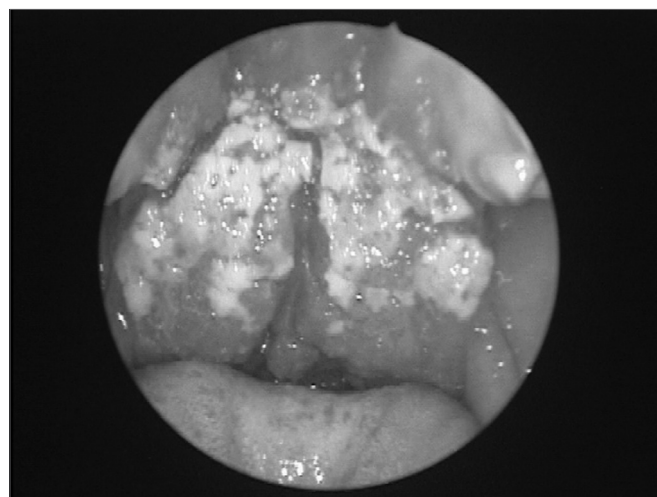
**Figura 1.** Lesão tegumentar com úlcera bem delimitada de bordas elevadas em membro inferior à direita.

contra antígenos do parasito, sendo, portanto, negativa a intradermoreação com antígeno de leishmania. O achado histopatológico é caracterizado por um infiltrado de macrófagos repletos de leishmania<sup>6</sup>. A leishmaniose cutânea disseminada caracteriza-se por lesões acneiformes que, posteriormente, podem ulcerar. Histopatologicamente há infiltrado eosinofílico e/ou linfoplasmocitário e parasitos podem ou não ser documentados na lesão. A resposta imune é variável, mas na maioria dos casos preservada<sup>6</sup>. Enquanto na leishmaniose cutânea difusa o comprometimento da mucosa nasal não é observado, na forma disseminada o envolvimento do nariz é muito freqüente<sup>6</sup>.

A razão pela qual indivíduos infectados por leishmania podem apresentar envolvimento da mucosa não é de todo conhecida. A associação da infecção por *L. braziliensis* com esta forma da doença sugere que, além do hospedeiro, fatores relacionados ao parasito sejam relevantes para o desenvolvimento da doença mucosa. Atualmente, aceita-se que a ocorrência de leishmaniose clinicamente manifesta esteja na dependência de fatores inerentes ao parasito, da resistência natural do hospedeiro e da magnitude da resposta imunológica<sup>9</sup>. Admite-se que no homem a propagação da doença, desde a lesão cutânea até o nariz, pode ocorrer por via linfática, hematogênica

(através de metástases) e raramente pelo contato direto da mucosa com a lesão cutânea como no caso de um recém-nascido de mãe com lesão cutânea em mamilo e que veio a desenvolver lesão mucosa na boca. Sabe-se, por outro lado, que a área do novelo vascular ao nível do septo nasal anterior (zona de Kiesselbach) oferece condições favoráveis ao desenvolvimento das formas amastigotas e, segundo alguns autores, a temperatura mais baixa ao nível do nariz e das zonas de passagem do bolo alimentar favorecem a instalação da leishmania nestas regiões<sup>10</sup>. A associação de baixa temperatura com leishmaniose pode, em parte, ser explicada pela documentação *in vitro* de que macrófagos cultivados na temperatura de 29°C têm menor capacidade de destruir leishmania do que macrófagos cultivados a 33°C<sup>10</sup>.

Já em 1936, Barbosa chamava a atenção da importância da leishmaniose da mucosa através de estudos de casos observados no Serviço de Otorrinolaringologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo<sup>11</sup>. A mucosa nasal consiste em local de predileção para localização das lesões provocadas pela *L. braziliensis*. Embora a mucosa bucal, a faringe e laringe possam ser atingidas, a localização preferencial da doença é na mucosa do septo nasal cartilaginoso e porções mais anteriores das fossas nasais, como o vestibulo, as conchas inferiores e por contigüidade o próprio assoalho nasal (Figura 2). A despeito da doença mucosa ser habitualmente secundária à lesão cutânea, a doença pode ser primária da mucosa e em mais de 90% das lesões mucosas, independentes de primárias ou secundárias, estão localizadas somente no nariz<sup>8</sup>.



**Figura 2.** Endoscopia de fossa nasal direita evidenciando perfuração do septo nasal anterior (\*) e lesão granulomatosa acometendo mucosa de septo nasal anterior, cabeça de concha inferior e assoalho de fossa nasal (CI = concha inferior; Se = septo).

Tanto a leishmaniose cutânea quanto a leishmaniose mucosa predominam principalmente em adultos do sexo masculino<sup>5,12</sup>, embora recentemente um maior comprometimento de crianças de ambos os sexos venha sendo documentado<sup>13</sup>. Estes últimos achados sugerem modificações no padrão de transmissão da doença, por provável mudança nos hábitos do mosquito vetor, reforçando a importância atual da transmissão peridomiciliar ou intradomiciliar<sup>13</sup>.

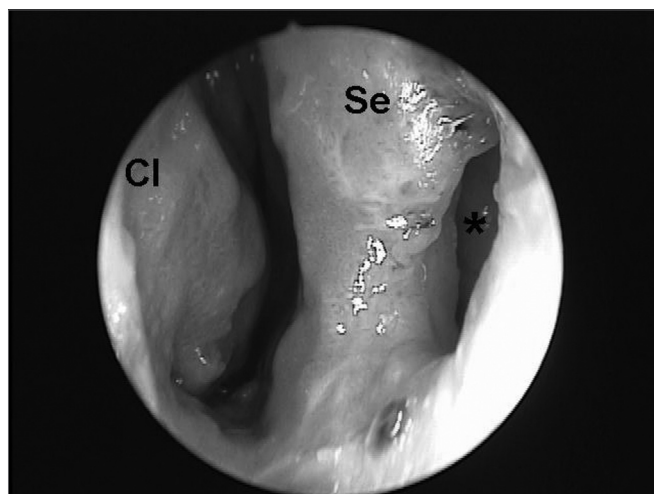
Alguns pacientes podem apresentar envolvimento da mucosa nasal, na ausência de doença cutânea<sup>12</sup>. Embora não se tenham dados sobre o sítio de penetração da leishmania, e não possa ser esclarecido que nestes indivíduos tenha havido uma forma subclínica da doença cutânea, é possível que, nos pacientes com doença mucosa sem comprometimento cutâneo, a penetração da leishmania tenha ocorrido ao nível do límen, ou seja, na transição cutâneo-mucosa da estrutura do nariz.

Estudos realizados na área endêmica de Três Braços-BA mostraram que a doença mucosa pode ocorrer até 264 meses após a lesão cutânea. Entretanto, somente 7% dos pacientes desenvolveram o acometimento da mucosa após mais de 10 anos do aparecimento da lesão cutânea<sup>8</sup>.

Os sintomas e sinais mais precoces da leishmaniose mucosa são obstrução nasal, epistaxe e o estabelecimento de granuloma no septo nasal anterior<sup>8</sup>. A princípio, há hiperemia e edema da mucosa do septo anterior, com o estabelecimento de nodulações. Nesta fase, o paciente apresenta corrimento nasal (coriza) e, em poucos dias ou meses, pode ocorrer perfuração do septo. A pele do nariz torna-se espessada, edemaciada e hiperemiada, acarretando o aumento de volume da pirâmide nasal. Com a evolução da doença o paciente passa a apresentar uma fácies leishmaniótica, conhecida como “nariz de tapir” ou “nariz de anta” em decorrência da infiltração edematosa do revestimento e das estruturas de sustentação do nariz. Posteriormente, em razão da agressão tecidual observada nesta doença, pode haver comprometimento de todo o nariz, lábio superior, palato e faringe, provocando graves deformidades (Figura 3) e mutilações, impedindo a alimentação, dificultando a respiração e a fonação.

O diagnóstico diferencial da leishmaniose mucosa pode ser feito com outras doenças granulomatosas, tais como, a blastomicose (Paracoccidiose braziliensis), hanseníase e tuberculose, todas estas também localizadas ao nível do septo nasal anterior. O grau de reação do tecido conectivo na infecção pela *L. braziliensis* é digno de nota. A fibrose cicatricial marcada por cordões esbranquiçados no processo de cicatrização das lesões mucosas distingue esta dos demais granulomas nasais anteriores.

### Envolvimento de boca, faringe e laringe na leishmaniose mucosa



**Figura 3.** Deformidade na estrutura externa da pirâmide nasal em paciente com leishmaniose mucosa.

A faringe representa o segundo sítio de eleição na instalação de lesões mucosas provocadas pela *Leishmania braziliensis*. Como no nariz, a lesão inicialmente observada ao nível da mucosa da faringe adquire um aspecto mamelonado; porém aqui, com uma infiltração edematosa muito mais intensa, principalmente da úvula e secundariamente dos pilares amigdalídeos, estendendo-se também à mucosa da parede posterior da faringe. Pode-se identificar ainda nesta fase o aparecimento de tecido de granulação pouco redundante, de permeio com o aspecto mamelonado da mucosa. A fase seguinte caracteriza-se pelo aparecimento de tecido de granulação abundante, provocando destruição tecidual importante, envolvendo inclusive o tecido linfóide do anel linfático de Waldeyer ao nível das lojas amigdalíneas. Áreas recobertas por tênue endoto fibrinoso misturam-se ao tecido de granulação de aspecto vegetante (Figura 4). Em razão da intensa agressão tecidual, no processo de cicatrização pós-tratamento específico, pode ser documentada a presença de tecido fibroso abundante, com a formação de verdadeiros cordões esbranquiçados, deformando completamente a configuração das estruturas anatômicas do véu do paladar e parede posterior da faringe, levando a estenoses amplas na comunicação da orofaringe com a rinofaringe<sup>14</sup>.

A mucosa laríngea é o 3º sítio de eleição de instalação mucosa da leishmaniose. Como na faringe, as lesões mucosas apresentam as mesmas características de tecido finamente granuloso. Pode haver nas situações de maior inflamação a presença de tecido de granulação de aspecto vegetante, recoberto às vezes por tênue endoto fibrinoso, envolvendo a mucosa de recobrimento da cartilagem epiglote, estendendo-se até a mucosa das estruturas do vestíbulo laríngeo e pregas vocais. Nesta fase, a disфонia caracterizada pelo aspecto de voz abafada está sempre presente, o que chama a atenção para o comprometimento



**Figura 4.** Tecido de granulação de aspecto vegetante acometendo palato mole e úvula, recoberto por tênue enduto fibrinoso.

do órgão<sup>14</sup>.

O comprometimento da cartilagem epiglote e das aritenóides pode ocorrer como no septo cartilaginoso, em maior ou menor intensidade, tornando a deglutição extremamente dolorosa, pela pericondrite estabelecida nestas circunstâncias. A disfagia dolorosa em graus de maior ou menor intensidade impede a alimentação normal do indivíduo, com o conseqüente comprometimento do estado geral e, em casos muito avançados, chegando à caquexia. Na cicatrização pós-tratamento são bastante evidentes as deformidades que estas cartilagens apresentam, com tecido fibroso também esbranquiçado, modificando completamente a anatomia do órgão, restando uma disfonía residual permanente<sup>14</sup>.

O ouvido habitualmente não é afetado na leishmaniose mucosa. Entretanto, o envolvimento da mucosa da rinofaringe leva ao comprometimento do orifício faríngeo da trompa de Eustáquio, situada na sua parede lateral. Pode-se estabelecer nestes casos um processo de otite média com efusão (otite média secretora crônica), fato observado em três casos constantes de nossa estatística<sup>15</sup>. A sensação de ouvido tapado, zumbidos e disacusia são queixas nestes casos<sup>14</sup>.

A leishmaniose mucosa pode comprometer a mucosa labial e rebordo gengival. Esta é uma manifestação mais rara da doença. Nestas condições o diagnóstico diferencial com a blastomicose deve ser feito, principalmente, em razão do envolvimento da mucosa gengival freqüente nos casos de infecção pelo *Paracoccidioides brasiliensis*.

## COMENTÁRIOS FINAIS

A leishmaniose mucosa é uma forma de leishmaniose tegumentar associada com a *L. braziliensis*, *L. panamensis* e menos freqüentemente com a *L. amazonensis*. A freqüência da doença é bastante variável em estudos

epidemiológicos e clínicos. Apesar de a mucosa nasal ser a área de eleição da forma mucosa da doença, ela pode também localizar-se nos lábios, boca, toda a faringe e na laringe e associa-se com elevada morbidade. Nas formas mais avançadas da leishmaniose mucosa pode haver comprometimento do ouvido médio (otite média crônica com efusão) devido ao envolvimento da rinofaringe pelo tecido granulomatoso, com alteração no funcionamento da trompa de Eustáquio. O diagnóstico diferencial da leishmaniose mucosa pode ser feito com outras doenças granulomatosas, tais como a blastomicose (*Paracoccidioides brasiliensis*), hanseníase e tuberculose, todas estas também localizadas ao nível do septo nasal anterior.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cuba-Cuba CA, Miles MA, Vexenat A, Barker DC, McMahon-Pratt D, Butcher J, et al. A focus of mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia, Brazil characterization and identification of *Leishmania* stocks isolated from man and dogs. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1985;79:500-7.
2. Organización Mundial de La Salud. Lucha contra las leishmaniasis. Ginebra; 1990.
3. Desjeux P. Human leishmaniasis: epidemiology and public health aspects. *World Health Organization* 1992;45:267-75.
4. Grimaldi GJ, David JR, McMahon-Pratt D. Identification and distribution of New World *Leishmania* species characterized by serodeme analysis using monoclonal antibodies. *Am J Trop Med Hyg* 1987;36:270-87.
5. Llanos-Cuentas EA. Estudo clínico evolutivo da leishmaniose em área endêmica de *L. braziliensis braziliensis* [Dissertação]. Brasília (DF): 1984.
6. Carvalho EM, Barral A, Costa JML, Bittencourt AL, Marsden P. Clinical and immunopathological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. *Acta Tropica* 1994;56:315-25.
7. Barral A, Guerreiro J, Bomfim G, Correia D, Barral-Netto M, Carvalho EM. Lymphadenopathy as the first sign of human cutaneous infection by *Leishmania braziliensis*. *Am J Trop Med Hyg* 1995;53:256-9.
8. Marsden PD, Llanos-Cuentas EA, Lago EL, Cuba CC, Barreto AC, Costa JML, et al. Human mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia-Brazil. An area of *Leishmania braziliensis braziliensis* transmission. III - Mucosal disease presentation and initial evolution. *Rev Soc Bras Med Trop* 1984;17:179-86.
9. Carvalho EM, Barral-Netto M, Barral A, Brodskyn CI, Bacellar O. Immunoregulation in leishmaniasis. *J Braz Ass Adv Sci* 1994;46:441-5.
10. Scott P. Impaired macrophage leishmanicidal activity at cutaneous temperature. *Parasite Immunol* 1985;7:277-88.
11. Barbosa JER. Dados estatísticos sobre os casos de leishmaniose das mucosas observados no serviço de otorrinolaringologia de Santa Casa de São Paulo. *Rev Oto-Laringol São Paulo* 1936;4:697-723.
12. Sampaio RNR, Rocha RAA, Marsden PP, Cuba CC, Barreto AC. Leishmaniose tegumentar americana: casuística do hospital da UNB. *An Bras Dermat* 1980;55:69-76.
13. Follador I, Araújo C, Cardoso MA, Tavares-Neto J, Barral A, Carvalho EM et al. Surto de leishmaniose tegumentar americana, Santo Amaro, Bahia (Brasil). *Rev Soc Bras Med Trop* 1999;p.497-503.
14. Lessa, HA. Aspectos Clínicos, Imunológicos e Terapêuticos da Leishmaniose Mucosa [Dissertação]. Salvador(BA): Universidade Federal da Bahia; 1999.
15. Lessa HA, Carvalho EM, Marsden PD. Eustacian tube blockage with consequent middle ear infection in mucosal leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop* 1994;103.