LEISHMANIOSES

Dra. Cristiana de Melo Trinconi Tronco

Laboratório de Leishmanioses

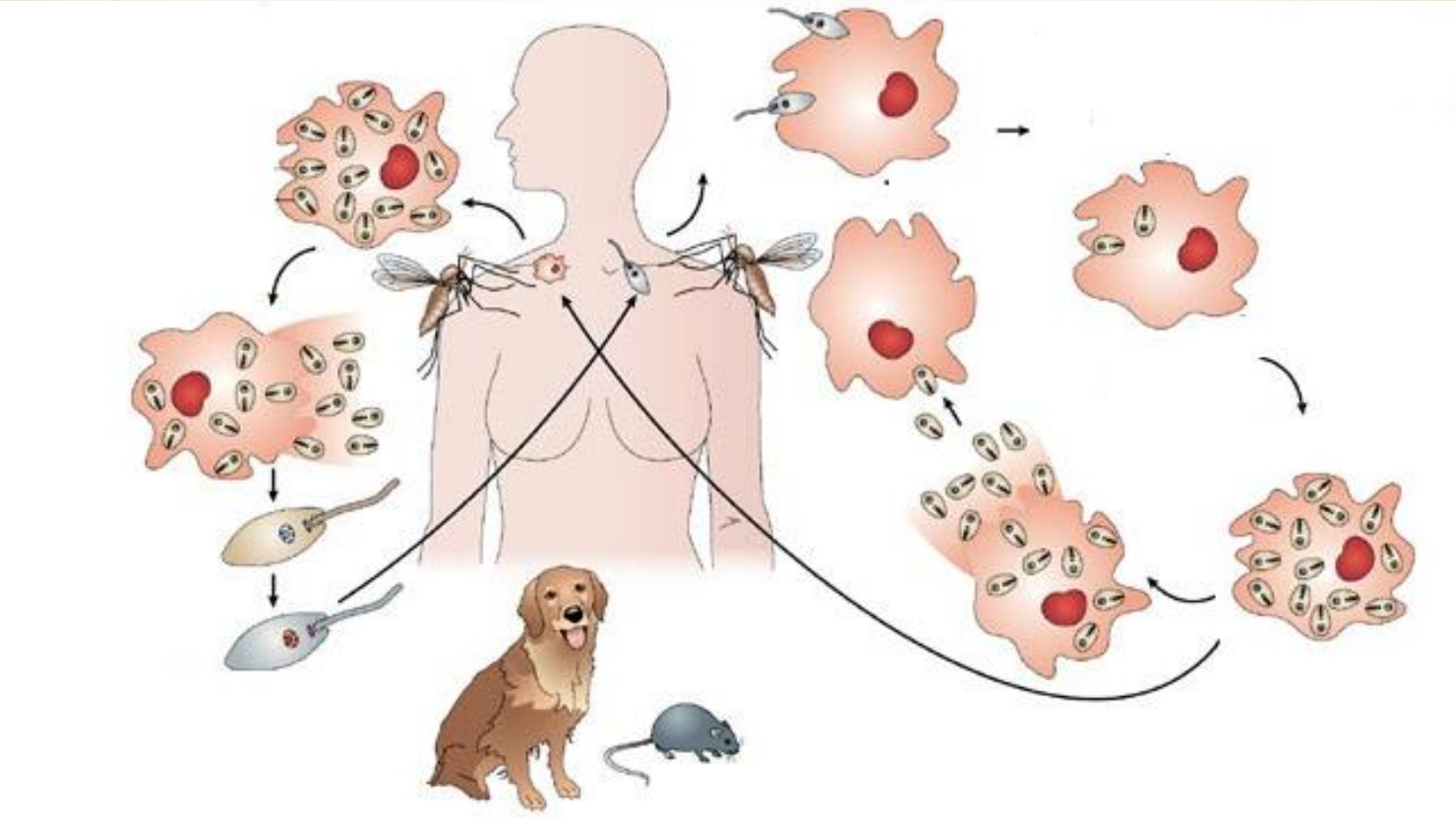
Instituto de Ciências Biomédicas II

Universidade de São Paulo – USP

Leishmanioses

Leishmanioses

- Ciclo de vida -



Leishmanioses

- 20 espécies patogênicas para humano

Leishmaniose Visceral

LV

Leishmaniose Tegumentar

LCL

LMC

LCD

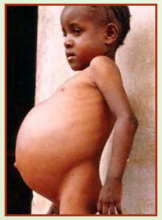
LCDF

(WHO, 2016)

Table 1.
***Leishmania* found in humans**

Subgenus	*L. (Leishmania)*	*L. (Leishmania)*	*L. (Viannia)*	*L. (Viannia)*
Old World	*L. donovani* *L. infantum*	*L. major* *L. tropica* *L. killicki*[a] *L. aethiopica* *L. infantum* ←		
New World	*L. infantum*	*L. infantum* ← *L. mexicana* *L. pifanoi*[a] *L. venezuelensis* *L. garnhami*[a] *L. amazonensis*	*L. braziliensis* *L. guyanensis* *L. panamensis* *L. shawi* *L. naïffi* *L. lainsoni* *L. lindenbergi* *L. peruviana* *L. colombiensis*[b]	*L. braziliensis* *L. panamensis*
Principal tropism	Viscerotropic	Dermotropic	Dermotropic	Mucotropic

[a] Species status is under discussion
[b] Taxonomic position is under discussion



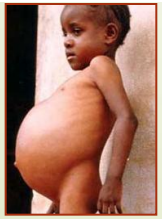
PKDL

(WHO, 2010)

Table 1.
***Leishmania* found in humans**

Subgenus	*L. (Leishmania)*	*L. (Leishmania)*	*L. (Viannia)*	*L. (Viannia)*
Old World	*L. donovani* *L. infantum*	*L. major* *L. tropica* *L. killicki*[a] *L. aethiopica* *L. infantum*		
New World	*L. infantum*	*L. infantum* *L. mexicana* *L. pifanoi*[a] *L. venezuelensis* *L. garnhami*[a] *L. amazonensis*	*L. braziliensis* *L. guyanensis* *L. panamensis* *L. shawi* *L. naïffi* *L. lainsoni* *L. lindenbergi* *L. peruviana* *L. colombiensis*[b]	*L. braziliensis* *L. panamensis*
Principal tropism	Viscerotropic	Dermotropic	Dermotropic	Mucotropic

[a] Species status is under discussion
[b] Taxonomic position is under discussion



LCL

LMC

LCD

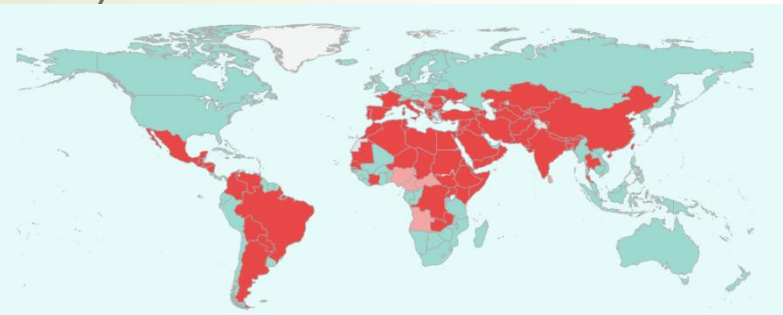
LCDF

(WHO, 2010)

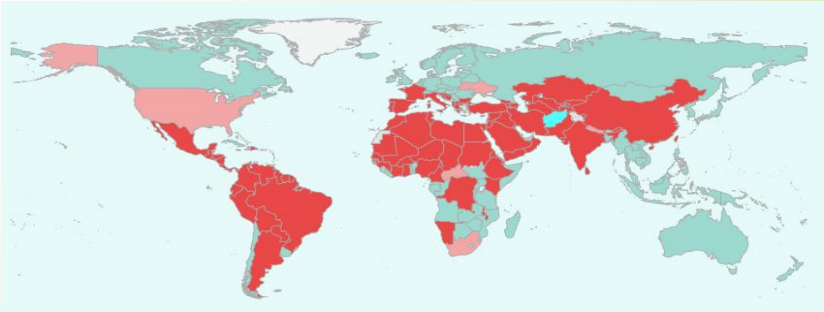
Epidemiologia

- Endêmica em 98 países
- 12 milhões de casos
- 2 milhões de novos casos /ano
- 70.000 mil mortes / ano
- > 1 bilhão de pessoas vivem em área de risco

Leishmaniose Visceral



Leishmaniose Tegumentar



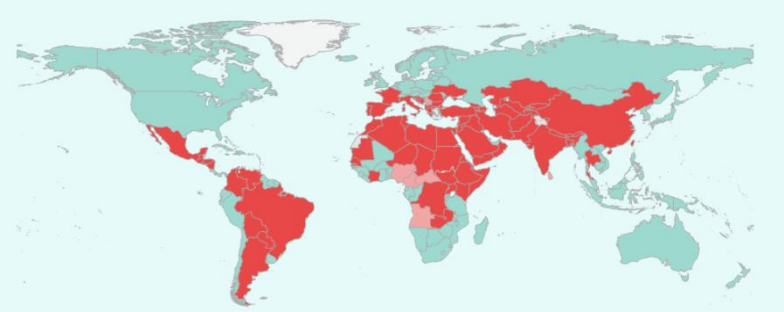
(WHO, 2016)

Epidemiologia

- Acomete principalmente:
  - crianças
  - homens de meia idade
  - Indivíduos imunocomprometidos
- Endêmica em países menos desenvolvidos ou em regiões mais pobres, como áreas rurais remotas

Griensven et al., 2010
(A) Bihar, India
(B) east Africa

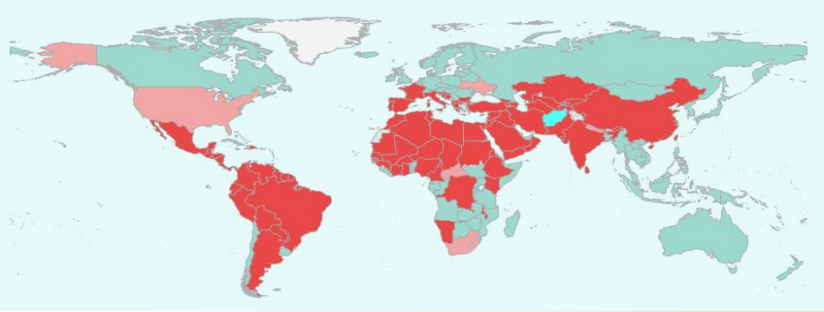
Epidemiologia



Leishmaniose Visceral:

- Endêmica em 70 países
  - + de 90% dos casos ocorrem em apenas 6 países:
    - Índia, Bangladesh, Sudão, Sudão do Sul , Brasil e Etiópia
- Incidência no Brasil:
  - 1980 – 1.500 casos
  - 2010 - ~5.000 casos
    - Minas Gerais, Ceará, Maranhão, Bahia, Pará e Tocantins

Epidemiologia



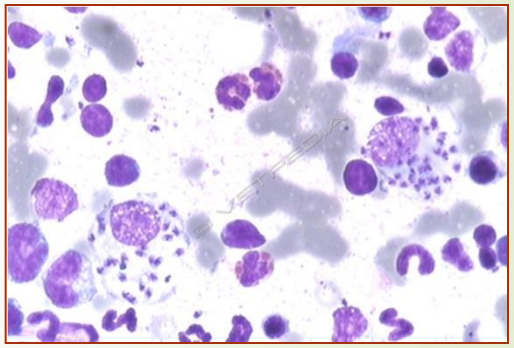
Leishmaniose Cutânea

- 70 a 75% dos casos estão presentes em 10 países
  - Afeganistão, Argélia, Colambia, Brasil, Irã, Síria, Etiópia, Sudão do Norte, Costa Rica e Peru
- Incidência no Brasil:
  - 2010 – mais de 30.000 casos
    - Pará, Maranhão, Bahia, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Rondônia e Amazonas

Diagnóstico

Leishmaniose Cutânea

- Sinais Clínicos
  - Lesões na pele, mucosa
- Exames parasitológicos
  - Punção aspirativa
  - Biópsia de pele
  - Cultura – promastigotas
- Teste de Montenegro
  - Hipersensibilidade tardia
  - Resposta celular
  - > 5mm = positivo
- PCR de lesão
  - centros de referência



Diagnóstico

Leishmaniose Visceral

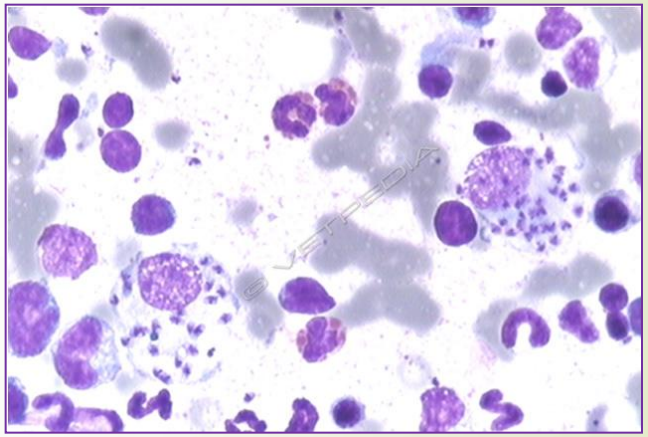
- Sinais Clínicos
  - Febre
  - Perda de peso
  - Hepato esplenomegalia
  - Linfoadenomegalia

- Exames laboratoriais
  - Pancitopenia
  - hipergamaglobulinemia

Diagnóstico

Leishmaniose Visceral

- Exames parasitológicos
  - Punção aspirativa
    - Baço, fígado, linfonodo
  - Cultura - promastigotas

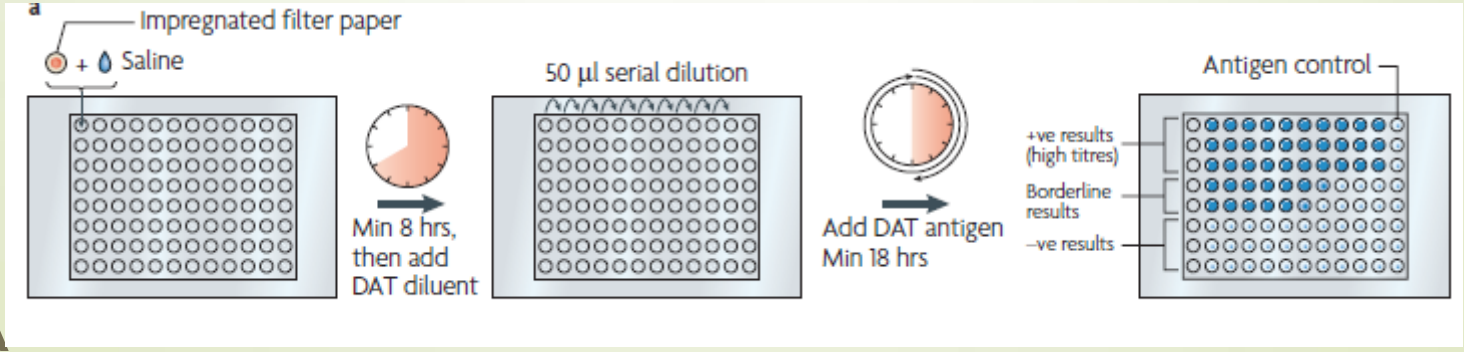


- Exames moleculares
  - PCR de sangue e órgão
    - centros de referência

Diagnóstico

Leishmaniose Visceral

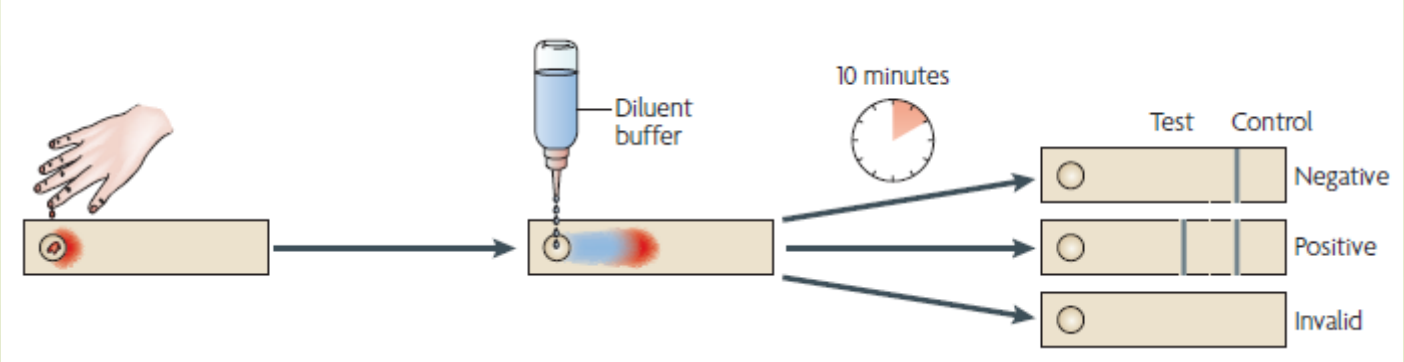
- Exames imunológicos
  - ELISA, imunofluorescência indireta (IFA) e western blot – pouco adaptado para campo
  - Teste de aglutinação direta (DAT)
    - Soro/ sangue + antígeno Leish
    - 18 horas
  - Teste rápido de aglutinação direta (FAST)
    - 2 – 3 horas (validação)



Diagnóstico

Leishmaniose Visceral

- Exames imunológicos
  - Teste imunocromatográfico - antígeno rK39
    - rK39 = "Kinesin-related protein"
    - Complexo *L. donovani* (LV)
    - Sensibilidade variável em diferentes regiões
    - fácil, rápido (10-20 min) e barato



Chappuis et al., 2007

Diagnóstico

- Exames imunológicos
  - LIMITAÇÕES:
    - Detecção de Ac após cura clínica
      - Casos de recidiva da doença NÃO pode ser diagnosticado por sorologia
    - Pacientes assintomáticos
      - Sorologia positiva

Testes baseados em detecção de anticorpos precisam sempre ser realizados em paralelo com outro método de diagnóstico!

Tratamento

- Limitado arsenal terapêutico
- Potencialmente tóxicos e eficácia variável
  - diferenças entre espécies, cepas e regiões
    - interação entre parasitas, vetores e hospedeiros locais
    - modo de transmissão (zoo ou antroponótica)
- Informações limitadas sobre PK e PD

Tratamento

- Antimoniais Pentavalentes (Sb^{v})
- Anfotericina B
- Miltefosina
- Pentamidina
- Paromomicina

Terapêutica de Leishmaniose

- Múltiplos problemas:
  - Baixa eficácia
  - Elevada toxicidade
  - Alto custo
  - Baixa acessibilidade
  - Longa duração
  - Administração parenteral
  - Seleção de parasitas resistentes

Administração intralesional

Resistência

- Antimoniais
  - Índia - Falha terapêutica de 65% dos pacientes com LV
  - Brasil
    - Eficácia variável
    - Bahia (*L. braziliensis*) – taxa de cura de 50,8%
    - Amazonas (*L. guyanensis*) - taxa de cura de 26,3 - 55%
- Miltefosina
  - Nepal (LV) - taxa recidiva com 6 e 12 meses - 10,8% e 20%
  - Paciente co-infectado com HIV
    - mutação do gene transportador de milt

Co-infecção Leishmania/HIV

- Desenvolve formas clínicas mais severas
- Não-responsivos aos fármacos utilizados
- Tratamento:
  - retrovirais + Sb^V ou L-AmB
  - Terapia de manutenção
- Sobreposição de toxicidade
  - nefrotoxicidade
- Alta taxa de recidivas:
  - 60% - 6 meses
  - 90% - 12 meses
- Alta letalidade (10 – 20%)

Tratamento

- Imprevisível e insatisfatório!

- Novas alternativas quimioterápicas....
  - Descoberta de novos fármacos
  - Reposicionamento de fármacos
  - Novas estratégias quimioterápicas
    - terapia combinada

Terapia Combinada

- Reduzir o tempo de tratamento e dose total
  - Maior adesão dos pacientes, menor toxicidade, menor custo
- Retardar emergência de parasitas resistentes
  - Aumentar tempo de vida terapêutica dos fármacos
- Aumentar eficácia terapêutica em pacientes não responsivos
  - HIV

Estudos Clínicos:

- Fármacos atuais (Sb^V, AmB, Milt)
  - Pacientes com LC, LMC, LV, LV/HIV
    - Índia, Irã, África, Peru

Prevenção e Controle

- Diagnóstico e tratamento de casos humanos
  - Individuo doente = reservatório (ciclo antroponótico)
  - Indivíduos assintomáticos (grande desafio)

Prevenção e Controle

- Controle de vetores
  - Spray de inseticidas em casas e abrigos de animais (DTT)
  - Telas tratadas com inseticidas
  - Controle do ambiente
  - Proteção individual
    - repelentes (citronela)

Prevenção e Controle

- Controle do reservatório animal (cães)
  - Triagem sorológica e eutanásia de cães positivos

Prevenção e Controle

- Mobilização e conscientização social

Obrigada!

Contato:

cristrinconi@gmail.com

Bibliografia

- Croft SL, Olliaro P. Leishmaniasis chemotherapy--challenges and opportunities. Clin Microbiol Infect. 2011 Oct;17(10):1478-83. Review.
- Seifert K. Structures, targets and recent approaches in anti-leishmanial drug discovery and development. Open Med Chem J. 2011;5:31-9. doi: 10.2174/1874104501105010031. Epub 2011 Mar 9.
- van Griensven J, Balasegaram M, Meheus F, Alvar J, Lynen L, Boelaert M. Combination therapy for visceral leishmaniasis. Lancet Infect Dis. 2010 Mar;10(3):184-94. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70011-6. Review.
- Chappuis F, Sundar S, Hailu A, Ghalib H, Rijal S, Peeling RW, Alvar J, Boelaert M. Visceral leishmaniasis: what are the needs for diagnosis, treatment and control? Nat Rev Microbiol. 2007 Nov;5(11):873-82. Review.
- Singh OP, Hasker E, Boelaert M, Sundar S. Elimination of visceral leishmaniasis on the Indian subcontinent. Lancet Infect Dis. 2016 Sep 28. (16)30140-2. Review.
- REITHINGER, R.; DUJARDIN, J. C.; LOUZIR, H.; PIRMEZ, C.; ALEXANDER, B.; BROOKER, S. Cutaneous leishmaniasis. Lancet Infect. Dis., v. 7, n. 9, p. 581-596, 2007.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Control of the leishmaniases. Report of a WHO expert committee. World Health Organ Tech. Rep., v. 949, p. 1–186, Set 2010.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. O. Research priorities for Chagas disease, human African trypanosomiasis and leishmaniasis. World Health Organ Tech. Rep. Ser., n. 975, p. v-xii, 1-100, 2012