

LEISHMANIOSE: Uma Grande Endemia



Beatriz S Stolf
Depto de Parasitologia
ICB II- USP

Endêmica em 98 países

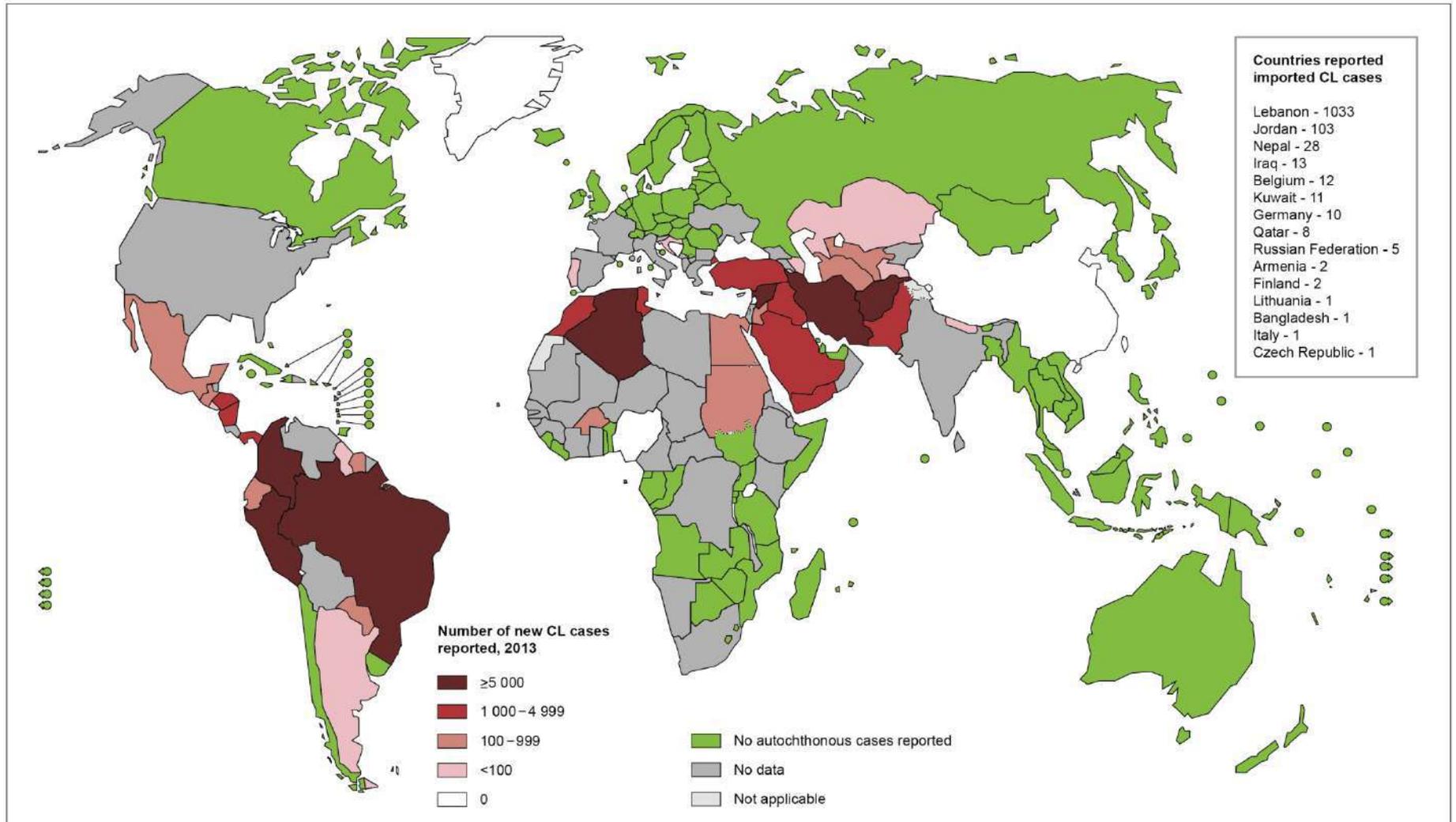
~12 milhões de pessoas infectadas

2 milhões de casos novos / ano

350 milhões de pessoas ameaçadas de infecção

Alta incidência no Brasil

Distribuição Geográfica da Leishmaniose Cutânea (Tegumentar)



1,5 milhão de casos novos por ano

(2013)

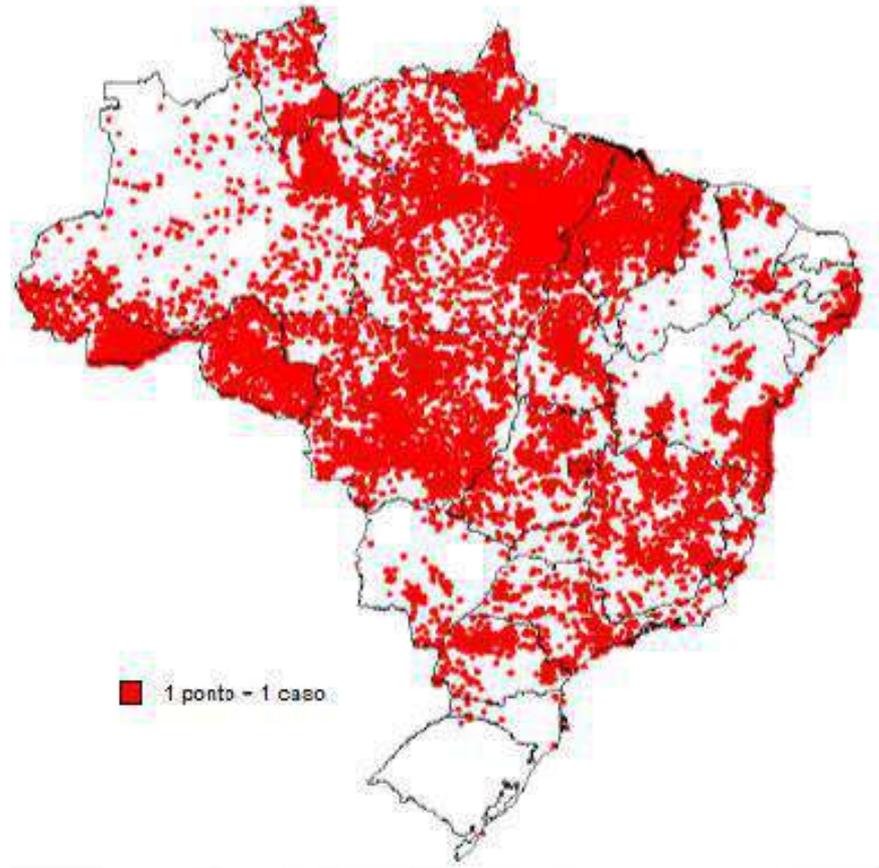
Leishmaniose Tegumentar no Brasil: 72.800-119.600 casos/ano

Table 7. Reported and estimated incidence of cutaneous leishmaniasis in the American region.

	Reported CL cases/year	Years of report	Estimated annual CL incidence
Argentina	261	2004–2008	730 to 1200 ¹
Belize		no data	
Bolivia	2647	2004–2008	7400 to 12,200 ¹
Brazil	<u>26,008</u>	2003–2007	to <u>119,600</u> ¹
Colombia	17,420	2005–2009	48,800 to 80,100 ¹
Costa Rica	1249	2002–2006	3500 to 5700 ¹
Dominican Republic		no data	0 to 0
Ecuador	1724	2004–2008	4800 to 7900 ¹
El Salvador		no data	0 to 0
French Guyana	233	2004–2008	650 to 1100 ¹
Guatemala	684	2004–2008	1900 to 3100 ¹
Guyana	16	2006–2008	50 to 70 ¹
Honduras	1159	2006–2008	3200 to 5300 ¹
Mexico	811	2004–2008	2300 to 3700 ¹
Nicaragua	3222	2003–2007	9000 to 14,800 ¹
Panama	2188	2005–2009	6100 to 10,100 ¹
Paraguay	431	2004–2008	1200 to 2000 ¹
Peru	6405	2004–2008	17,900 to 29,500 ¹
Suriname	3	2005–2007	8 to 14 ¹
Venezuela	2480	2004–2008	6900 to 11,400 ¹
REGION	66,941		187,200 to 307,800

¹Underreporting considered mild (2.8–4.6-fold) based on data from Argentina [29].

Leishmaniose Tegumentar no Brasil



Fonte: Sinan/SVS/MS

2015

Tegumentar= cutânea, cutânea difusa e mucosa

Principais agentes da LTA no Brasil:

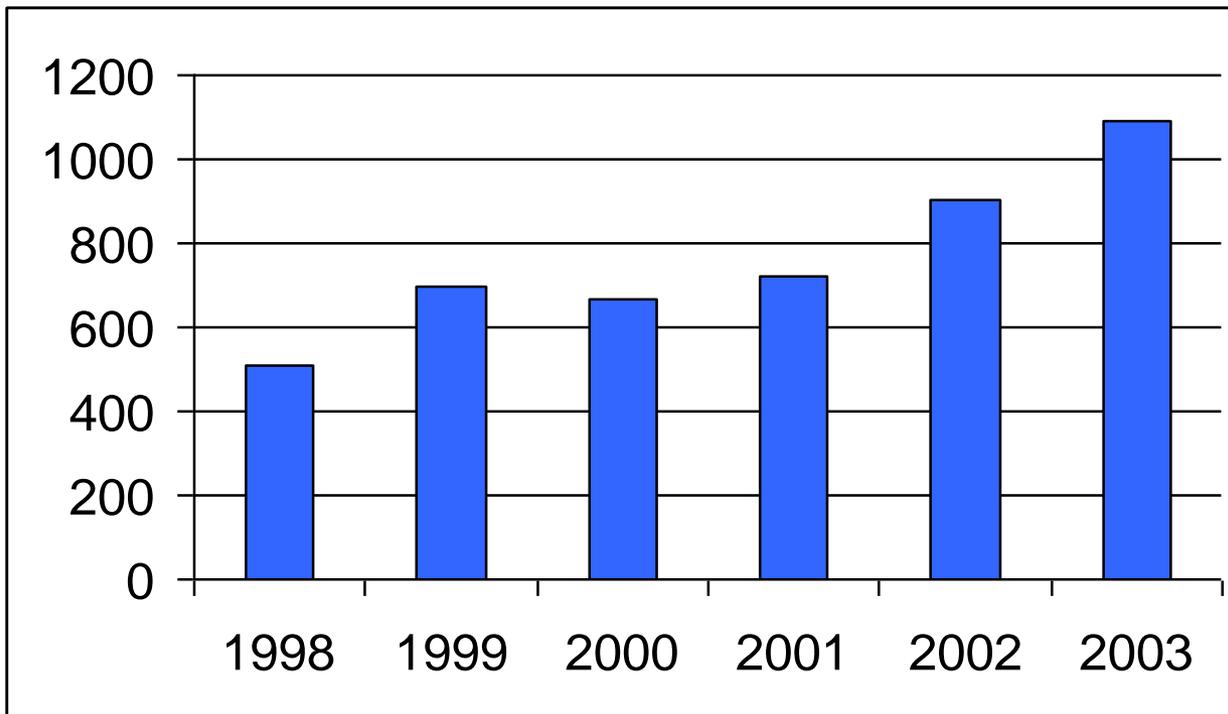
Leishmania (V.) braziliensis, *L.(L.) amazonensis*



Fonte: SVS/MS

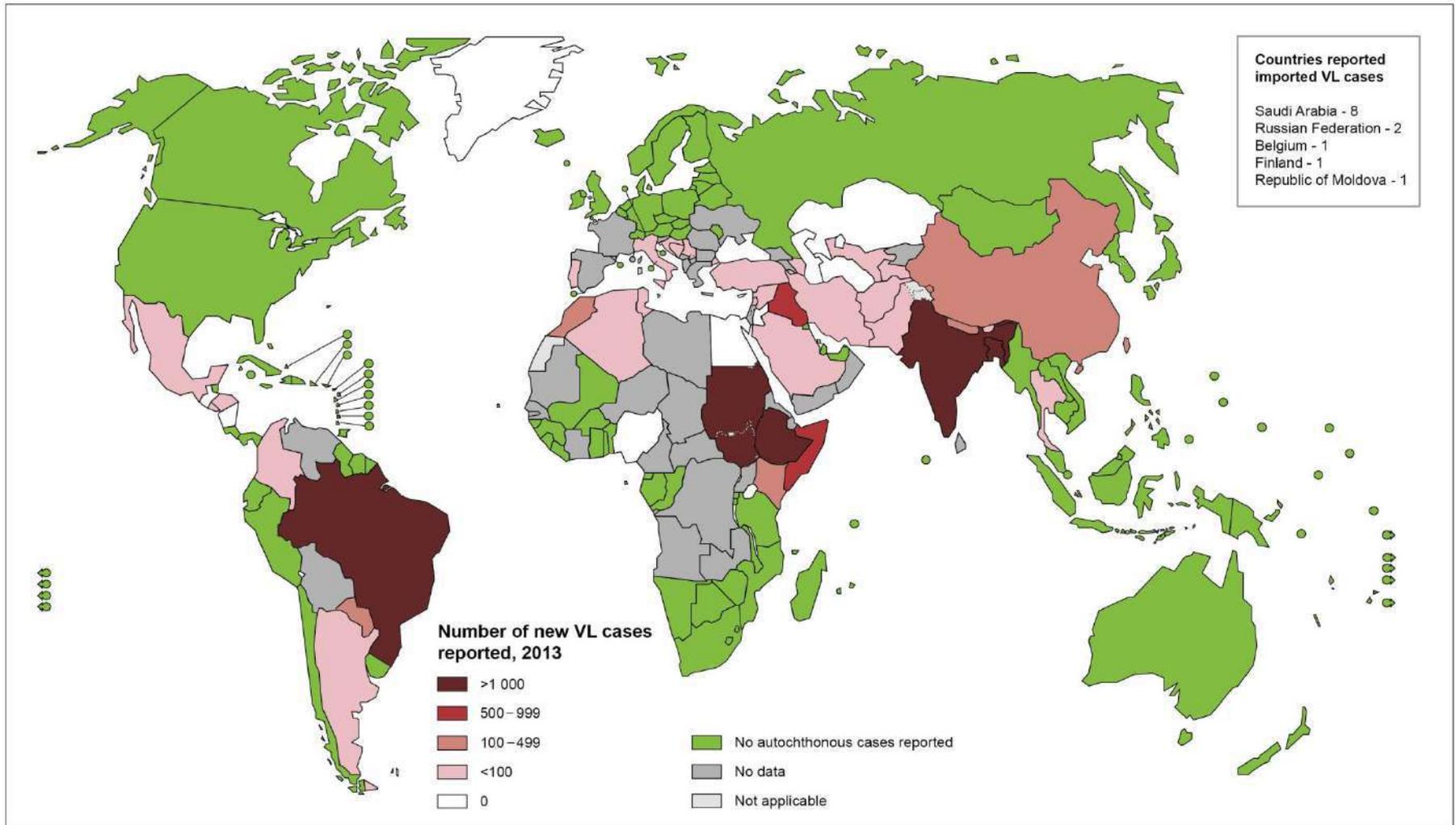
2005

Leishmaniose cutânea - Estado de SP



SUCEM

Distribuição Geográfica da Leishmaniose Visceral



500.000 casos novos por ano

2013

Leishmaniose Visceral no Brasil: 4200 e 6300 casos/ano

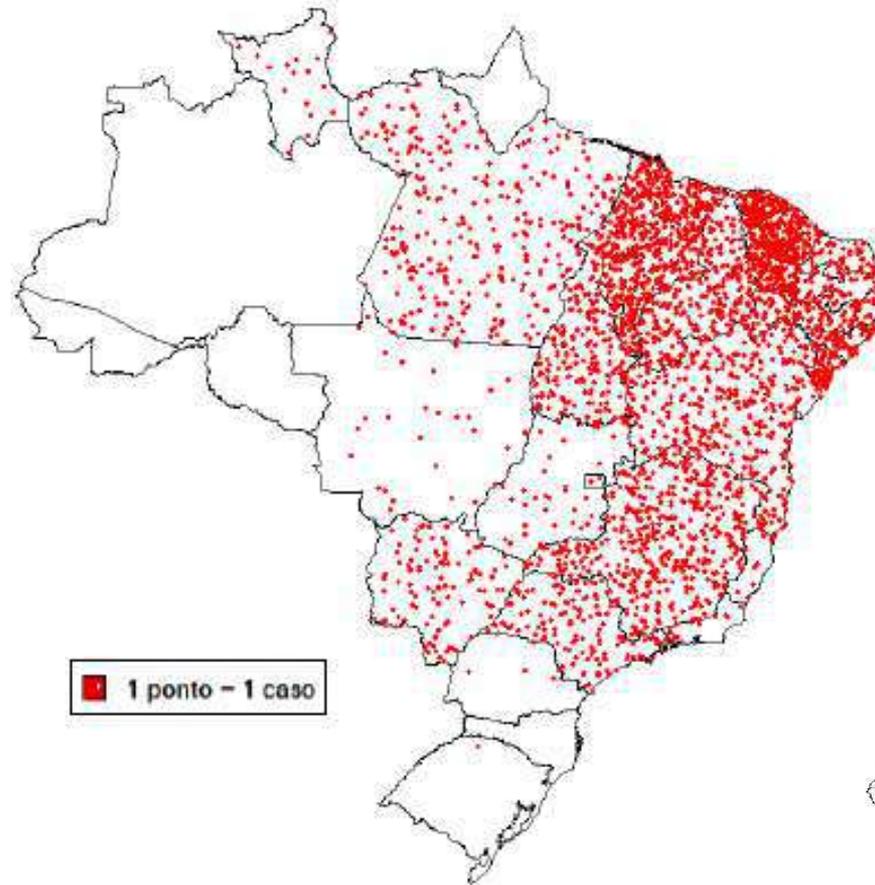
Table 1. Reported and estimated incidence of visceral leishmaniasis in the American region.

	Reported VL cases/year	Years of report	Estimated annual VL incidence
Argentina	8	2004–2008	20 to 30 ¹
Bolivia	0	2008	
Brazil	<u>3481</u>	2003–2007	<u>4200</u> to <u>6300</u> ²
Colombia	60	2004–2008	70 to 110 ²
El Salvador		no data	
Guatemala	15	2004–2008	20 to 30 ²
Honduras	6	2004–2008	7 to 10 ²
Mexico	7	2004–2008	8 to 12 ²
Nicaragua	3	2003–2007	3 to 5 ²
Paraguay	48	2004–2008	100 to 200 ¹
Venezuela	40	2004–2008	50 to 70 ²
Region	3668		4500 to 6800

¹Underreporting considered moderate (2–4-fold) based on recent introduction of VL into the country.

²Underreporting considered mild (1.2–1.8-fold) based on data from Brazil [25].

Leishmaniose Visceral no Brasil



Fonte: Sinan/SVS/MS

2015

DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS HUMANOS DE LV POR MUNICÍPIO DO ESTADO DE SÃO PAULO – 1999 A 2006

1999

Municípios da DIR VI



Fonte: Div. de Zoonoses

2000

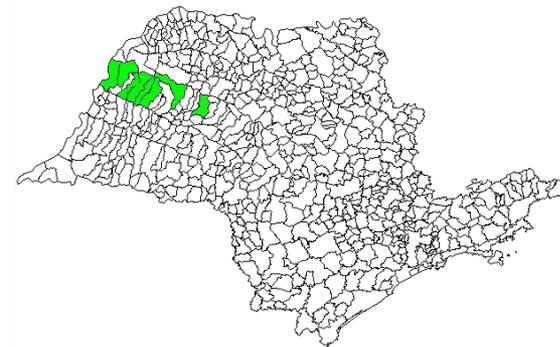
Municípios da DIR VI



Fonte: Div. de Zoonoses

2001

Municípios da DIR VI



Fonte: Div. de Zoonoses

2002

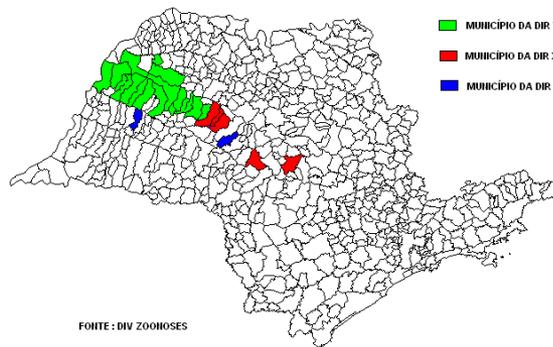
Municípios da DIR VI
Municípios da DIR X



Fonte: Div. de Zoonoses

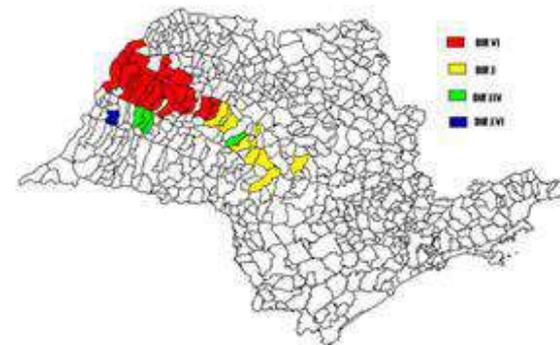
2004

MUNICÍPIO DA DIR VI - ARAÇA
MUNICÍPIO DA DIR X - BAURÚ
MUNICÍPIO DA DIR XIV - MARI



FORNTE : DIV ZOOIHOSES

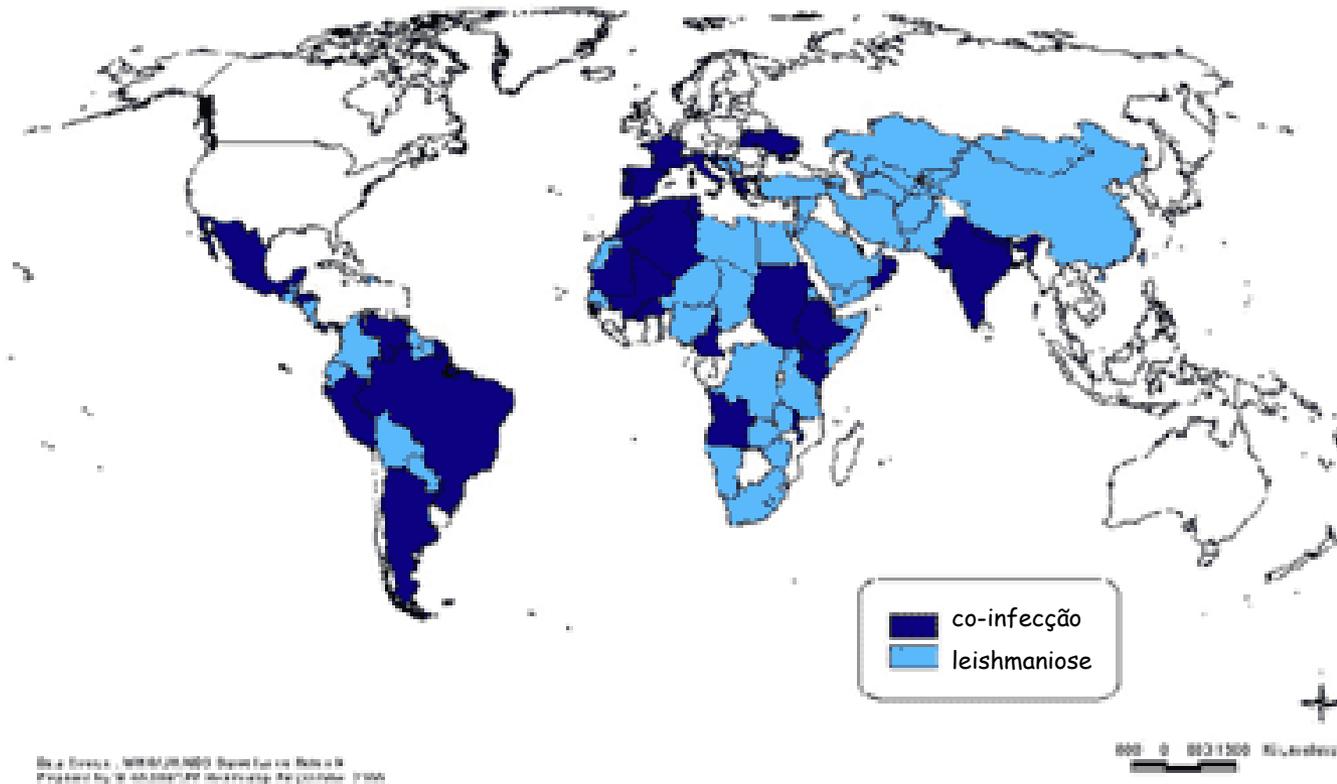
2006



FORNTE: DIV. ZOOIHOSES / J. ERIC

Distribuição geográfica leishmaniose visceral/AIDS

34 Countries Reporting Leishmania / HIV Co-Infection Worldwide



Associação entre leishmaniose visceral e AIDS

Leishmaniose visceral acelera AIDS

HIV ativa leishmaniose em portadores antes assintomáticos

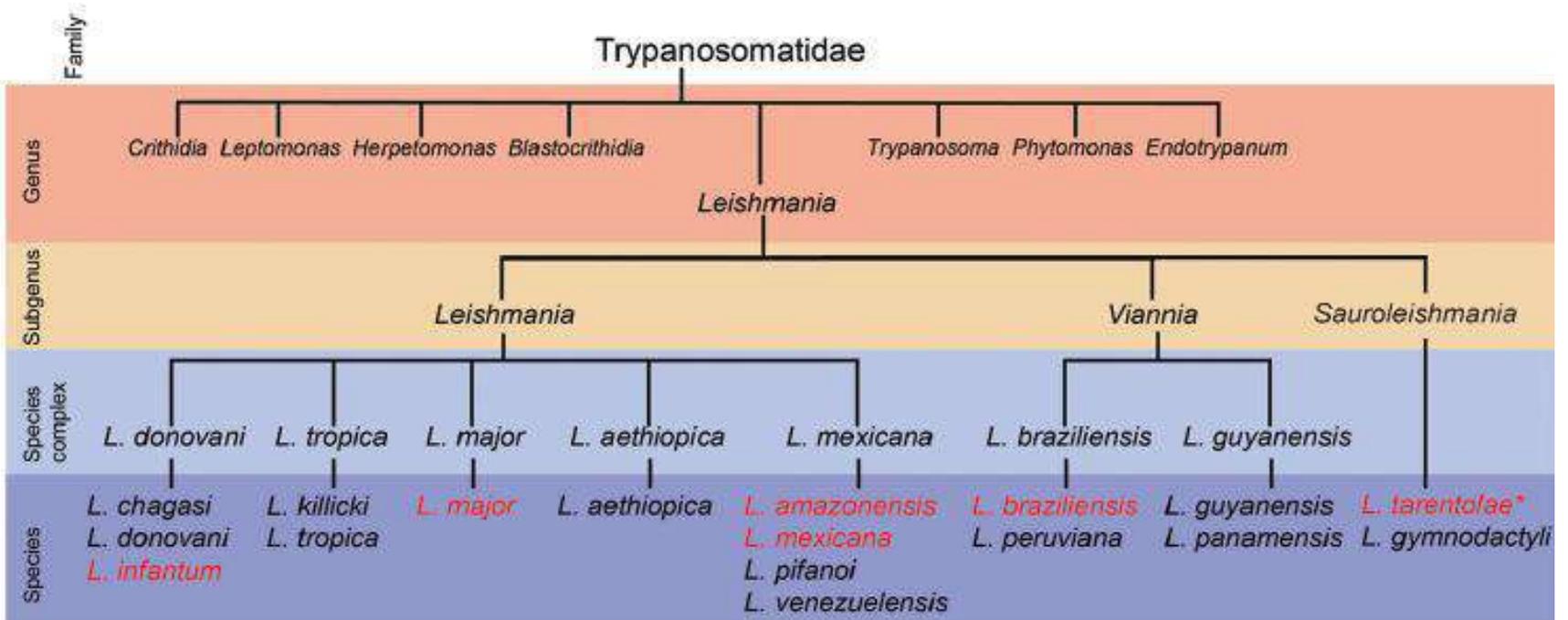
Tratamento HIV reduz *Leishmania*

Por que há associação entre as doenças?

Leishmania

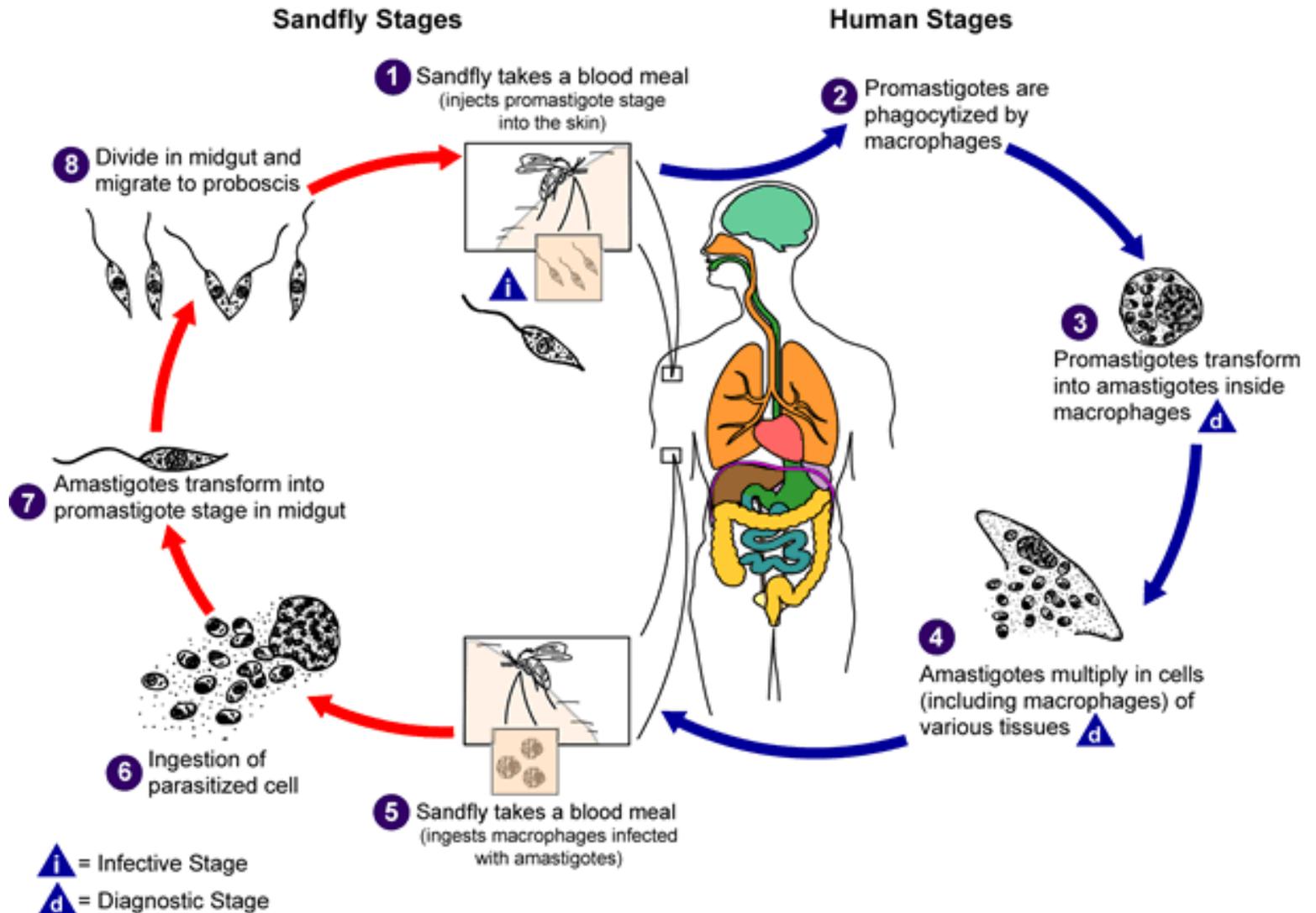
Ordem Kinetoplastida

Família Trypanosomatidae



Real et al., 2013

CICLO



VETORES

Flebotomíneos- Ordem Phlebotominae

5 gêneros e 700spp

30spp são vetores de leishmaniose

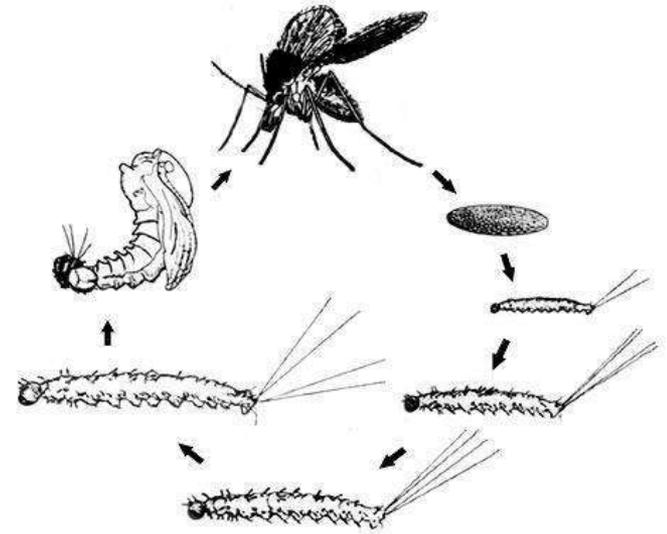


Lutzomyia e Psychodopigus
nas Américas

Phlebotomus na África,
Europa e Ásia

“**Mosquito (!)** palha”, birigui

VETORES



2-3mm, corpo e asas peludas

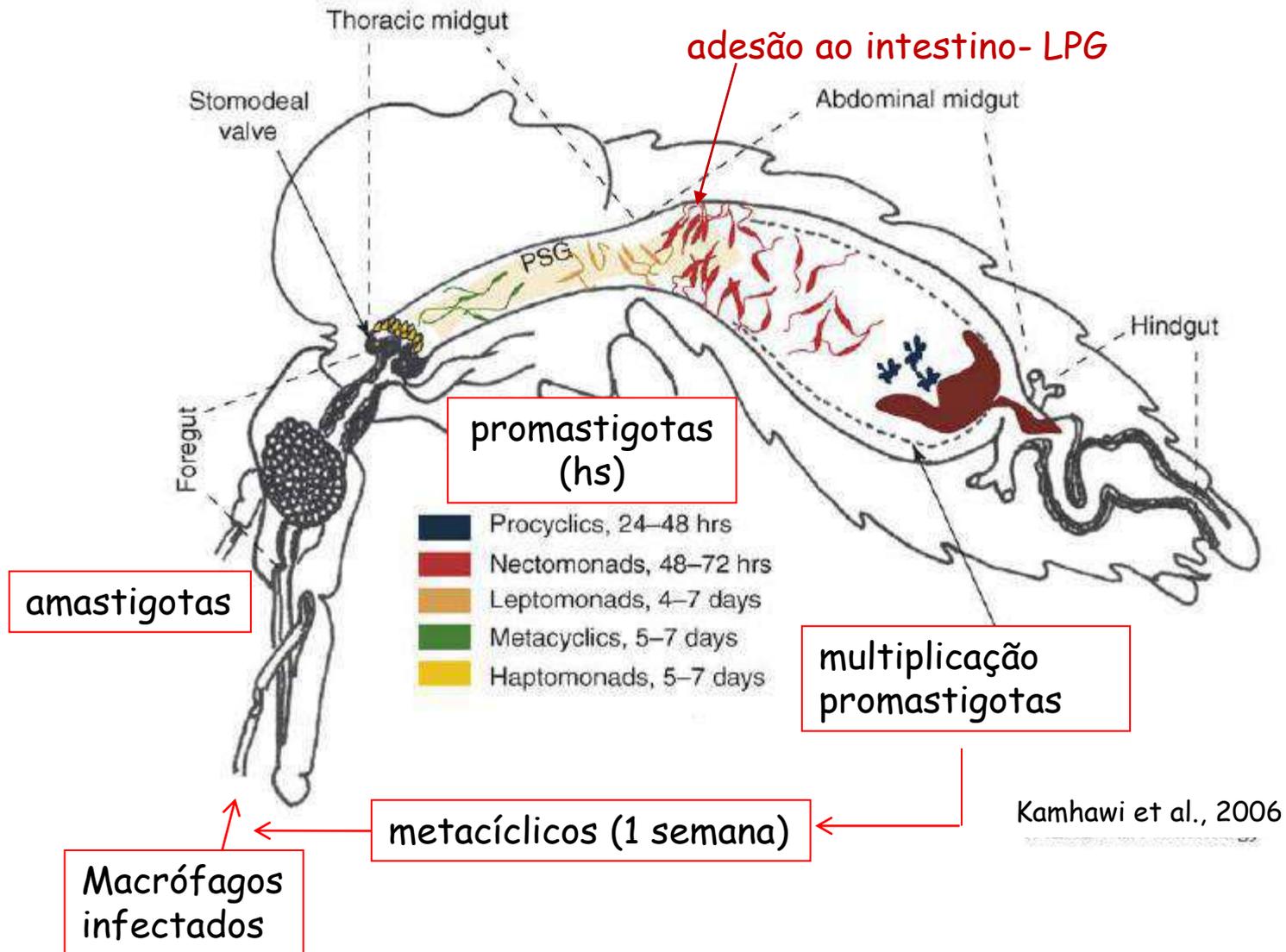
Regiões tropicais e temperadas (20 a 30°C)

A **fêmea** se alimenta de sangue ao entardecer/noite

Larvas e pupas: habitat úmido, quente e com nutrientes

Difícil encontrar locais de desova, larvas e pupas:
difícil controle!

DESENVOLVIMENTO NO VETOR



Desenvolvimento no vetor: 10 dias (4 a 25)

SOBREVIVÊNCIA NO VETOR

Conclusão da metaciclogênese: saliva e sangue

Migração para região anterior: açúcar e outros

Inóculo: **regurgitação** do aglomerado de metacíclicos devido ao "promastigote secretory gel (PSG) plug"

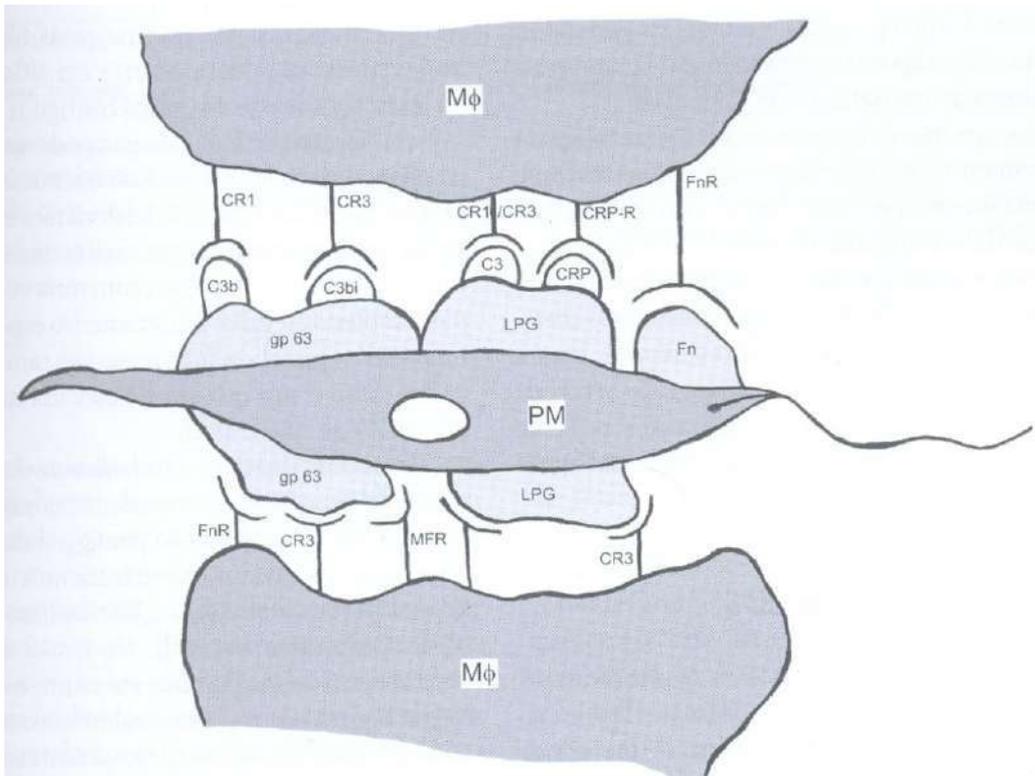
Saliva do vetor:

a. induz vasodilatação,

b. previne a coagulação,

c. tem propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias (inibe ativação de macrófagos)

ADESÃO DE PROMASTIGOTA AO MACROFÁGO



Fagocitose "facilitada"

gp63, LPG, PPG, "PS-like"

CR, FnR, MR, CRP, PS-R

SOBREVIVÊNCIA NO MACRÓFAGO

- gp63 (protease) inativa complemento: C3b-C3bi (liga CR3)
Entrada via CR3 inibe "burst" oxidativo
- gp63 (protease) e LPG protegem o parasita de enzimas lisossomais
- Diminuição de MHC II na superfície do macrófago
- Usa IL-2 como fator de crescimento, reduz inflamação (IFN γ , IL1)
- LPG induz TGF β e IL10 e inibe produção NO
- SOD: protege contra radicais superóxido

Mecanismos de escape do Sistema Imune

Fagocitose silenciosa via receptor de complemento
gp63 inativa complemento

Redução MHC II no macrófago

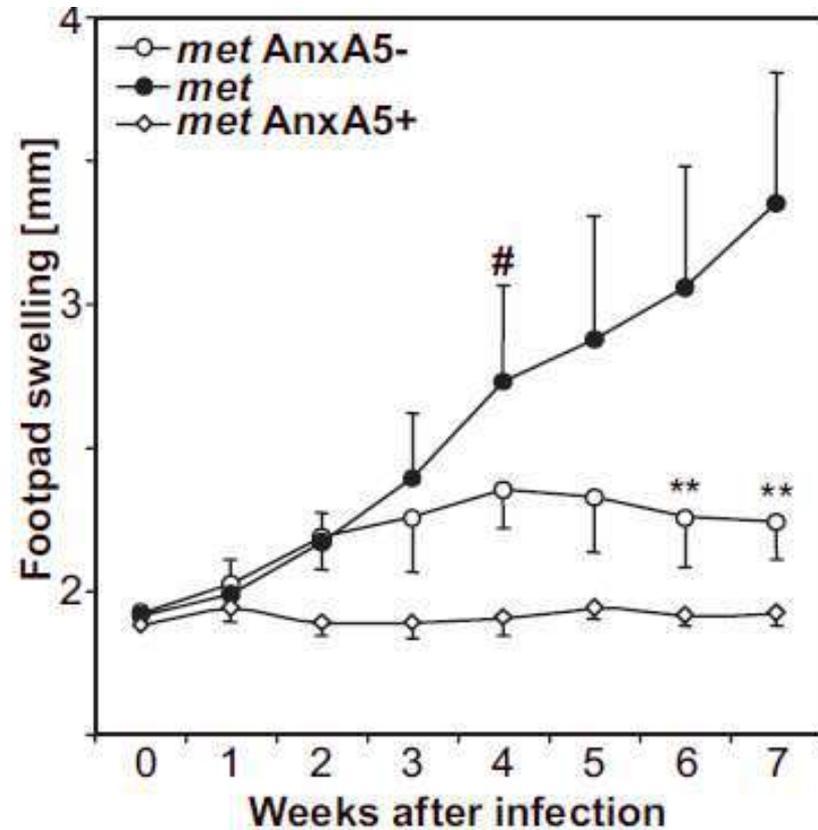
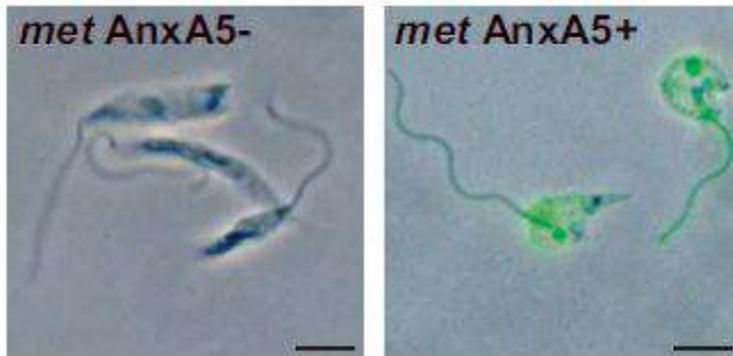
Uso de IL2, redução de IL1 e IFN γ

Leishmaniose visceral: imunossupressão- aumento IL-10
e TGF β , redução IL-12 e IFN- γ

Apoptose e mimetismo apoptótico

Fagocitose por neutrófilos

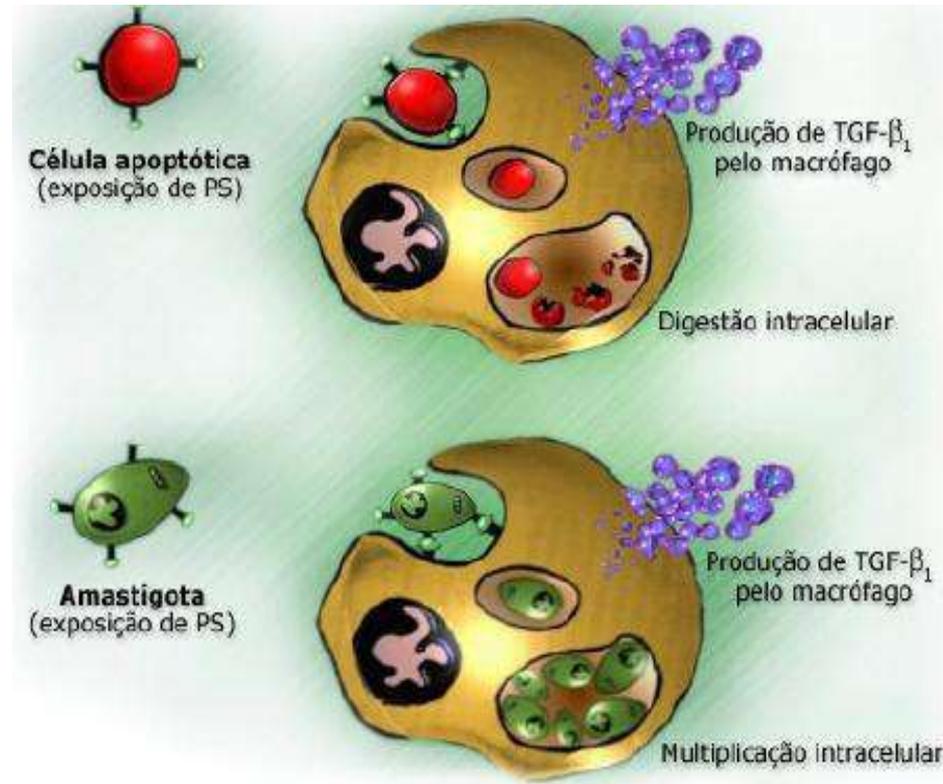
"Apoptose" (promastigotas)



Van Zandbergen et al., 2006

Promastigotas apoptóticos "altruístas" induzem TGF β e inativam macrófago

“Mimetismo Apoptótico” (amastigotas)



Deolindo, 2008

Amastigotas expõem “PS” mas não morrem

Neutrófilos e *Leishmania*: Cavalo de Tróia?

Rápido recrutamento de neutrófilos após inoculação (30min)

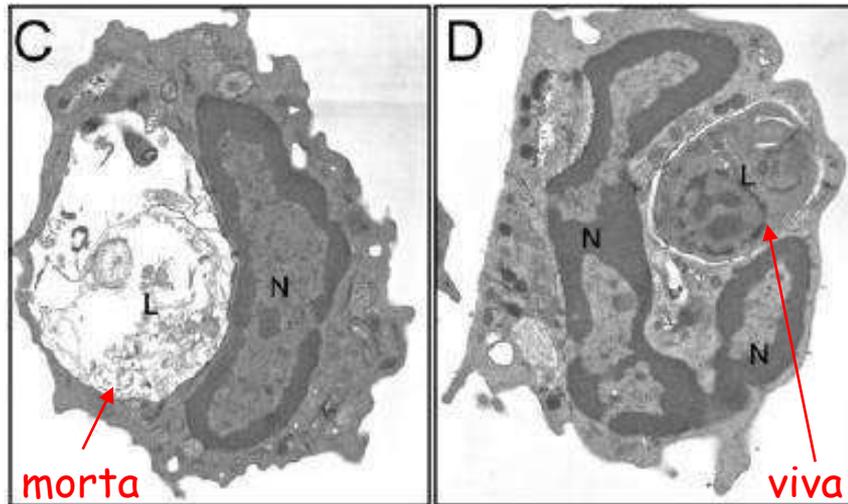
LPG inibe lise da *Leishmania* em alguns neutrófilos



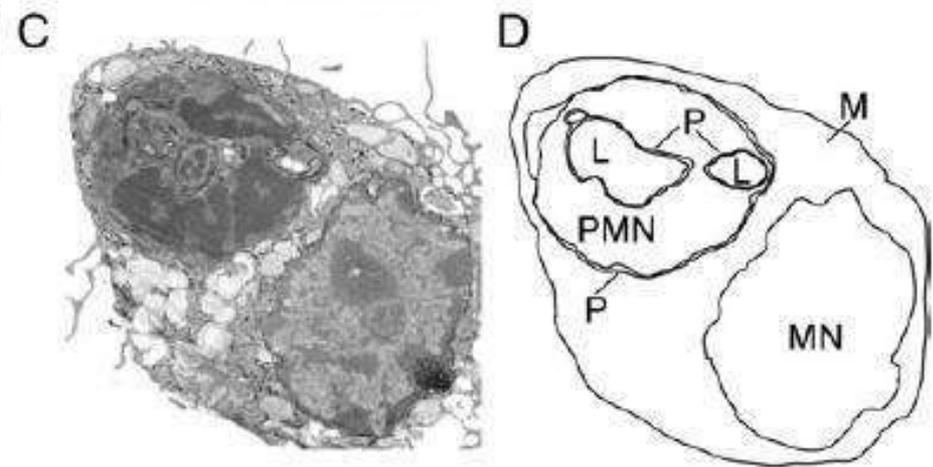
Gregos (ou *Leishmania*)

Neutrófilos e *Leishmania*: Cavalo de Tróia?

Neutrófilos em apoptose (horas) são fagocitados por macrófagos



Leishmania donovani em neutrófilos



Macrófago fagocita neutrófilos com *L. donovani*

Gueirard *et al.*, 2008

Importância na infecção? Em quais spp?

TRANSMISSÃO DO PARASITA NA LEISHMANIOSE VISCERAL

Leishmaniose visceral: *L. donovani*, *L. chagasi*

Resistência a temperatura de 37°C- visceralização?

Homem: amastigotas em macrófagos de gânglios linfáticos, baço, fígado, medula óssea, raramente da pele (exceção: Índia, Sudão)

Como explicar esse "paradoxo"?

RESERVATÓRIOS NA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR

Dependem do microambiente do vetor e da espécie de *Leishmania*

Tegumentares (cutâneas e mucocutâneas): roedores silvestres, cães, equinos

No Brasil:

L.braziliensis: cotias, pacas, roedores silvestres, ratos, cães e cavalos

L.amazonensis: marsupiais, pequenos roedores



RESERVATÓRIOS NA LEISHMANIOSE VISCERAL

Visceral: canídeos (doença variável, 50% assintomáticos)
Amastigotas em macrófagos da pele: importante para transmissão!

No Brasil:

L. chagasi: cães, raposas e provavelmente marsupiais



PATOGENIA- Formas clínicas

TEGUMENTAR

Cutânea localizada *L. V. braziliensis,*
L. L. amazonensis,
L. V. guyanensis
L. L. major

Cutânea difusa *L. L. amazonensis*

Mucosa/mucocutânea *L. V. braziliensis*

VISCERAL *L. L. chagasi, L. L. donovani*

Quadro clínico- forma cutânea localizada

- L. (V.) braziliensis*
- L. (L.) amazonensis*
- L. (V.) guyanensis*



2-8 sem após infecção

Lesões únicas ou limitadas, úlceras com bordas elevadas

Quadro clínico- forma cutânea difusa

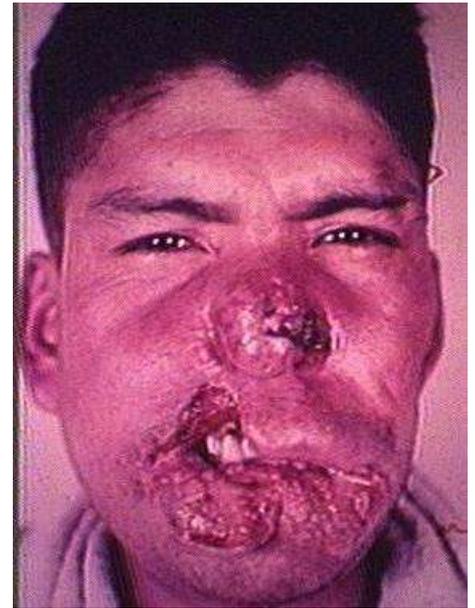
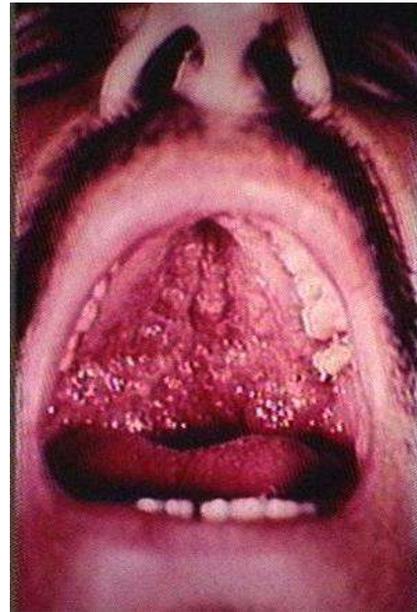
L. (L.) amazonensis



- Anergia da resposta imune-paciente não responde à *Leishmania* (RID -)
- Múltiplas lesões nodulares disseminadas (lepra branca)
- Difícil tratamento
- Rara (5% dos pacientes com *L. amazonensis*)

Quadro clínico- forma mucosa

L. (V.) braziliensis



- Doença crônica
- Morbidade e estigma social
- Tratamento prolongado e tóxico.

Quadro clínico-forma visceral (calazar)

L. (L.) chagasi

No Brasil crianças são grupo de risco

Infecção sistema FM baço, fígado,
tecidos linfóides e medula óssea

Febre irregular, perda de peso, aumento
de baço e fígado e anemia. Pele cinza
(Índia)= calazar (febre negra)

- Período de incubação: 2 a 6 meses
- Assintomáticos em proporções variáveis



PATOGENIA- Formas clínicas

TEGUMENTAR

Cutânea localizada *L. V. braziliensis*,
L. L. amazonensis,
L. V. guyanensis

Cutânea difusa *L. L. amazonensis*

Mucosa/mucocutânea *L. V. braziliensis*
L. V. guyanensis

Mesma espécie, diferentes formas clínicas. Por quê?

Importância da Resposta imune

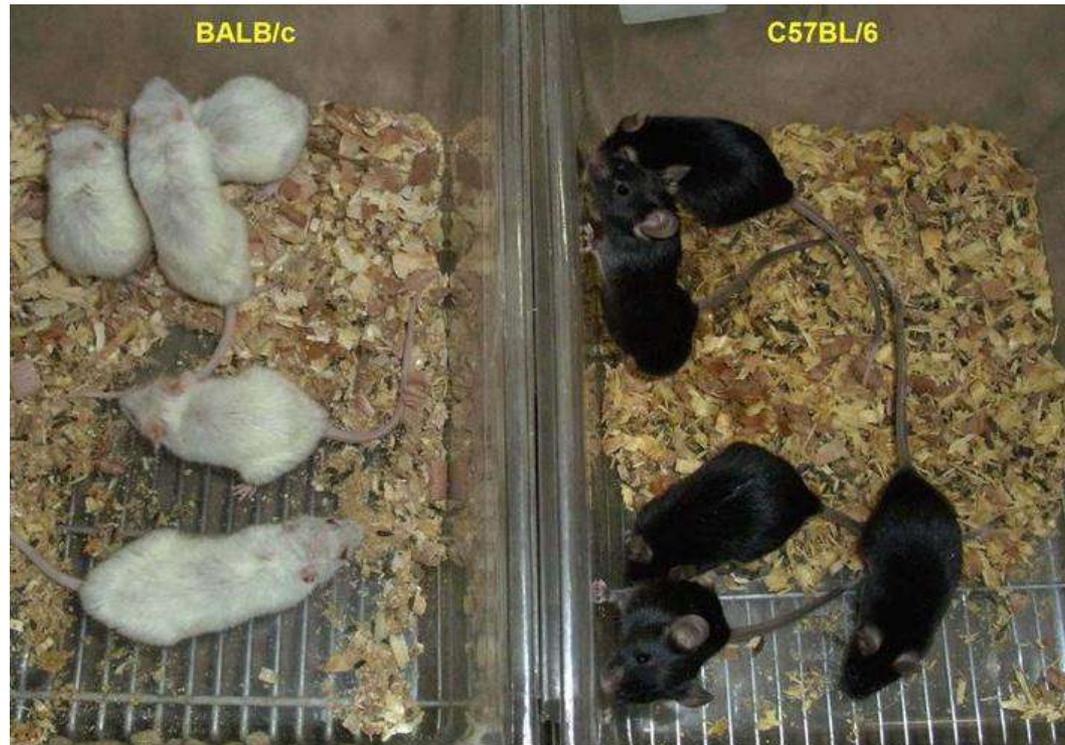
RECIPROCAL EXPRESSION OF INTERFERON γ OR INTERLEUKIN 4 DURING THE RESOLUTION OR PROGRESSION OF MURINE LEISHMANIASIS

Evidence for Expansion of Distinct Helper T Cell Subsets

By FREDERICK P. HEINZEL,* MICHAEL D. SADICK,* BETTIE J. HOLADAY,*
ROBERT L. COFFMAN,† AND RICHARD M. LOCKSLEY*

J. EXP. MED. © The Rockefeller University Press
Volume 169 January 1989 59-72

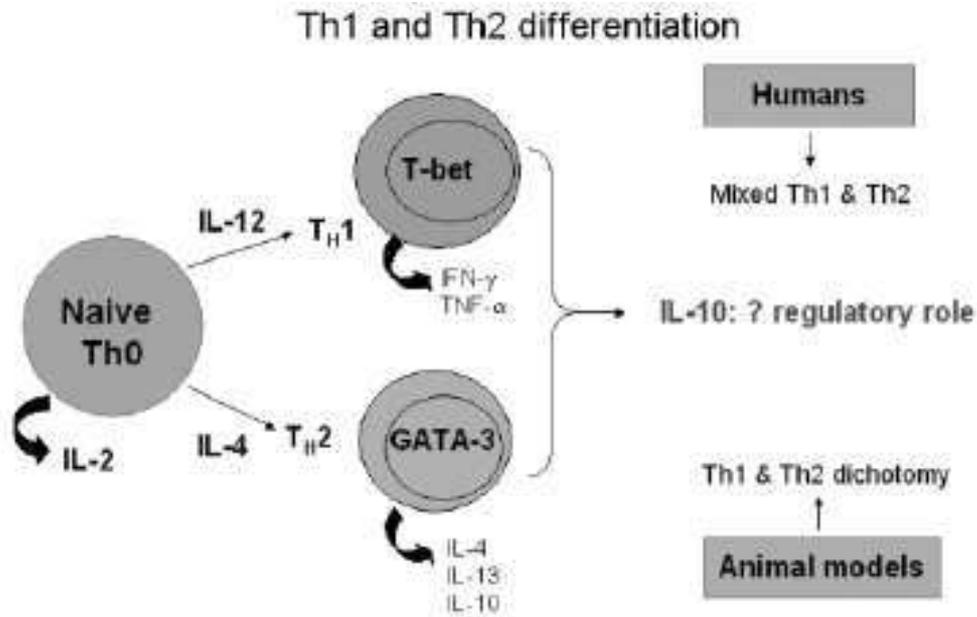
Leishmania major



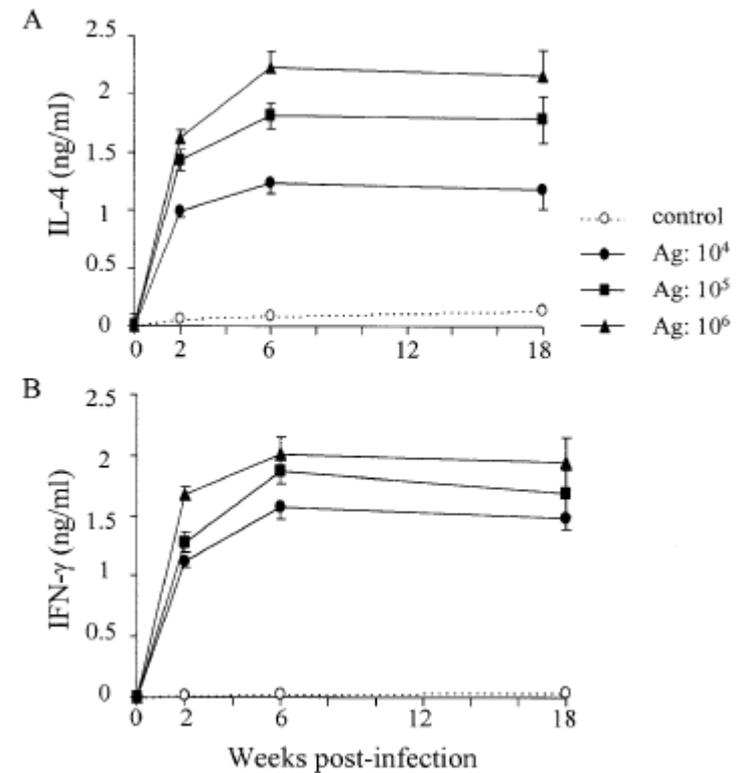
Th2 (IL4, IL5)

Th1 (IL2, IFN γ)

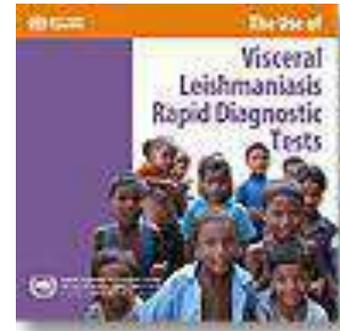
Human ≠ camundongo, *L. amazonensis* ≠ *L. major*



L. amazonensis em
BALB/C: mixed Th1/Th2 response



DIAGNÓSTICO



Tegumentar:

Parasita na lesão (escarificação, aspiração, biópsia)

Baixa sensibilidade, cultivo ou inoculação em animal

Reação intradérmica (resposta celular) = Teste de Montenegro (1926)-48h

Visceral:

Punção de baço, fígado, medula óssea (cultivo)- risco

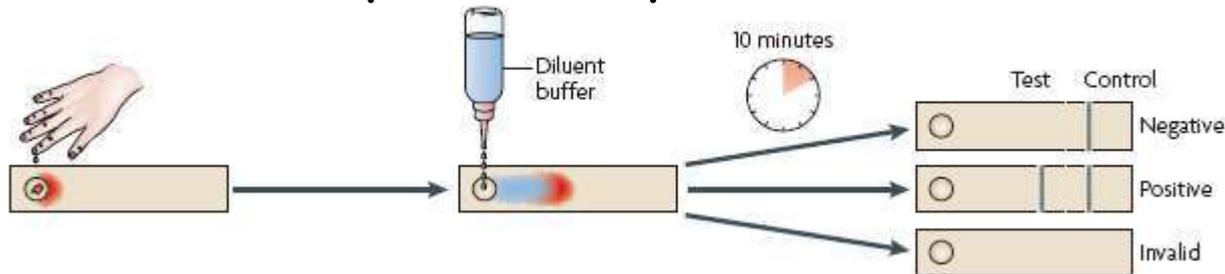
Sorológicos: sensíveis mas pouco específicos

ELISA (strip test)

DAT (=aglutinação direta de hemácias com soro)

DIAGNÓSTICO leishmaniose visceral

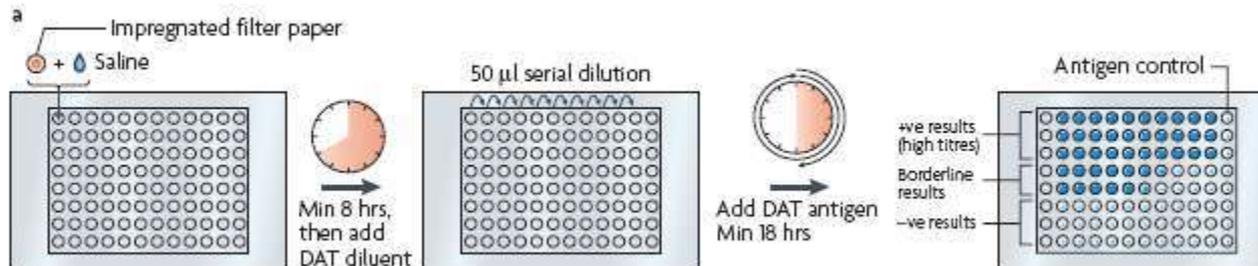
rK39 strip test- dipstick (ELISA)



K39=kinesin-related protein

DAT: aglutinação direta

Incubação de diluições do soro do paciente com antígeno parasitas ligados a hemácias: aglutinação visível



TRATAMENTO

1. Antimoniais pentavalentes (Gaspar Vianna, 1913)

- Intravenosos ou intramusculares, tóxicos, hospitalização
- 20 dias (cutânea) ou 28 dias (mucosa ou visceral)

Frequente resistência na Índia, alguma em outros países

2. Anfotericina B: intravenosa, tóxica, hospitalização

- Liposomal (AmBisome®): melhor mas caro (US\$ 2800/tto)

Pouca/nenhuma resistência

3. Pentamidina:

-Intravenosa, tóxica

Resistência na Índia

Miltefosina: primeira droga oral, cara (US\$200) e teratogênica (proibida para gestantes). Desde 2002

Bom na Índia, pior nas Américas. Resistência

Tratamento local com drogas ou aquecimento para espécies mais "brandas" (velho mundo)

Tratamentos disponíveis:

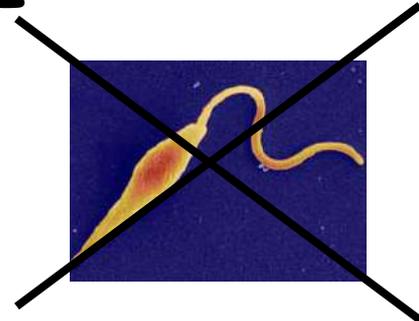
Difícil administração, longo, tóxico, caro, resistência

≠

Tratamento ideal:

oral, seguro, eficaz, baixo custo, curta duração (~10 dias)

PERSPECTIVAS DE CONTROLE



1-Vetor? Doméstico x Silvestre

Índia: hábitos domésticos (DDT eficaz 1950)

2-Reservatório? Doméstico x Silvestre

Tratamento de cães- Problemas: diagnóstico, reinfecção e sacrifício

Animais silvestres???

3- Tratamento interfere no controle para LT mas não necessariamente para LV:

Reservatório → Vetor → Homem (exceção: Índia e Sudão)

4-Mudança de hábitos/habitações, reduzir desmatamento

VACINAS

Imunidade protetora após infecção - "leishmanização"
Vacinação com parasitas de lesão/mortos/atenuados confere considerável proteção

Vacinas de combinações de proteínas, DNA - resultados pouco animadores

Moléculas da saliva do vetor: proteção para algumas spp de *Leishmania* em algumas spp de camundongo

VACINAS EM CÃES



Particular:

Leish-Tec® = Vacina Re-combinante contra Leishmaniose Visceral Canina

Animais soronegativos, preventiva

No mercado desde 2007, única disponível no momento, 96% eficácia

Associar com controle por uso de coleiras impregnadas com deltametrina a 4% e hábitos preventivos

NEGLIGENCIADOS!

