

## IMUNOPATOLOGIA DAS LEISHMANIOSES

### LEISH4-1

**LESÕES INICIAIS NA LEISHMANIOSE CUTÂNEA HUMANA.** Luiz A. R. de-Freitas<sup>1</sup>, Aldina Barral, Paulo Machado, Tânia Maria Correia Silva. Laboratório de Patologia e Biologia Celular. *Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fundação Oswaldo Cruz.*

A leishmaniose tegumentar é uma doença parasitária causada por várias espécies de protozoários do gênero *Leishmania*. A doença é endêmica em várias regiões do Brasil, sobretudo no Nordeste. Além de seu caráter endêmico, nas duas últimas décadas tem sido observada a expansão da doença, provavelmente em decorrência de desequilíbrios ecológicos resultante de desmatamento, e instalação e expansão de sítios urbanos.<sup>1,2</sup>

A doença caracteriza-se pela formação de úlceras cutâneas indolentes, de cura difícil, e com frequência, em casos de infecção por parasitas da espécie *L. braziliensis*, pelo aparecimento de envolvimento mucoso que pode levar a lesões destrutivas e desfigurantes.<sup>3</sup>

O tratamento é prolongado e baseia-se em repetidas injeções de antimonials, drogas com efeitos colaterais graves e não existe vacina comprovadamente eficiente para esta parasitose.

A patogênese da leishmaniose tegumentar humana é pouco conhecida. A maioria dos estudos sobre a patogênese da leishmaniose tem sido feita no modelo murino, envolvendo linhagens de camundongos resistentes ou susceptíveis à *Leishmania*, sobretudo à *Leishmania major*, espécie ausente em nosso meio. No modelo murino, há uma clara correlação entre uma resposta imune celular do tipo Th1, relacionada com a produção de Interferon gama, e resistência à infecção, e uma resposta imune celular do tipo Th2, relacionada com produção de Interleucina 4, e susceptibilidade à infecção. No homem, no entanto, a polarização do perfil Th1/Th2 na leishmaniose não está clara. A maioria dos pacientes mostra um perfil misto Th1/Th2 ou Th0, com produção dos diversos tipos de citocinas a depender da fase em que são avaliados, exceto os raros pacientes com a forma difusa da doença, incapazes de produzir quantidades significativas de IFN-gama e que têm um resposta predominantemente Th2. Na realidade, os pacientes com a forma muco-cutânea da leishmaniose são considerados hiperérgicos, montando uma resposta exacerbada à presença dos parasitas e/ou seus antígenos. Assim, a patogênese da leishmaniose tegumentar, nas suas formas mais comuns, parecem, ao contrário do que ocorre no modelo murino, o resultado de uma modulação deficiente da resposta imune.

A quase totalidade dos estudos acerca da resposta imune na leishmaniose tegumentar utiliza linfócitos do sangue periférico, que são estimulados com antígenos parasitários, e a partir daí inferem-se os perfis de resposta. É possível que os resultados obtidos com estes estudos ofereçam poucos subsídios para a compreensão da patogênese das lesões na leishmaniose tegumentar por não refletirem completamente o que se passa no local das lesões.<sup>4,5</sup>

Estudos mais recentes têm empregado técnicas de biologia molecular afim de avaliar o perfil de produção de citocinas no sítio das lesões<sup>6,7,8</sup>. Estes estudos, a despeito de importante aproximação do que está ocorrendo no sítio da lesão tem alguns problemas que devem ser levados em consideração: 1) detecta-se o RNA mensageiro que não reflete necessariamente o produto final, 2) a técnica não permite definir o local exato da produção de uma determinada citocina, e portanto de seu significado patogênico, 3) não avalia outros fatores relacionados com a patogênese. As lesões na leishmaniose tegumentar são pleomórficas e a produção de citocinas em diferentes áreas podem estar relacionadas com diferentes mecanismos patogênicos.

Estudos recentes em nossos laboratórios têm avaliado pacientes nas fases iniciais da infecção, algumas vezes antes mesmo do aparecimento de úlceras cutâneas, e pacientes com a forma cutâneo-mucosa, procedentes de uma área endêmica de leishmaniose tegumentar causada por *L. braziliensis*, Corte de Pedra, Bahia. Alguns pacientes portadores da forma cutânea difusa são procedentes do Maranhão. Esses pacientes são sistematicamente submetidos a avaliação da resposta imune e são feitas biópsias das lesões. Estudos da resposta imuno-inflamatória *in situ* através de técnicas de imunohistoquímica nos fragmentos de pele e mucosa demonstram que citocinas como o TNF- $\alpha$  parecem estar relacionados com a presença de necrose, a depender da quantidade e da forma como se distribui nos tecidos, corroborando a idéia de que as mesmas citocinas relacionadas com proteção em um contexto podem estar relacionadas com a patogênese em outro. Outro achado interessante é o encontro de necrose fibrinóide da parede de vasos sanguíneos associado a vasculite e trombose nas fases mais precoces da infecção<sup>9</sup>. Associado a estes achados, chama a atenção a desproporção entre a carga parasitária, avaliada através de método imunohistoquímico e a intensidade e a extensão das lesões, mesmo em fases precoces da infecção.

O conjunto dessas observações sugerem que outros fatores, além da presença de parasitas íntegros devem contribuir para a manutenção e extensão das lesões. O padrão das lesões sugerem a possibilidade da participação de complexos imunes na patogênese da leishmaniose tegumentar. Apesar de proposto, a participação de fenômenos de hipersensibilidade do tipo tardio na patogênese da leishmaniose tegumentar humana, não tem sido investigado de modo sistemático.<sup>10</sup>

Temos tido a oportunidade de examinar biópsias de pele de pacientes que ainda não desenvolveram ulcerações. Esses pacientes têm sido diagnosticados em fases muito precoces da infecção, quando a primeira manifestação é o aparecimento de linfonodos aumentados de tamanho. A punção desses linfonodos mostra o comprometimento parasitário. O exame cuidadoso da pele na área de drenagem desses linfonodos revela, em alguns casos a presença de lesões eritematosas discretas.

A biópsia dessas lesões mostra inflamação crônica linfocitária difusa, sem granulomas ou necrose caseosa. São vistos muitos macrófagos parasitados. Na maioria dos casos têm-se demonstrado a ocorrência de vasculite leucocitocástica, com necrose fibrinóide da parede dos vasos e trombose. Esse achado precedendo o aparecimento da ulceração sugere que a vasculite pode estar implicada com a patogênese da úlcera. As vasculites tinham sido descritas na leishmaniose tegumentar em lesões ulceradas e sempre persistiu a dúvida se elas eram a causa ou a consequência das ulcerações.

A compreensão dos mecanismos patogênicos das lesões na leishmaniose tegumentar pode ser importante para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e de vacinas. Se a vasculite é um fenômeno relacionado com o desenvolvimento da úlcera e persistência das lesões estratégias terapêuticas para seu tratamento devem ser consideradas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Merchán-Hamann E. - Diagnóstico macrorregional das situações das endemias das regiões Norde e Nordeste . Inf. Edipdemiol. SUS, 6: 43-114, 1997.
2. Grimaldi G. Jr, Tesh R.B. - Leishmaniasis of the New World: current concepts and implications for future research. Clin. Microbiol. Rev., 6: 230-50, 1993.
3. Walton B.C. - American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. In: Peters W, Killick-Kendrick R (eds) Clinical aspects and control. Academic press, London, p 637 ( The leishmaniasis in biology and medicine vol 2 ), 1987
4. Frakenburg S, Kofsky Y, Gross A. *In vitro* secretion of cytokines by human mononuclear cells of individual during and after cutaneous leishmaniasis infections. Parasite Immunology, 15: 509-512, 1993.
5. Bomfim, G.; Nascimento, C.; Costa, J.; Carvalho, E.M.; Barral-Netto, M.; Barral, A. - Variation of cytokine patterns related to therapeutic response in diffuse cutaneous leishmaniasis. Experimental Parasitology, 88: 188 - 194, 1996
6. Pirmez, C. et al - Cytokine patterns in the pathogenesis of human leishmaniasis. *J. Clin. Invest.*, 91:1390, 1993
7. Cáceres-Dittmar, G et al - Determination of the cytokine profile in American cutaneous leishmaniasis using the polymerase chain reaction. *Clin. Exp. Immunol.*, 91:500, 1993.
8. Louzir, H et al - Immunologic determinants of disease evolution in localized cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania major*. *J. Infect. Dis.*, 177: 1687, 1998.
9. Veress B, El hassan, A.M. - Vascular changes in human leishmaniasis: a light microscope and immunohistochemical study. *Ann. Trop. Med. parasitol* 80: 183-88, 1986.
10. Bittencourt A.L., Andrade Z. A. - Aspectos imunopatológicos na leishmaniose cutaneo-mucosa. *Hospital*, 71: 975, 1967.

Apoio: CNPq (PRONEX).