

LEISHMANIOSE CUTÂNEA

Uma doença rara em Portugal ?

LENEA CAMPINO, PEDRO ABRANCHES

Unidade de Leishmaniose. Instituto de Higiene e Medicina Tropical. Universidade Nova de Lisboa.

RESUMO/SUMMARY

A leishmaniose cutânea constitui um grave problema de Saúde Pública, pela sua morbilidade e pelas cicatrizes desfigurantes que pode causar. Estima-se o aparecimento de um milhão a um milhão e meio de novos casos por ano, em todo o Mundo. Em Portugal é considerada uma doença rara. Casos esporádicos têm sido descritos, e dado as manifestações clínicas serem semelhantes às provocadas por *Leishmania tropica*, considerou-se ser, esta espécie, a envolvida, embora nunca tenha sido identificado o agente patogénico. Em 1994, o parasita isolado de uma lesão cutânea, num caso autóctone português, foi identificado como *Leishmania infantum* zimodemo MON-29. A espécie *L. infantum* tem sido o único agente responsável pelos casos autóctones de leishmaniose cutânea no Sudoeste da Europa. Como é demonstrado neste trabalho, a leishmaniose cutânea não deverá ser considerada como uma doença rara em Portugal.

Palavras-chave: Leishmaniose cutânea. *Leishmania infantum*. *Zimodemos*.

CUTANEOUS LEISHMANIASIS IN PORTUGAL

Due to its morbidity and disfiguring scars, cutaneous leishmaniasis is a serious Public Health problem. The incidence of the disease, world wide, is estimated to be of 1 million to 1.5 million cases per year. In Portugal, it has been considered a rare disease and sporadic cases have been described. In Southwest Europe, *Leishmania infantum* has been the only agent responsible for the autochthonous cases of cutaneous leishmaniasis. In 1994, in an portuguese clinical case, the parasite isolated from a cutaneous lesion was identified as *L. infantum* zymodeme MON-29. As described in this work cutaneous leishmaniasis should not be considered, any longer, a rare disease in Portugal.

Key words: Cutaneous leishmaniasis. *Leishmania infantum*. *Zymodemes*.

INTRODUÇÃO

As leishmanioses constituem um conjunto de doenças parasitárias, com aspectos clínicos e epidemiológicos muito variados, causadas por um protozoário do género *Leishmania*. Atingem cerca de doze milhões de pessoas em

noventa e sete países, com a estimativa de um milhão a um milhão e meio de novos casos de leishmaniose cutânea (LC) em cada ano, e quinhentos mil casos de leishmaniose visceral¹.

As principais espécies de *Leishmania* causadoras de LC no Velho Mundo são: *Leishmania (Leishmania) major* Yakimoff & Schokor, 1914, *Leishmania (Leishmania) tropica* Wright, 1903, *Leishmania (Leishmania) aethiopica* Bray, Ashford & Bray, 1973 e *Leishmania (Leishmania) infantum* Nicolle, 1908.

As três primeiras espécies existem nas regiões áridas da Ásia e da África, embora estudos epidemiológicos recentes tenham provado a extensão do território geográfico de *L. tropica* ao Sul da Europa e países do Mediterrâneo Oriental².

A forma clínica mais frequente de LC no Velho Mundo é a forma localizada, também conhecida por Botão do Oriente. Esta forma é caracterizada por lesões cutâneas limitadas, sem envolvimento visceral ou das mucosas³. Estas lesões, embora possam encontrar-se em qualquer parte do corpo, localizam-se preferencialmente nas áreas descobertas, acessíveis aos flebotomos⁴. Na maior parte dos casos a lesão é única e localizada na face, atingindo mais as crianças como acontece com *L. tropica* e *L. infantum*⁵. *L. major* afecta também os membros e, durante as epidemias, a doença tende a ser mais grave, com lesões múltiplas, que por vezes ulceram profundamente, deixando cicatrizes desfigurantes¹. *L. aethiopica*, que é usualmente uma doença da criança, aparece como um nódulo solitário que ulcera e cicatriza em menos de dois anos, manifestando-se raramente como uma leishmaniose cutânea disseminada, em indivíduos anérgicos⁶. *L. infantum*, que foi recentemente isolada em lesões cutâneas de doentes da bacia mediterrânica, tem sido o único agente identificado como responsável pelos casos autóctones de LC no Sudoeste da Europa^{7,8}.

Ao contrário do que acontece com a maior parte dos eucariontes identificáveis pela sua morfologia, os parasitas do género *Leishmania* possuem uma grande homogeneidade estrutural, o que impede a identificação das espécies com base nas suas características morfológicas. Assim, a identificação e classificação destes parasitas foi efectuada, até aos anos setenta, tendo em conta a sua patogénese, o tipo de hospedeiro, a distribuição geográfica e outras características epidemiológicas, constituindo os factores extrínsecos de identificação das espécies. Sem que tenham sido desvalorizados estes factores, surgiram outros métodos de identificação, baseados nas características intrínsecas, isto é relacionados com o genoma, que permitem a distinção de espécies e variantes dentro de cada espécie⁹. Actualmente, o método de referência, para a classificação subgenérica e subespecífica, tem como fundamento a mobilidade electroforética dos isoenzimas¹⁰. O conjunto de isolados

com o mesmo perfil isoenzimático (zimograma) representa um zimodemo. De acordo com esta nomenclatura, proposta pelo Centro de Referência de Montpellier (Laboratoire d'Ecologie Médicale et Pathologie Parasitaire, Université de Montpellier, France), foram considerados como sendo os zimodemos dermatrópicos de *L. infantum* mais comuns na bacia mediterrânica os descritos no Quadro I, revelando alguns uma distribuição geográfica muito limitada¹¹. Cada um deles, constituindo uma variante enzimática, difere do zimodemo MON-1, responsável pela leishmaniose visceral do tipo mediterrânico, na mobilidade electroforética de dois ou três isoenzimas.

Quadro I - Distribuição geográfica dos principais zimodemos dermatrópicos de *L. infantum* na bacia mediterrânica*

Zimodemo	País
MON-24	Espanha, Itália, França, Portugal, Argélia, Tunísia
MON-29	Espanha, França, Portugal
MON-33	Espanha, França
MON-78	Malta, Itália
MON-11	França
MON-111	Itália

*adaptado de Gradoni & Gramiccia¹¹

Foram Belazzoug et al¹² quem primeiro descreveram *L. infantum* zimodemo MON-24, isolado a partir de uma lesão cutânea de um doente da Argélia, conhecendo-se actualmente a sua mais ampla distribuição geográfica que engloba a Sardenha, Itália continental, Tunísia, França, Espanha e Portugal¹³⁻¹⁸. MON-24, o zimodemo dermatrópico mais comum em Itália, provoca, usualmente, uma lesão única sem complicações e de resolução espontânea em 12 a 24 meses, assemelhando-se clinicamente às lesões provocadas por *L. tropica*¹⁹. No nosso País, o zimodemo MON-24 foi isolado a partir de um flebotomo capturado na Região do Alto Douro e de um caso de leishmaniose visceral, num doente co-infectado com o vírus da Imunodeficiência Humana, residente na Região Metropolitana de Lisboa^{15,17}.

Na Grécia, o primeiro caso de LC causado por *L. infantum* foi descrito por Frank et al²⁰ e revelou tratar-se do zimodemo MON-1. Este mesmo zimodemo já foi encontrado como responsável de casos esporádicos de LC na Argélia²¹

e em Espanha¹⁸. Em Itália, cerca de 20% dos *stocks* isolados na LC correspondem ao zimodemo MON-1²².

Em Portugal, os casos de LC que estão referenciados na literatura pertencem à forma localizada. A lesão *clássica* surge sob a forma de um nódulo localizado na área de inoculação do parasita pelo vector, um insecto do género *Phlebotomus* (*Ph.*). Posteriormente, este nódulo ulcera, evoluindo, em seguida, para a cura deixando uma cicatriz indelével com alteração da pigmentação cutânea.

Em 1994, foi isolado de uma lesão cutânea supraciliar, numa doente imunocompetente residente no concelho de Serpa, uma estirpe identificada como *L. infantum* zimodemo MON-29²³. Este caso foi, até agora, o único que se conhece, no País, de identificação do agente causador de LC. Este zimodemo é responsável por formas cutâneas de leishmaniose em França e Espanha²⁴, e já foi encontrada nos vectores, *Ph. ariasi* e *Ph. perniciosus*, em Espanha²⁵.

Em Portugal, a LC é considerada uma doença muito rara. O primeiro caso foi descrito em 1943, por Tavares, que diagnosticou a parasitose pelo exame histológico de uma lesão na região malar de um indivíduo de 50 anos. O doente pertencia à Região do Alto Douro que é conhecida, desde a década de 40, como um foco endémico de leishmaniose visceral²⁶. Em 1970, Aguiar²⁷ fez uma revisão dos vinte e um casos de Botão do Oriente descritos até àquela data. A maioria dos casos, de origem rural, ocorreram em adultos provenientes das bacias hidrográficas dos rios Douro, Tejo e Sado. Desde 1979 até 1996, foram diagnosticados dez casos de LC em doentes adultos residentes na proximidade de barragens do Distrito de Castelo Branco²⁸. Manso et al²⁹ apresentaram como casuística do Serviço de Pediatria do Hospital de Vila Real, 25 casos referentes ao período de Julho de 1991 a Junho 1996. A idade das crianças estava compreendida entre os onze meses e os seis anos e eram residentes na bacia hidrográfica do Rio Douro. Em todos estes casos descritos nunca foi identificada a espécie de *Leishmania* causadora das lesões. Em Portugal, tal como aconteceu no resto da Europa, sempre se pensou que o Botão do Oriente fosse causado por *L. tropica* ou *L. major*²⁸. O facto de estar identificada a estirpe de apenas um caso autóctone, não nos permite concluir que seja *L. infantum* MON-29 a única responsável pela LC no País. No entanto, a observação deste caso, a existência do zimodemo MON-24 e dos vectores *Ph. ariasi* e *Ph. perniciosus* permite afirmar que a espécie *L. infantum*, que é a responsável pela forma visceral, também pode igualmente ser causadora da LC, tal como acontece nos outros países do Sudoeste da Europa.

CONCLUSÃO

Embora a LC não seja tão frequente no nosso País como em Itália ou Espanha, onde se verificam focos endémicos¹³⁻¹⁸, deverá deixar de ser encarada como uma doença muito rara.

BIBLIOGRAFIA

- DESJEUX P: Leishmaniasis. Public Health Aspects and Control. Clin Dermatol 1996; 14: 417-423
- PRATLONG F, LANOTTE G, ASHFORD R, et al: Le complexe *Leishmania tropica*. A propos de l'analyse numérique de 29 souches identifiées par la méthode enzymatique. In: Leishmania: taxonomie et phylogénèse. Applications éco-épidémiologiques, Montpellier, IMEEE (Ed.), 1986; pp. 129-137.
- DEDET JP: Leishmanioses dans le monde. Med Armées 1994; 22, 1: 7-10.
- DEDET JP, ESTERRE P, PRADINAUD R: Individual clothing prophylaxis of cutaneous leishmaniasis in the Amazonian area. Trans R S Trop Med Hyg 1987;81:748
- BELLAZOUG S, AMMAR-KHODJA A, BELKAID M, et al: La leishmaniose cutanée du nord de l'Algérie. Bull Soc Pathol Exot 1985; 85: 615-622
- BERHE N, HAILU A, GEMETCHU T: Human immunodeficiency virus and recurrence of cutaneous leishmaniasis long after healed localized cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania aethiopia*. Trans R S Trop Med Hyg 1995; 89: 400-401
- PRATLONG F, RISPAIL P, MORENO G et al: Leishmaniose cutanée a *Leishmania infantum* MON-24, observée à Grasse (Alpes-Maritimes) chez un enfant tunisien. Ann Parasitol Hum Comp 1989; 64: 506-509
- GIUDICE P, MARTY P, LACOUR JP et al: Cutaneous Leishmaniasis due to *Leishmania infantum*. Arch Dermatol 1998; 134: 193-198
- SHAW J: Taxonomy of the Genus *Leishmania*: Present and Future Trends and their Implications. Mem Inst Oswaldo Cruz 1994; 89: 471-478
- RIOUX JA, LANOTTE G, SERRES E et al: Taxonomy of *Leishmania*. Use of isoenzymes. Suggestions for a new classification. Ann Parasitol Hum Comp 1990; 65: 111-125
- GRADONI L, GRAMICCIA M: *Leishmania infantum* tropism: strain genotype or host immune status? Parasitol Today 1994; 10: 264-267
- BELLAZOUG S, LANOTTE G, MAAZOUN R et al: Un nouveau variant enzymatique de *Leishmania infantum* Nicolle, 1908, agent de la leishmaniose cutanée du nord de l'Algérie. Ann Parasitol Hum Comp 1985; 60: 1-3
- BETTINI S, GRAMICCIA M, GRADONI L et al: Leishmaniasis in Sardinia. IV Epidemiological appraisal of cutaneous leishmaniasis and biochemical characterisation of isolates. J Trop Med Hyg 1990; 93: 262-269
- GRAMICCIA M, BEN-ISMAIL R, GRADONI L et al: A *Leishmania infantum* enzymatic variant, causative agent of cutaneous leishmaniasis in north Tunisia. Trans R S Trop Med Hyg 1991; 85: 370-371
- PIRES C, SANTOS-GOMES G, PRATLONG F et al: Phlébotomes

- du Portugal. Infestation naturelle de *Phlébotomus ariasi* par *Leishmania infantum* MON-24 dans le foyer de l'Alto-Douro. Ann Parasitol Hum Comp 1991; 66: 47-48
16. MARTY P, PRATLONG F, MARCELET B et al: *Leishmania infantum* MON-24 isolé d'une lésion cutanée contractée dans la banlieue de Nice (France). Parasite 1994;1:175-176
17. CAMPINO L, SANTOS-GOMES G, PRATLONG F et al: HIV-*Leishmania* co-infection in Portugal: isolation of *Leishmania infantum* MON-24. Trans R Soc Trop Med Hyg 1994; 88: 394
18. SANCHEZ J, MARTINEZ F, LECEA J et al: *Leishmania infantum* Nicolle, 1908 from southern Spain: Characterisation of the strains from human visceral and cutaneous leishmaniasis and from sandflies; with a numerical analysis of the isoenzymatic data. Syst Parasitol 1996;33:177-182
19. GRAMICCIA M, GRADONI L, TROIANI M: HIV-*Leishmania* co-infections in Italy. Isoenzyme characterization of *Leishmania* causing visceral leishmaniasis in HIV patients. Trans R S Trop Med Hyg 1992;86:161-163
20. FRANK C, HADZIANDONIOU M, PRATLONG F et al: *Leishmania tropica* and *Leishmania infantum* responsible for cutaneous leishmaniasis in Greece: sixteen autochthonous cases. Trans R S Trop Med Hyg, 1993;87:184-185
21. HARRAT Z, PRATLONG F, BELLAZOUG S et al: *Leishmania infantum* and *L. major* in Algeria. Trans R S Trop Med Hyg 1996;90:625-629.
22. GRAMICCIA M, GRADONI L, ANGELICI M: Epidemiology of Mediterranean leishmaniasis caused by *Leishmania infantum*: isoenzyme and kDNA analysis for the identification of parasites from man, vectors and reservoirs. In: Leishmaniasis. The Current Status and New Strategies for Control, New York, NATO ASI Series Plenum Press, 1989; pp. 21-37
23. CAMPINO L, SANTOS-GOMES G, PRATLONG F et al: Género *Leishmania* em Portugal. Zimodemos isolados a partir do reservatório doméstico e silvático, do vector e de casos humanos autóctones e importados. V Congresso Ibérico de Parasitologia, Évora. Acta Parasitol Port 1997;4:65 abst
24. RIOUX JA, MORENO G, LANOTTE G et al: Two episodes of cutaneous leishmaniasis in man caused by different zymodemes of *Leishmania infantum* s. l. Trans R S Trop Med Hyg 1986; 80: 1004.
25. SANCHEZ J, MARQUEZ F, SANCHEZ C, et al: The variability of the etiological agent of leishmaniasis in the north-east of the Almería Region, south-east Spain. Syst Parasitol 1995; 30: 233-238.
26. RAMOS A, FARINHOTE A: Contribuição para o conhecimento do kala-azar em Portugal. An Inst Med Trop 1952;2:1485-1500
27. AGUIAR S: Botão do Oriente em Portugal. Gazeta Sanitária 1970;19 (4):193-195
28. MELO H, GIL J, VALENTE A: Leishmaníase cutânea. Casos clínicos Hospital Amato Lusitano - Castelo Branco. Rev Saúde Amato Lusitano 1996;1:15-17
29. MANSO J, DIAS F, NETO E: Leishmaníase Cutânea Localizada. Acta Pediatr Port 1998;29:21-24



Instituto de Higiene e Medicina Tropical. Lisboa.