

**Leishmanioses**

# Os tripanossomatídeos parasitas

**Família:** Trypanosomatidae

**Gêneros:** *Leishmania* - Leishmaniose cutânea e visceral

*Trypanosoma* - *T. cruzi* - Doença de Chagas

*T. brucei* - Doença do Sono

*Phytomonas* - Parasitas de plantas

# Espécies e Formas clínicas

Leishmaniose cutânea- *L. V. braziliensis*,  
*L. L. amazonensis*,  
*L. V. guyanensis*  
*L. L. major*

Leishmaniose difusa - *L. L. amazonensis*

Leishmaniose mucocutânea - *L. V. braziliensis*

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



Novo Mundo

Velho Mundo

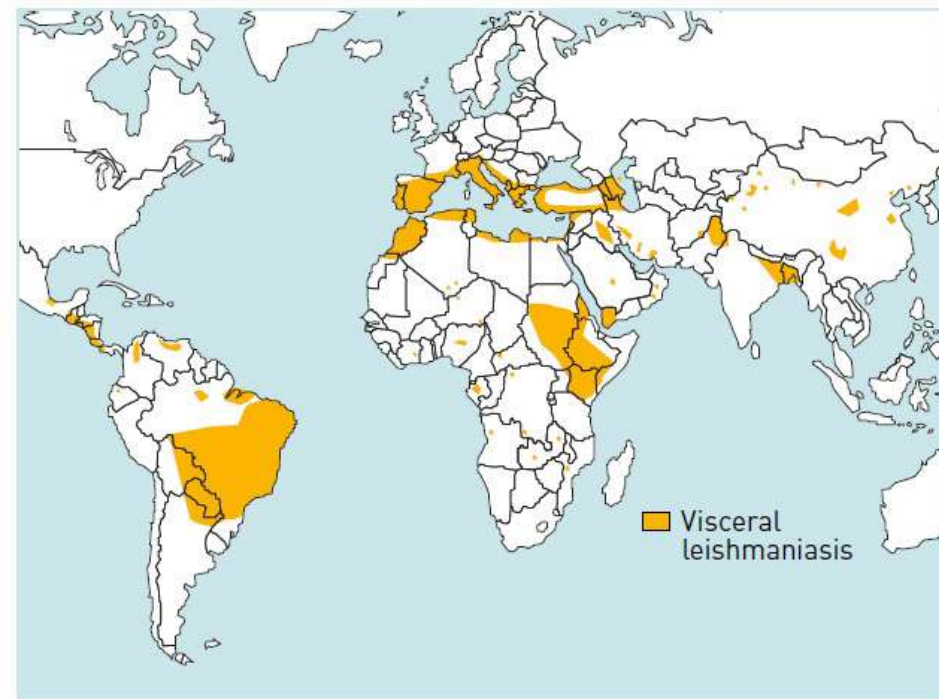
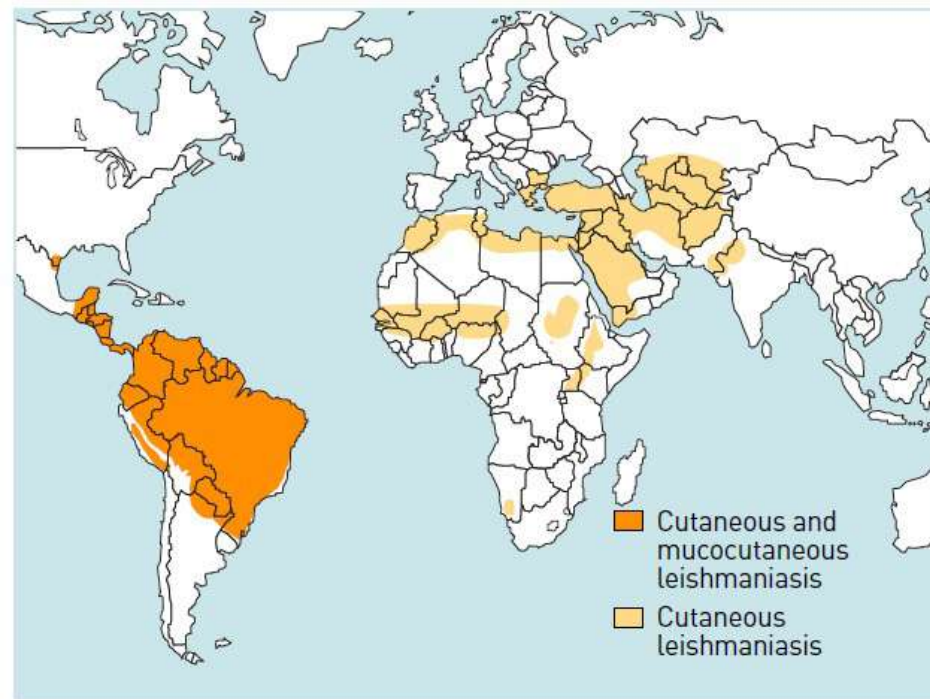


# Epidemiologia

# Leishmaniose - Quadro Mundial

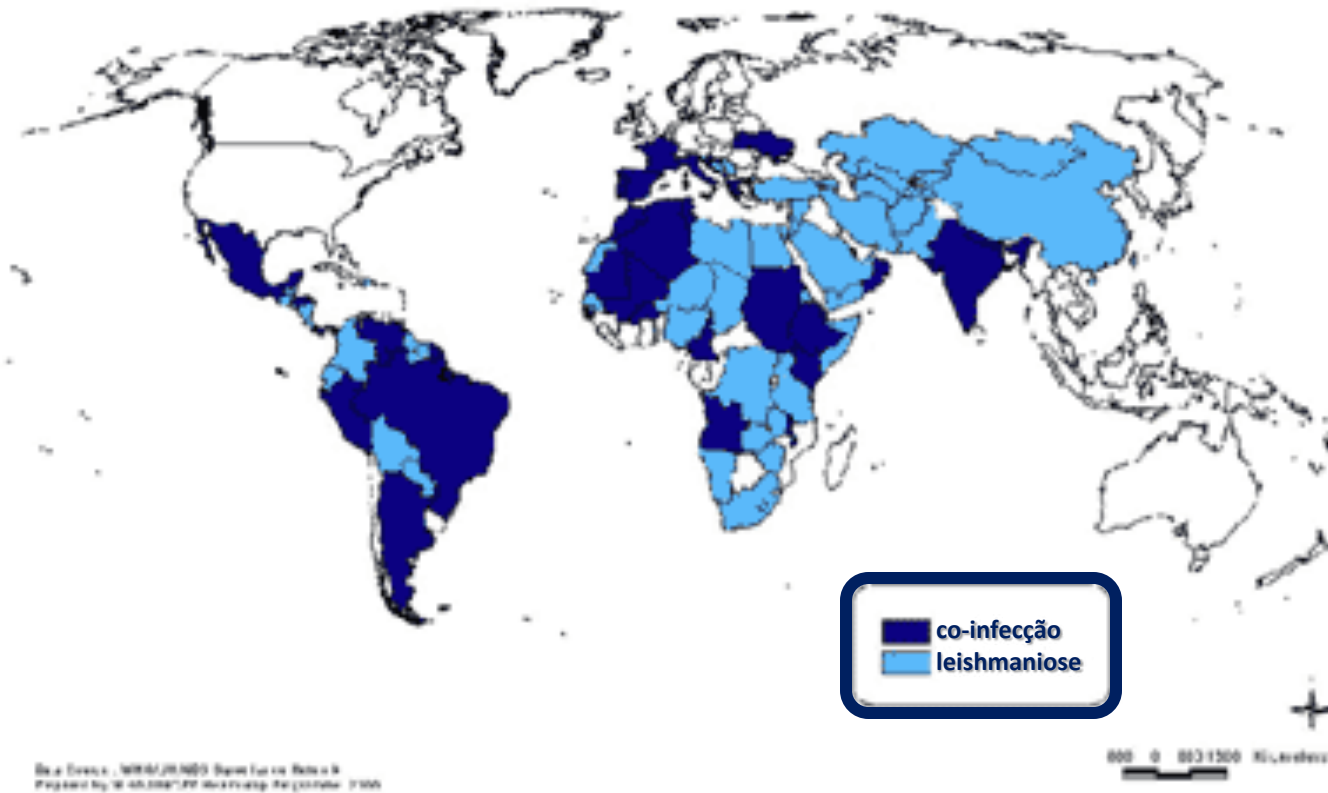
- **População sob risco: 350 milhões**
  - **Distribuição: 88 países em 4 continentes**
  - **Prevalência: 12 milhões de casos**
  - **Mortes: 30.000/ano**
  - **Coinfecção Leishmania/HIV**
- 
- ▶ **Doença de transmissão relacionada à proximidade de áreas de desmatamento, ou próximas a florestas.**
  - ▶ **Recentemente, tem se expandido para áreas urbanas, especialmente a doença visceral, ou calazar.**

# Distribuição Geográfica da Leishmaniose

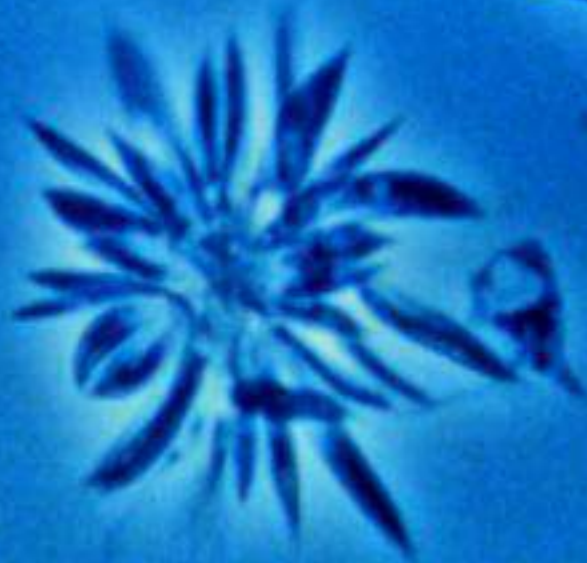


# Distribuição geográfica leishmaniose visceral/AIDS

34 Countries Reporting Leishmania / HIV Co-Infection Worldwide



**O vetor**





# Insetos flebotomíneos



*Phlebotomus papatasi*

*Lutzomyia* e  
*Psychodopigus* nas  
Américas

*Phlebotomus* na  
África, Europa e Ásia

“Mosquito palha”,  
“Birigui”

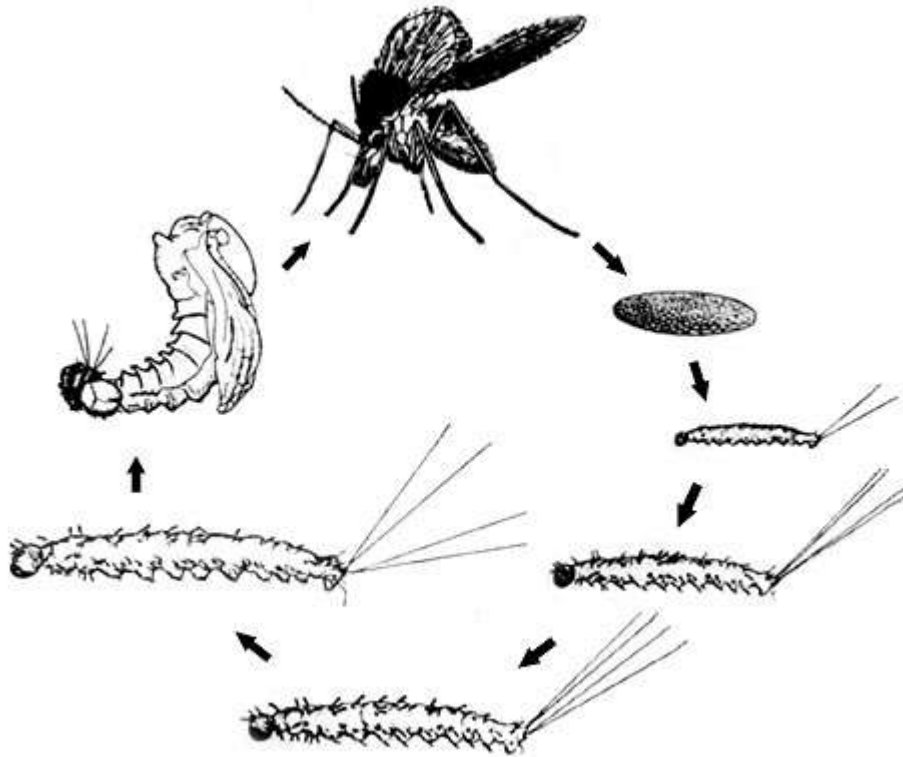
- ▶ A doença é transmitida por insetos flebotomíneos, que são pequenos e se reproduzem e vivem em solo úmido em áreas de matas ou florestas.
- ▶ A **fêmea** se alimenta de sangue de animais silvestres e/ou domésticos ou homens.

# Insetos flebotomíneos

- ▶ 2-3mm, corpo e asas peludas
- ▶ Marrons “luminosos” (oleosidade)
- ▶ Asas em V
- ▶ Regiões tropicais e temperadas (20 a 30 graus)
- ▶ A fêmea se alimenta de sangue no entardecer/noite, vôo curto (até 100m), baixo e direto
- ▶ Picada dolorida- “bebem” sangue da ferida



# Insetos flebotomíneos



Ovo- adulto: 4 a 7 semanas, Adulto vive 15 a 30 dias

Larvas e pupas: habitat úmido, quente e com nutrientes

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

## Holometábolo

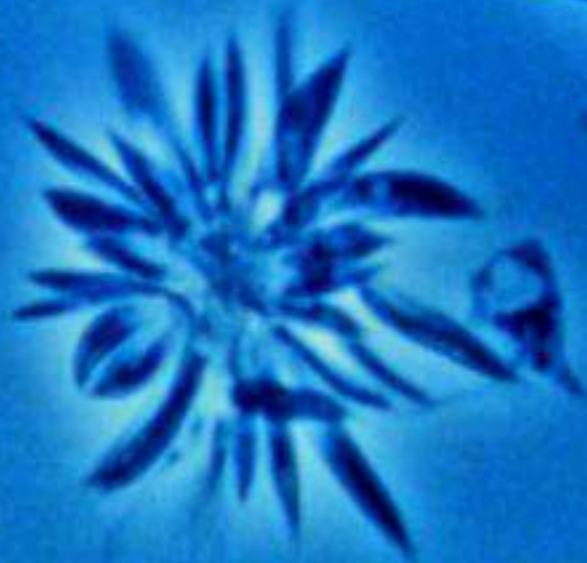
É um animal que tem metamorfose completa durante o seu desenvolvimento. Nos insetos holometábolos o desenvolvimento é tido da seguinte forma: ovo → larva → pupa jovem → pupa adiantada → imago

# VETORES



**Habitat silvestres/peri-domíciares:** lixos e escombros, rachaduras externas de habitações, solo úmido em matas ou florestas, cascas de árvores, tocas de roedores silvestres.

**O parasita**



# *Leishmania*

Ordem **Kinetoplastida**

Família **Trypanosomatidae**

Gênero ***Leishmania***

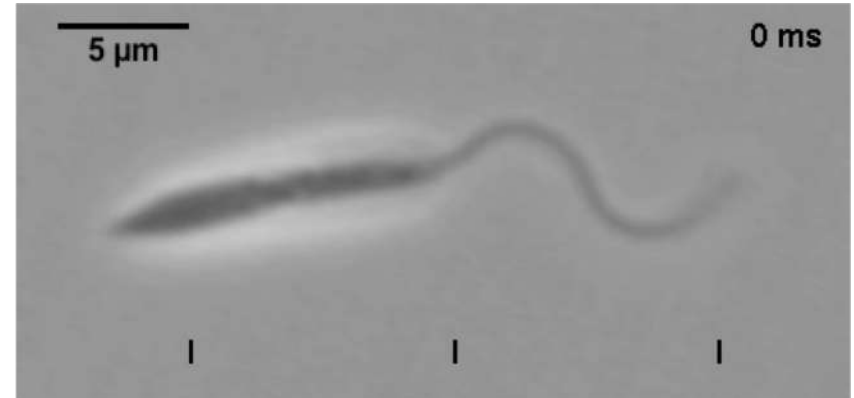
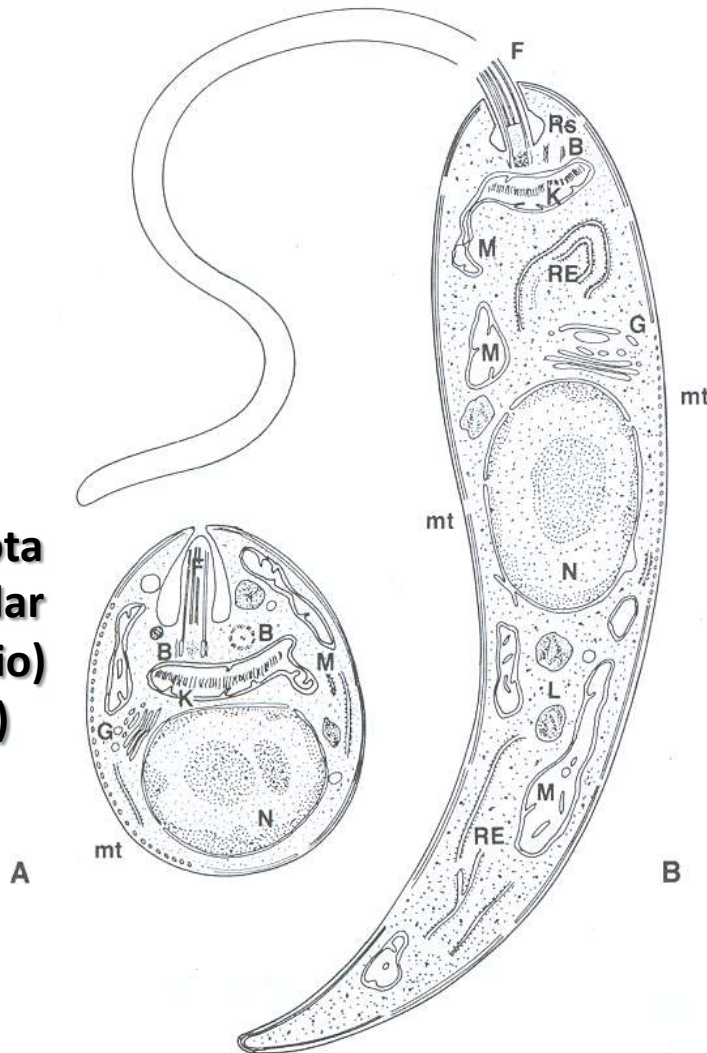
Sub-gêneros ***Leishmania***  
***Viannia***



“20 espécies patogênicas para homem”

# FORMAS DO PARASITA

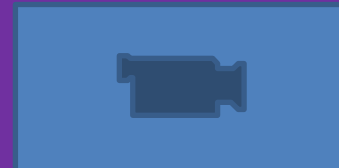
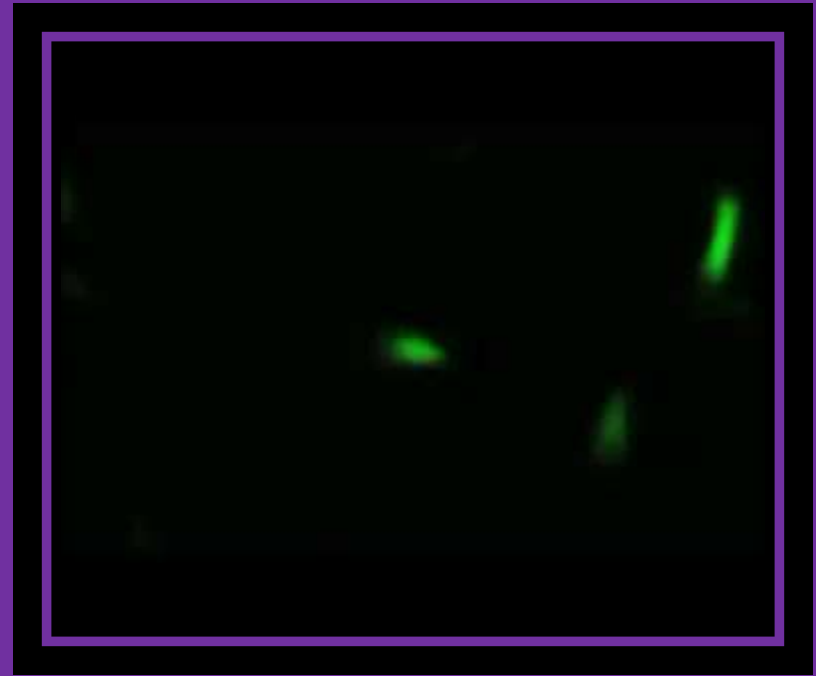
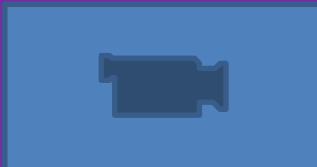
**Amastigota Intracelular (anaeróbio) (2-6µm)**



**Promastigota Vetor, cultura (aeróbico) (14-20µm)**

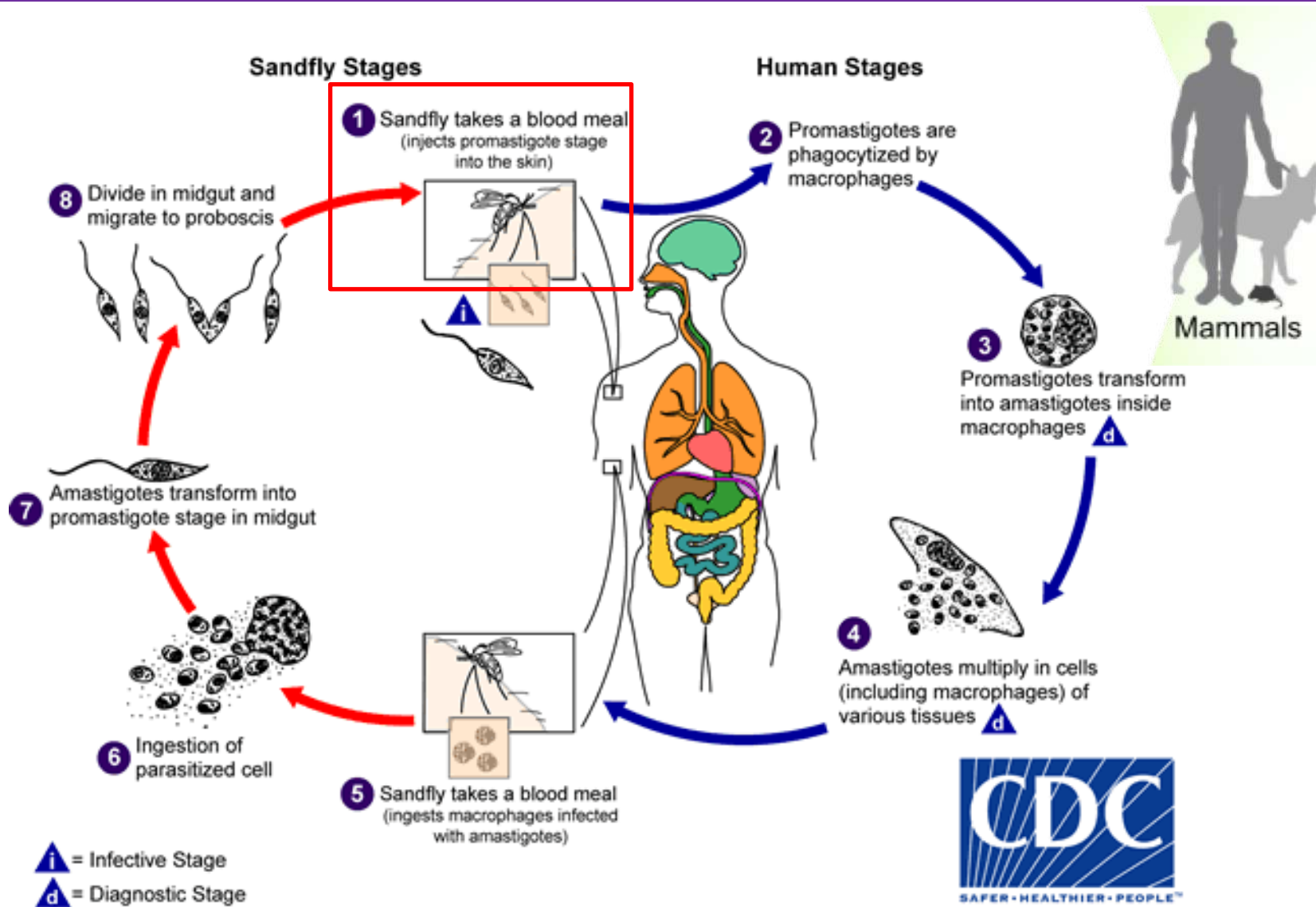
► Reprodução por fissão binária.

# Leishmania em cultura





# Ciclo de vida

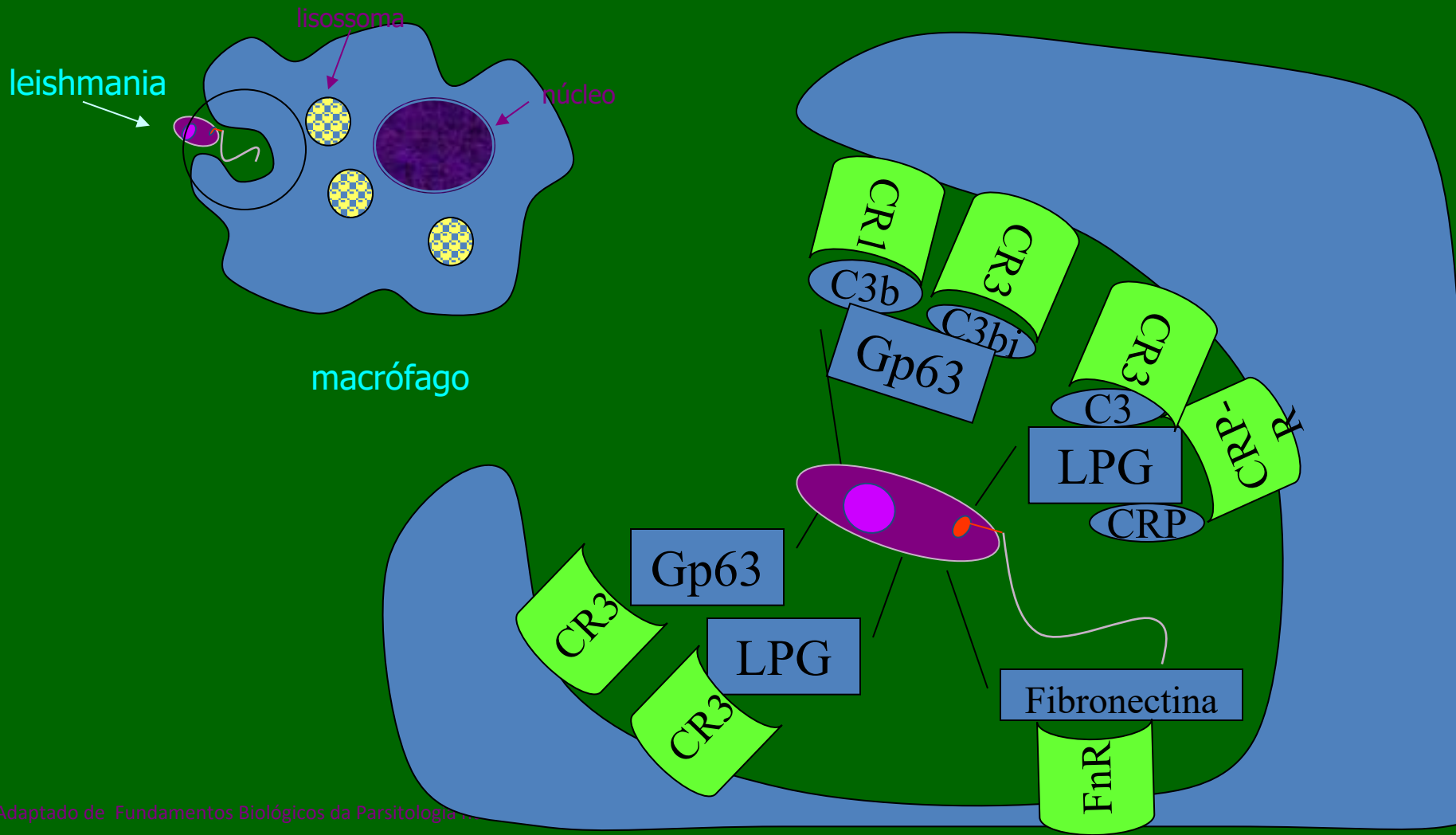




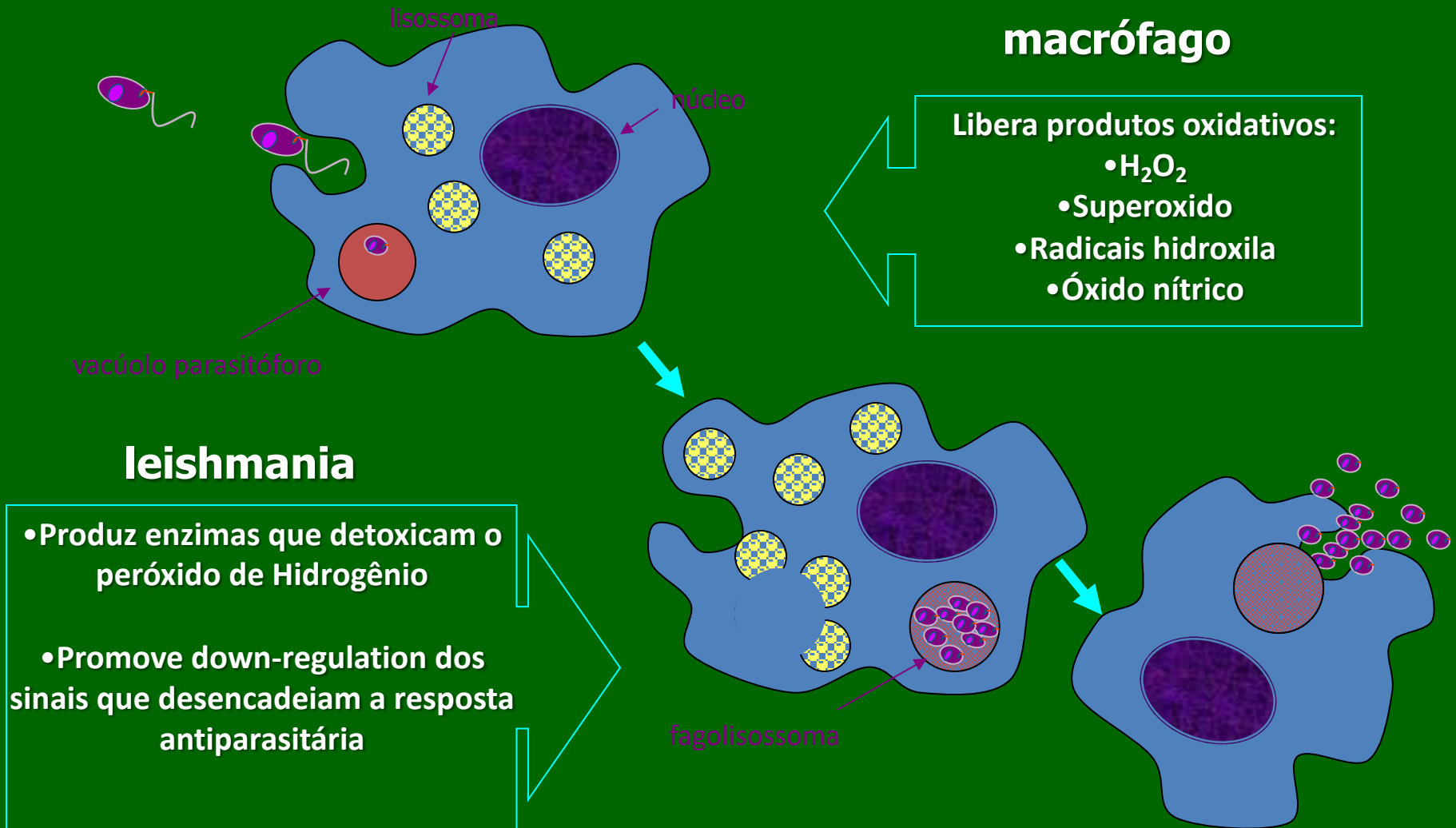
**Mecanismos de evasão**

# GP63 - degrada enzimas proteolíticas dos lisossomas

## LPG - Invasão

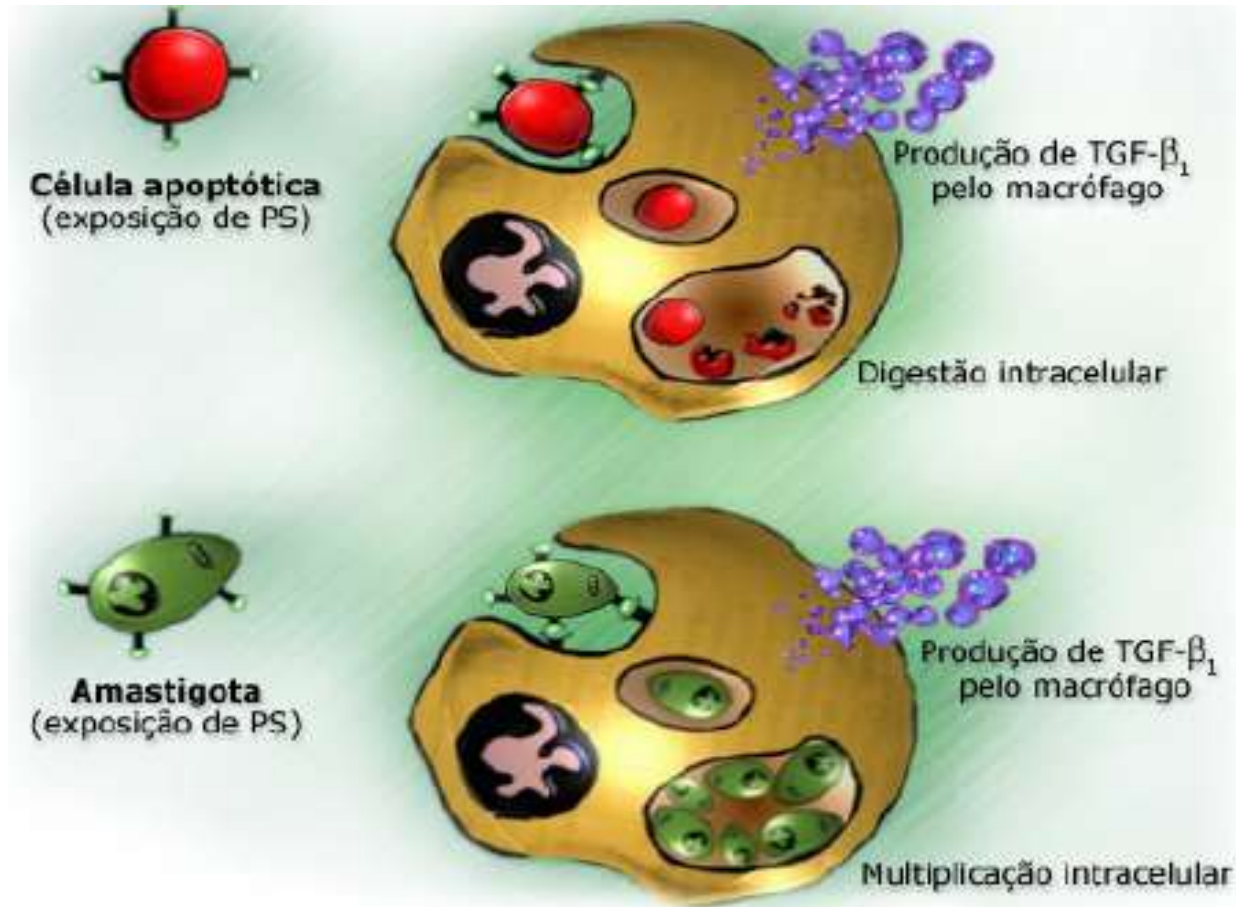


# Relação parasita-célula



# Mimetismo Apoptótico (amastigotas)

Amastigotas expõem PS, inativam macrófago mas não entram em apoptose



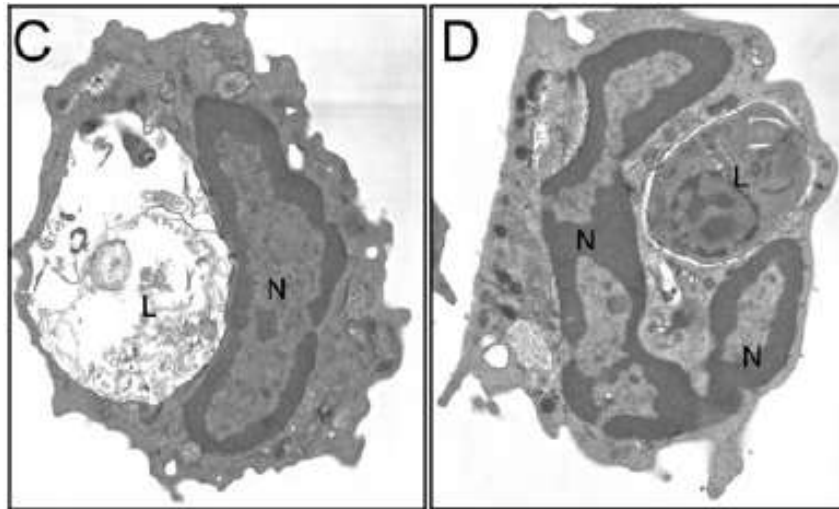
Promastigotas apoptóticos “altruístas” induzem produção de TGFβ e inativam macrófago aumentando a sobrevivência dos parasitas

# Neutrófilos e *Leishmania*: Cavalo de Tróia?

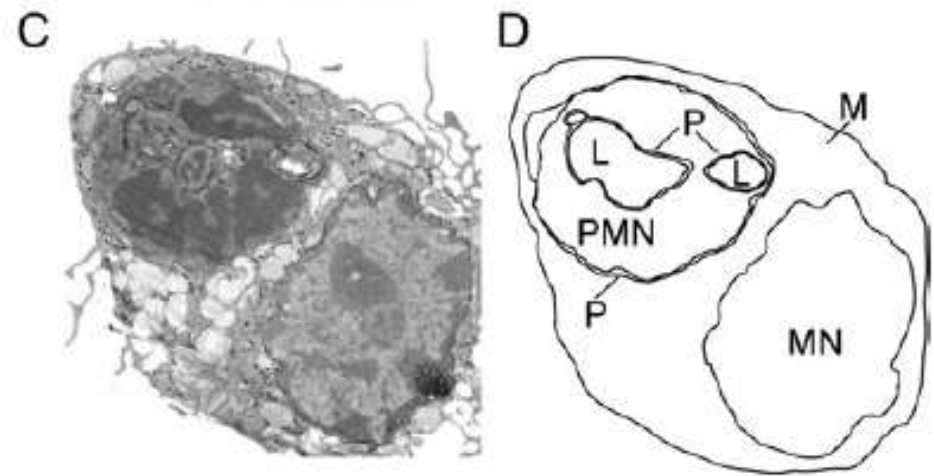
Rápido recrutamento de neutrófilos após inoculação (30min).

LPG inibe lise em alguns neutrófilos

Neutrófilos em apoptose (horas) são fagocitados por macrófagos.



*Leishmania donovani* em neutrófilos



Macrófago fagocita neutrófilos com *L. donovani*



*Science* **321**, 970 (2008);  
DOI: 10.1126/science.1159194

---

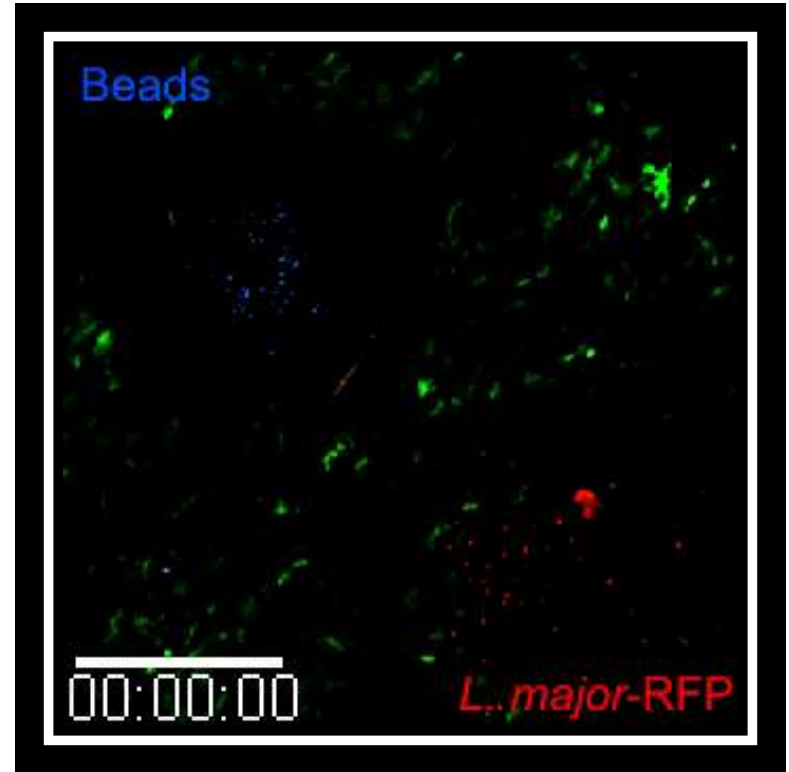
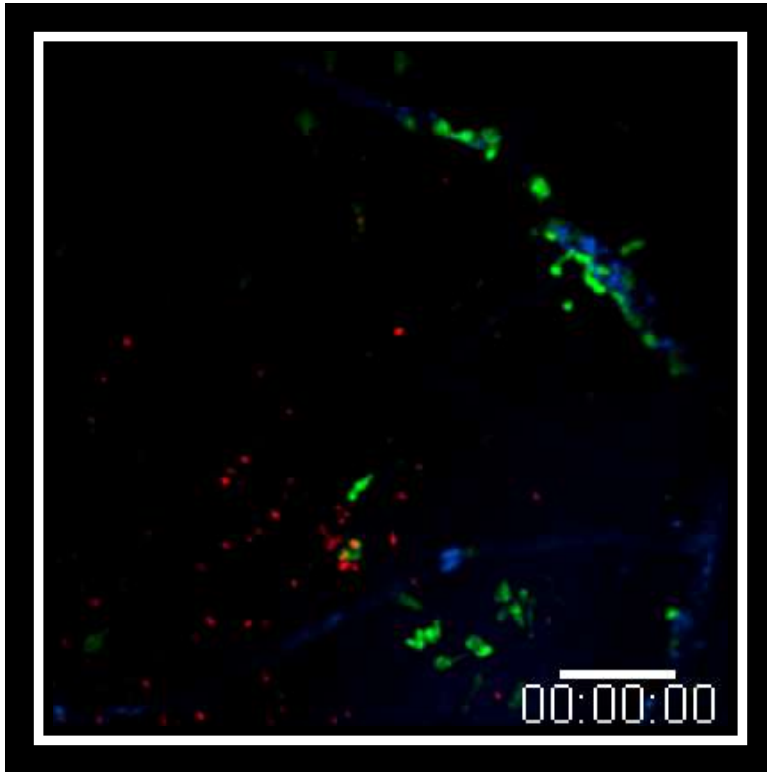
# In Vivo Imaging Reveals an Essential Role for Neutrophils in Leishmaniasis Transmitted by Sand Flies

Nathan C. Peters,<sup>1\*</sup> Jackson G. Egen,<sup>2\*†</sup> Nagila Secundino,<sup>1</sup> Alain Debrabant,<sup>3</sup> Nicola Kimblin,<sup>1</sup> Shaden Kamhawi,<sup>1</sup> Phillip Lawyer,<sup>1</sup> Michael P. Fay,<sup>4</sup> Ronald N. Germain,<sup>2‡</sup> David Sacks<sup>1†‡</sup>

Infection with the obligate intracellular protozoan *Leishmania* is thought to be initiated by direct parasitization of macrophages, but the early events following transmission to the skin by vector sand flies have been difficult to examine directly. Using dynamic intravital microscopy and flow cytometry, we observed a rapid and sustained neutrophilic infiltrate at localized sand fly bite sites. Invading neutrophils efficiently captured *Leishmania major* (*L.m.*) parasites early after sand fly transmission or needle inoculation, but phagocytosed *L.m.* remained viable and infected neutrophils efficiently initiated infection. Furthermore, neutrophil depletion reduced, rather than enhanced, the ability of parasites to establish productive infections. Thus, *L.m.* appears to have evolved to both evade and exploit the innate host response to sand fly bite in order to establish and promote disease.

# Neutrófilos & *Leishmania*

Neutrófilos (**verdes**) migram dos vasos (**azuis**) para local do inóculo de *L. major* (**vermelha**).





A microscopic image of a plant tissue section, likely stained with a blue dye. The central feature is a cluster of elongated, needle-shaped clefts, characteristic of cholesterol crystals. Surrounding this cluster are various cellular structures, including what appears to be a large, multi-lobed cell, possibly a macrophage or a specialized cell involved in the inflammatory response. The overall appearance is that of a pathological process, such as xanthoma or cholesterol embolism.

**A doença**

# Síndromes clínicas

**Leishmaniose cutânea localizada**

Leishmaniose cutâneo difusa

Leishmaniose cutâneo-mucosa

Leishmaniose visceral

# Quadro clínico - forma cutânea localizada

***L. braziliensis***

***L. guyanensis***

***L. amazonensis***

***L. mexicana***



Evolução clássica:

2-8 sem após infecção

1. Nódulo/Pápula no local  
infecção

2. Crosta central

3. Úlcera clássica



# Quadro clínico - forma cutânea localizada



*L. braziliensis*  
*L. guyanensis*  
*L. amazonensis*  
*L. mexicana*



**Reservatório: roedores silvestres, marsupiais (gambá), preguiça, tamanduá**



# Síndromes clínicas

**Leishmaniose cutânea localizada**

**Leishmaniose cutâneo difusa**

**Leishmaniose cutâneo-mucosa**

**Leishmaniose visceral**

# Quadro clínico - forma cutânea difusa

## *L. amazonensis*



- Anergia da resposta imune
- Disseminação da doença (lesões nodulares) e difícil tratamento

**Reservatório: roedores silvestres**



**Diffuse cutaneous leishmaniasis. Facial lesion.**



# Síndromes clínicas

**Leishmaniose cutânea localizada**

**Leishmaniose cutâneo difusa**

**Leishmaniose cutâneo-mucosa**

**Leishmaniose visceral**

# Quadro clínico - forma muco-cutânea

## *L. braziliensis*

- Evolução pode ser concomitante a uma manifestação de LC ou até vários anos após tratamento de LC
- Ulceração e erosão que destroem progressivamente tecidos moles e cartilagens das cavidades oronasal e faríngea.



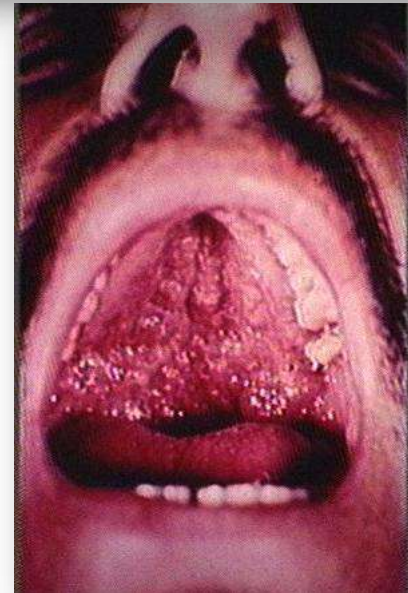
Reservatório: ?  
roedores silvestres

# Quadro clínico - forma muco-cutânea

## ***L. braziliensis***

Em geral, o acometimento inicial é de cornetos e septos nasais, faringe, palato e úvula.

Posteriormente a doença pode se estender à epiglote, laringe e cordas vocais, o que caracteriza doença grave.



# Quadro clínico - forma muco-cutânea

## ***L. braziliensis***

- Doença crônica, associada a considerável morbidade e estigma social.
- Tratamento é prolongado e tóxico.



# Síndromes clínicas

**Leishmaniose cutânea localizada**

**Leishmaniose cutâneo difusa**

**Leishmaniose cutâneo-mucosa**

**Leishmaniose visceral**

# Quadro clínico - forma visceral ou Calazar

***L. chagasi***

***L. donovani***

***L. infantum***

No Brasil, crianças são grupo de risco.

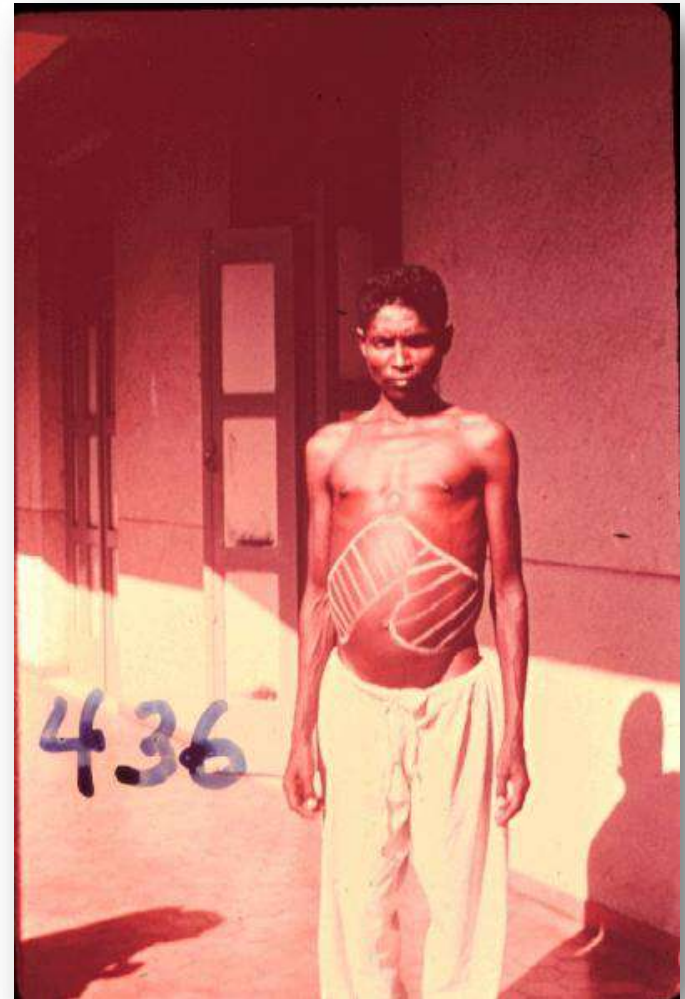
► febre irregular, perda de peso acentuada, aumento de baço e fígado, e anemia.



# Quadro clínico - forma visceral

***L. chagasi***  
***L. donovani***  
***L. infantum***

- Período de incubação pode variar de 10 dias a 24 meses, com média de 2 a 6 meses.
- Porém, somente uma parcela dos indivíduos infectados irão evoluir com sinais e sintomas da doença.



# Forma visceral - reservatórios

## *L. chagasi*

- Área urbana:  
canídeo é o reservatório principal (infecção é mais prevalente do que no homem)



Figura 22 - Cão com emagrecimento, ceratoconjuntivite, lesões de face e orelha.

- Ambientes silvestres:  
raposa e marsupiais foram encontrados infectados.



Figura 6- Raposa: reservatório silvestre da *Leishmania chagasi*



Figura 7- Marsupial didelfídeo: reservatório silvestre da *Leishmania chagasi*





**Diagnóstico**

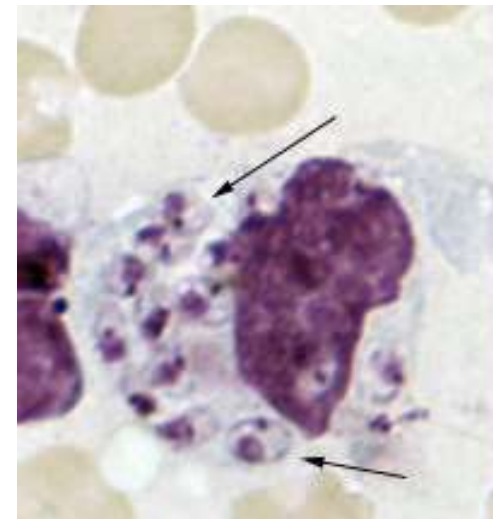
# Diagnóstico Parasitológico

## 1- Identificação de amastigotas do parasita:

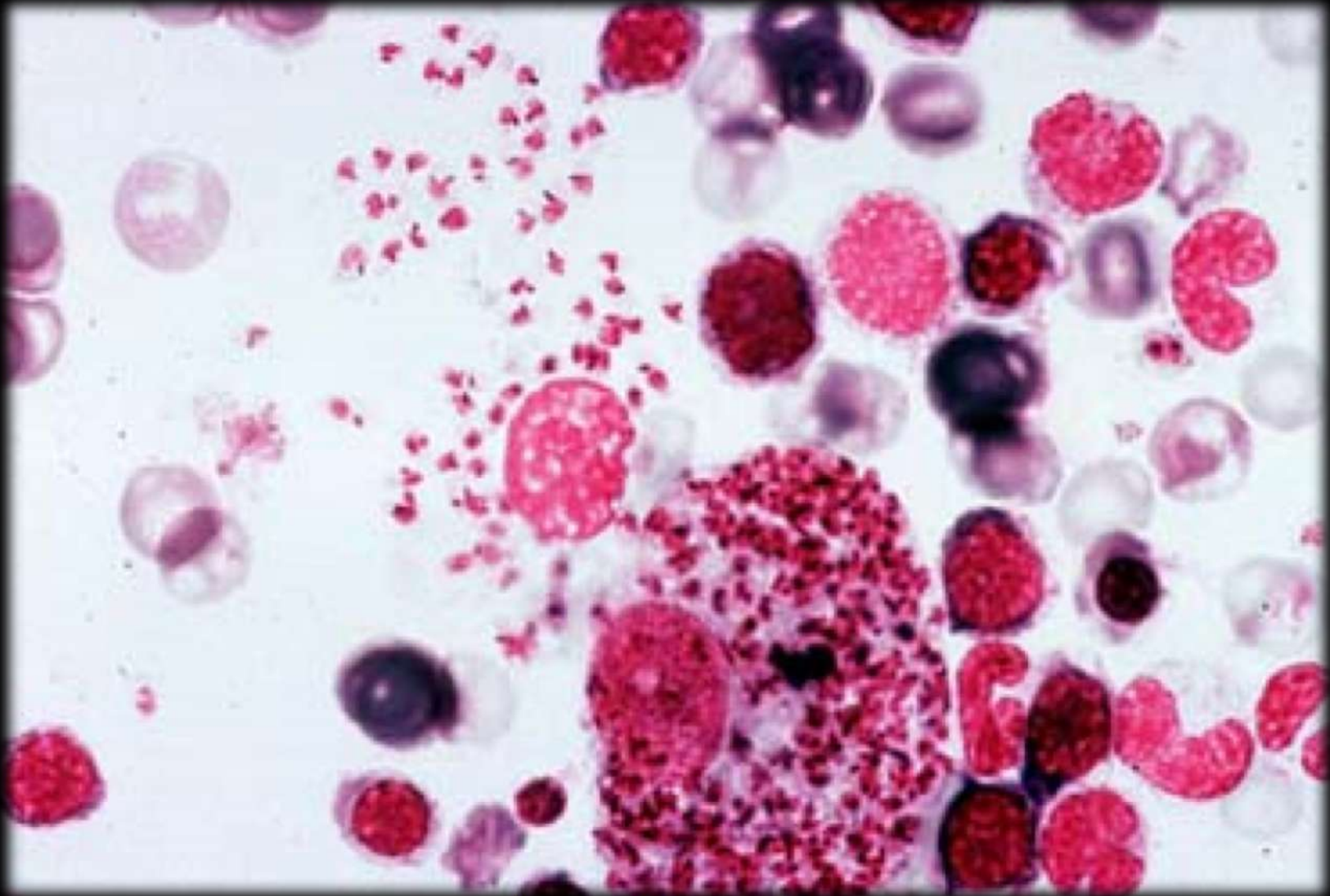
- **LC** – biópsia ou raspado de lesão de pele
  - **LV** - aspirado de medula óssea, baço, fígado ou linfonodos.
- pesquisa direta – ainda o mais utilizado.
  - cultura (meio LIT) – 5 dias a 4 semanas para o diagnóstico.
  - inoculação de animais – não é muito útil para DP de rotina.

**SENSIBILIDADE :** ↓ (variável)

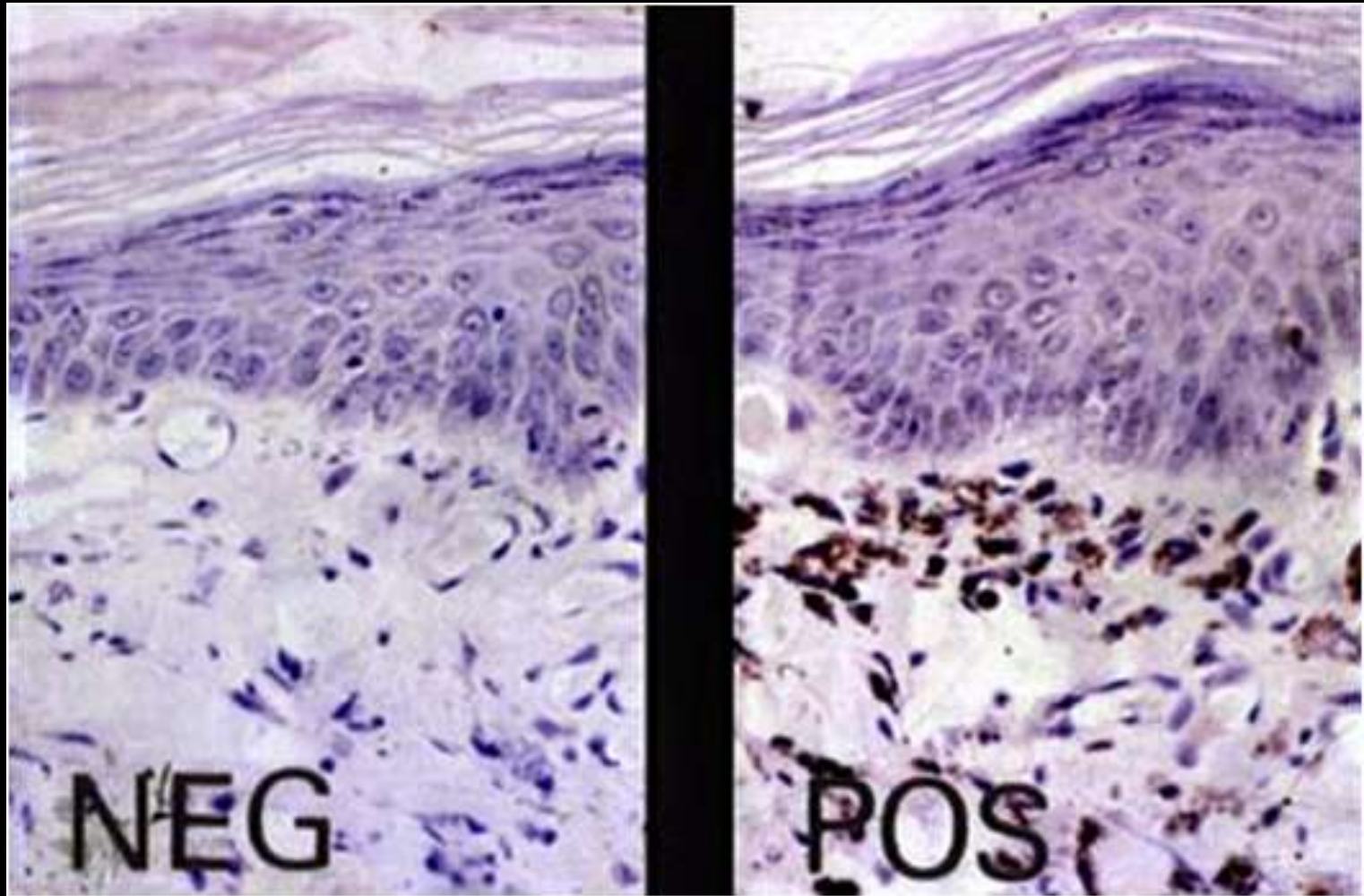
**ESPECIFICIDADE:** ↑ (gênero)



# LV - aspirado de medula óssea



# LC – biópsia



# Diagnóstico Parasitológico

## 2- Identificação de amastigotas do parasita:

- LC – biópsia ou raspado de lesão de pele
- LV - aspirado de medula óssea, baço, fígado ou linfonodos.

pesquisa direta → DNA (PCR)

cultura → Isoenzimas (gold std espécies)  
anticorpos monoclonais

**SENSIBILIDADE : ↑**

**ESPECIFICIDADE: ↑**

# Diagnóstico Parasitológico

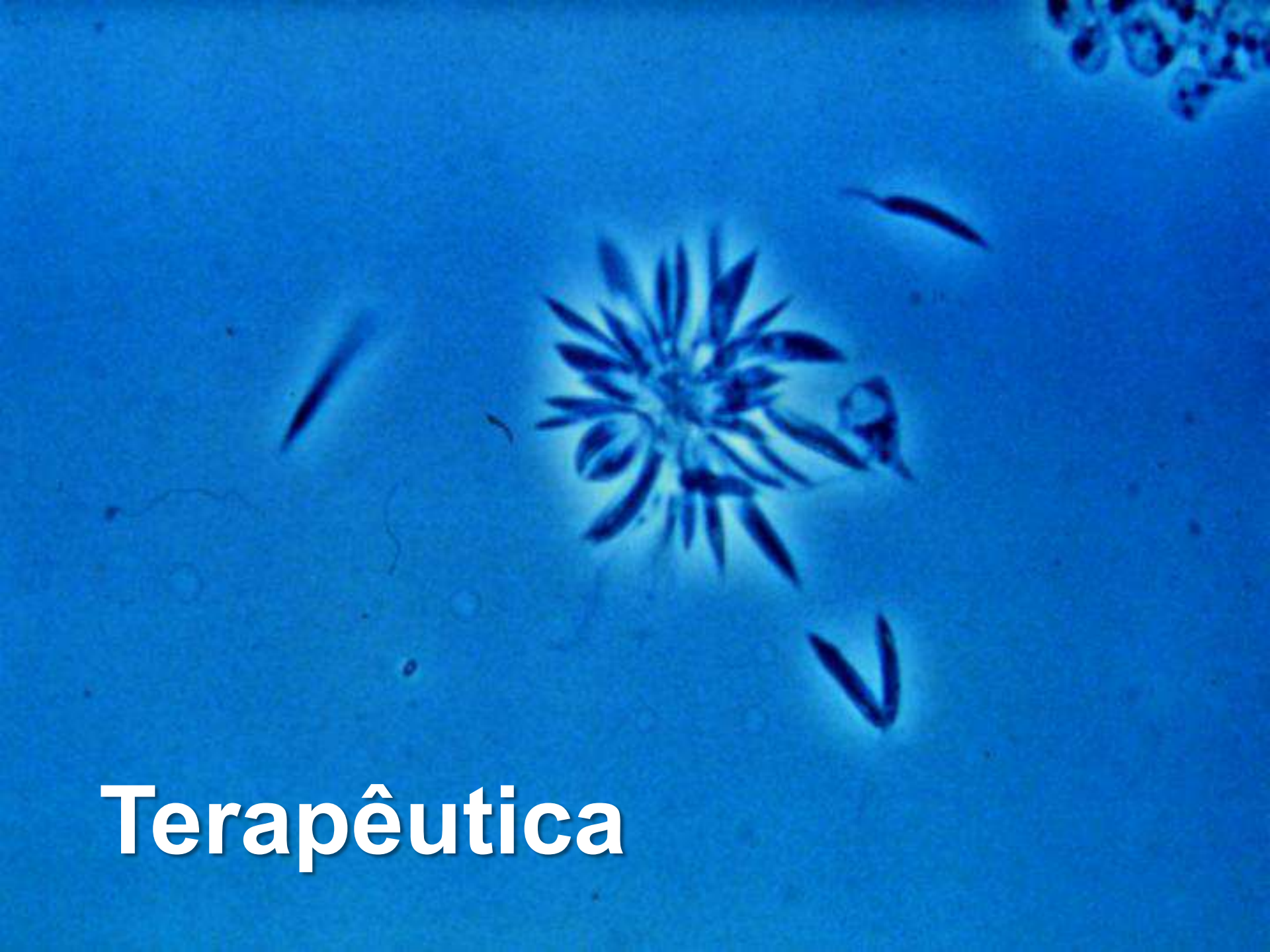
## 3- Imunodiagnóstico

- Reação de Montenegro (ainda muito útil para LC)
- Sorologia (imunofluorescência indireta ou ELISA)



**SENSIBILIDADE :** ↓ (calazar)

**ESPECIFICIDADE:** ↓ (gênero, reações cruzadas)



**Terapêutica**

# Terapêutica - mecanismos de ação

## **Antimoniais pentavalentes** (Gaspar Vianna, 1913)

-Intravenosos ou intramusculares (hospital)

-20 dias (cutânea) ou 28 dias (mucosa ou visceral)

Bloqueiam quinases da glicólise

▶ **Resistência na Índia (VL Bihar: 6-8x dose curou 1/3).**

**Anfotericina B:** interage com ergosterol da membrana do parasita, tornando-a permeável a íons e pequenas moléculas.

▶ **Ainda não há resistência.**

**Pentamidina:** altera a estrutura do cinetoplasto e síntese de poliaminas.

▶ **Resistência na Índia.**



# Terapêutica - mecanismos de ação

## Tratamentos disponíveis:

Difícil administração, longo, tóxico, caro, resistência

- Antimoniais pentavalentes: **tóxicos, hospitalização.**
- Amphotericina B: **tóxicos, hospitalização.**
- Liposomal amphotericin B (AmBisome®): excelente mas caro (US\$ 2800/tto), intravenoso.
- Paromomycin: testada apenas na Índia.
- Miltefosine: primeira droga oral, cara (US\$200) e teratogênica (proibida para gestantes). Desde 2002.

## Tratamento ideal:.

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



**Profilaxia**

# Profilaxia

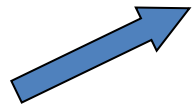
## Controle do vetor

- construção de moradias distantes da mata
- telas de proteção
- repelentes.

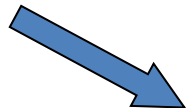
**Problemas: o vetor não é domiciliar, é capaz de desenvolver resistência aos inseticidas. Os inseticidas apresentam efeito residual curto.**

# Profilaxia

**Controle do  
hospedeiro  
mamífero**



**RESERVATÓRIOS - eliminação dos reservatórios domésticos**



**PACIENTES - tratamento**

## **Problemas:**

- os reservatórios selvagens não podem ser “eliminados”;
- o tratamento é longo, existem efeitos colaterais, muitos pacientes não têm acesso ao tratamento.



**VACINA**

# Profilaxia

## VACINAS

- No começo deste século, utilizava-se inoculação de fragmentos de lesão em áreas do corpo não expostas (Rússia, Europa Oriental; *L. major*).



- **Parasitas mortos**, com ou sem BCG: vacina atualmente sendo submetida a **testes clínicos** (*L. amazonensis*, Brasil; *L. major*, Sudão).

Em fase de desenvolvimento:

- Parasitas vivos, recombinantes.
- Bacterias ou vírus recombinantes (*Salmonella*-gp63; *Vaccinia*-gp46).
- Subunidades definidas (gp63 recombinante; peptídeos sintéticos).
- Vacinas de DNA.