

RESUMO

ANÁLISE DO TROPISMO DE *LEISHMANIA BRAZILIENSIS* PARA A MUCOSA NASAL ANTES E LONGO PERÍODO APÓS O TRATAMENTO DA LEISHMANIOSE LOCALIZADA. INTRODUÇÃO: *Leishmania sp.* pode estar presente na mucosa nasal na leishmaniose cutânea localizada (LCL) aguda, com redução logo após o tratamento. No entanto, permanece desconhecido se a redução na persistência do parasita e lesão mucosa podem ser reduzidos longo período após tratamento adequado. **OBJETIVO:** Comparar a frequência de detecção de *Leishmania* em mucosa nasal de pacientes com LCL aguda e com passado de LCL tratada. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Estudo de corte transversal com avaliação otorrinolaringológica de grupo com LCL aguda (LCLA), antes de tratamento, com 157 indivíduos, e grupo com passado de LCL tratada (LCLP), com 333 indivíduos. Pacientes do grupo LCLP foram tratados com droga leishmanicida, com cura clínica registrada em prontuário por infectologista. Amostras de swab nasal foram coletadas de todos os pacientes e feito PCR. Biópsia nasal foi realizada naqueles com lesão mucosa suspeita. **RESULTADOS:** No grupo LCLA houve positividade de 7,6% no PCR das amostras de swab nasal, enquanto no grupo LCLP foi de 0,9% ($p=0,001$), após mediana de 5 anos desde o episódio passado de LCL com tratamento e cicatrização completa da úlcera cutânea. Pacientes com PCR positivo no grupo LCLA precisaram de mais ciclos de Glucantime® para alcançar cura clínica quando comparados àqueles com PCR negativo no mesmo grupo ($p<0,05$) e evoluíram mais frequentemente para formas atípicas de LCL como recidiva cutis e/ou leishmaniose disseminada ($p<0,05$). Dos 333 pacientes com passado de LCL tratada com droga leishmanicida, foram identificados 2 casos (0,6%) com lesão mucosa ativa causada por *Leishmania*, 20 e 11 anos após episódio de LCL. Apresentavam lesões iniciais, restritas à mucosa nasal, com epistaxe, hiperemia, crostas e aspecto granuloso, e apresentaram o PCR da amostra de swab nasal positivo. Parasita foi identificado na histopatologia em um desses casos e o sequenciamento genético confirmou *Leishmania braziliensis*. **CONCLUSÃO:** Há tropismo da *Leishmania* para mucosa nasal na LCL aguda, principalmente entre indivíduos que foram resistentes ao tratamento e evoluíram para formas atípicas da LCL. Longo período após tratamento adequado da LCL detectou-se parasita na mucosa nos casos com LM ativa.

Palavras-chave: 1. Leishmaniose mucocutânea; 2. Mucosa nasal; 3. *Leishmania braziliensis*; 4. Reação em cadeia de polimerase

SUMMARY

ANALYSIS OF LEISHMANIA BRAZILIENSIS TROPISM FOR THE NASAL MUCOSA BEFORE AND LONG TIME AFTER TREATMENT OF LOCALIZED CUTANEOUS LEISHMANIASIS

BACKGROUND: *Leishmania* can be present on nasal mucosa at active CL, with a decrease early after treatment. However it remains unknown if the risk of parasite persistence and mucosal injury can be reduced long term after proper treatment. **OBJECTIVE:** We aim to compare the frequency of *Leishmania* detection in nasal mucosa of patients with acute LCL and individuals with past treated LCL. **METHODOLOGY:** A cross-sectional study with otorhinolaryngologic evaluation of an acute LCL (ALCL) group, before treatment, with 157 patients and a past treated LCL group with 333 patients. Patients with history of LCL (PLCL) were treated with leishmanicidal drugs and had clinical cure registered on clinical records by an infectologist. Nasal swab samples were collected in all patients and tested for PCR. Nasal biopsy was performed on cases with clinically suspected mucosal lesion. **RESULTS:** On ALCL group there was a 7,6% of positivity of nasal swab samples on PCR test while it was 0,9% ($p < 0,001$) on PLCL after a median time of 5 years of proper treatment with complete healing of the cutaneous ulcer. Patients in the ALCL group with positive PCR on nasal swab needed more cycles of meglumine antimoniate to reach clinical cure when compared to those with a negative PCR ($p < 0,05$) and evolved more frequently to atypical forms as *recidiva cutis* and/or disseminated leishmaniasis ($p < 0,05$). Of the 333 patients with LCL history treated with leishmanicidal drugs were identified two cases (0,6%) of active mucosal injury by *Leishmania*, 20 and 11 years after LCL episode. These patients presented injury restricted to the nasal mucosal, with epistaxis, hyperemia, crusting and granulomatous aspect and were the only ones with positive PCR from nasal swab. Parasite was identified on histopathology in one of them and gene sequencing confirmed *Leishmania braziliensis*. **CONCLUSION:** There is a tropism of *Leishmania* to nasal mucosa at acute LCL, especially among individuals who evolved to atypical forms of LCL and with initial therapeutic failure. Long term after adequate LCL treatment parasite was detected in nasal mucosa only in cases with active ML.

Key words: 1. Mucocutaneous leishmaniasis; 2. Nasal mucosa; 3. *Leishmania braziliensis*; 4. Polymerase chain reaction.

METADADOS

Tabela 1. Comparação das características clínico-epidemiológicas e swab nasal dos pacientes com leishmaniose cutânea aguda e passado de leishmaniose cutânea.

| | LCL aguda | Passado de LCL | p |
|--|-------------|----------------|--------|
| | n=157 | n=333 | |
| Sexo - masculino: n (%) | 90 (57,3%) | 178 (53,5%) | 0,438 |
| Idade - anos: mediana (IIQ) | 36 (24, 50) | 31 (17, 45) | 0,003 |
| Lesão cutânea | | | |
| - Tamanho (cm): mediana (IIQ) | 2 (1, 2.5) | 2 (1.2, 3) | 0,083 |
| - Localização acima cintura pélvica: n (%) | 57 (36,3%) | 126 (40,6%) | 0,422 |
| - Duração sintomas (meses): mediana (IIQ) | 2 (1, 3) | 1 (1, 2) | <0,001 |
| IDRM (mm): mediana (IIQ) | 15 (9, 20) | 12 (10, 16.8) | 0,369 |
| Tratamento com AM - número de ciclos: mediana (IIQ) | 1 (1, 2) | 1 (1, 2) | 0,419 |
| PCR 150/152 swab nasal - positivo: n (%) | 12 (7,6%) | 3 (0,9%) | <0,001 |

LCL: Leishmaniose cutânea localizada; IIQ: intervalo interquartil; AM: antimoniató de N-metilglucamina.

Tabela 2. Características dos pacientes com LCL aguda.

| | Swab nasal (PCR 150/152) | | p |
|--|--------------------------|-------------------------|--------|
| | Positivo 12 (7,6%) | Negativo 145 (92,3%) | |
| Sexo - masculino: n (%) | 9 (75%) | 81 (55,9%) | 0,238 |
| Idade - anos: mediana (IIQ) | 47 (22, 54) | 35 (24.5, 49) | 0,677 |
| Lesão cutânea | | | |
| - Número: mediana (IIQ) | 1,5 (1, 3.5) | 1 (1, 2) | 0,064 |
| - Tamanho (cm): mediana (IIQ) | 2,8 (2, 3.8) | 1,7 (1, 2.5) | 0,013* |
| - Localização acima cintura pélvica: n (%) | 6 (50%) | 51 (35,2%) | 0,355 |
| - Duração sintomas (meses): mediana (IIQ) | 2 (1, 2.8) | 2 (1, 3) | 0,948 |
| IDRM (mm): mediana (IIQ) | 11,5 (4, 18) | 15 (10, 20) | 0,279 |
| Tratamento com AM - número de ciclos: mediana (IIQ) | 2 (1, 4) | 1 (1, 2) | 0,030* |
| Evolução – Formas atípicas (sim): n (%) | 5 (41,7%) | 20 (13,8%) | 0,025* |
| - Cura clínica/cicatrização completa: n (%) | 6 (50%) | 85 (58,6%) | 0,561 |
| Perda de seguimento: n (%) | 1 (8,3%) | 22 (15,2%) | 1 |

LCL: Leishmaniose cutânea localizada; DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil; AM: antimoniató de N-metilglucamina; LC: leishmaniose cutânea

Tabela 3. Pacientes com LCL aguda e PCR swab nasal positivo

| | Pacientes | | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|-----------|------|----------|----------|------------|-----------|------|----------|----------|--------|----------|-----------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Sexo | F | M | M | M | F | M | F | M | M | M | M | M |
| Idade | 61 | 23 | 48 | 29 | 22 | 28 | 59 | 6 | 51 | 57 | 51 | 11 |
| Tempo sintomas (meses) | 0,3 | 1 | 3 | 2 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 2 | 5 | 1 |
| Localização lesão | MMII | face | MMII | tronco | MMSS | face | MMII | face | MMSS | tronco | MMII | MMSS |
| Número lesões | 1 | 1 | 4 | 3 | 1 | 1 | 6 | 1 | 3 | 1 | 2 | 4 |
| Tamanho (cm) | 0,3 | 1,5 | 7 | 11,5 | 4 | 1 | 4 | 3 | 1,7 | 2 | 7 | 3,2 |
| Linfonodo | N | N | N | N | N | N | N | S | N | N | S | S |
| IDRM (mm) | 18 | 8 | 18 | 8 | 7 | 15 | 0 | 0 | 18 | 20 | 15 | 3 |
| Infecção secundária | N | N | S | N | S | N | S | S | N | N | S | N |
| Tratamento (ciclos de Gluc) | 2 | 1 | 1 | 3 | 2 | 4 | 2 | 2 | 2 | - | 1 | 5 |
| Evolução | cura | cura | Cparcial | Cparcial | LCD e cura | RC e cura | cura | Cparcial | Cparcial | PS | Cparcial | RC e cura |
| PCR 150/152 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| qPCR | - | + | - | - | - | + | + | + | - | + | - | + |

F: feminino; M: masculino; N: não; S: sim; Gluc= antimoniato de N-metilglucamina; C: cicatrização; RC: recidiva cutis; LCD: Leishmaniose Cutânea Disseminada; PS: perda seguimento.

Tabela 4. Características clínicas e epidemiológicas dos indivíduos com passado de LCL.

| | LM | | Mucosa sem lesão |
|---|------------|------------|------------------|
| | caso 1 | caso 2 | n=331 |
| Sexo: masculino, n (%) | masculino | masculino | 176 (53,2%) |
| Idade atual (anos): média ± DP | 34 | 27 | 39 ± 19 |
| Tempo desde episódio LCL (anos): mediana (IIQ) | 20 | 11 | 5 (3, 9) |
| Idade - no episódio de LCL (anos): média ± DP | 14 | 16 | 32 ± 19 |
| Localização da lesão cutânea prévia* | | | |
| Acima da cintura pélvica | não (MMII) | não (MMII) | 126 (40,9%) |
| Tamanho lesão cutânea (cm)*: mediana (IIQ) | 10 | 2 | 2 (1,2, 3) |
| Dias com sintomas até diagnóstico LCL: mediana (IIQ) | 30 | NI | 30 (30, 60) |
| Linfadenopatia*: presente (%) | não | não | 187 (64%) |
| IDRM - no episódio passado de LCL: positivo (%) | sim | NI | 231 (96,2%) |
| Tratamento - droga utilizada | | | |
| Glucantime® | sim | sim | 325 (98,2%) |
| Pentamidina | não | não | 26 (7,9%) |
| Anfotericina | não | não | 7 (2,1%) |
| Tratamento - duração (dias): mediana (IIQ) | 20 | 20 | 30 (20, 40) |
| IDRM (mm) - atual*: mediana (IIQ) | 24 | <4 | 14 (10, 20) |
| Sintomas nasais: presente (%) | sim | sim | 85 (25,7%) |
| PCR swab nasal - 150/152**: positivo (%) | sim | sim | 1 (0,3%) |

DP: desvio padrão; IIQ: intervalo interquartil; MMII: membros inferiores; IDRM: Intradermorreação de Montenegro.

*Dados faltando: 23 para localização da lesão cutânea prévia, 78 para tamanho da lesão cutânea, 39 de linfadenopatia, 64 de duração da doença (incluindo 1 dos pacientes com LM), 93 da IDRM do episódio passado de LCL, 158 da IDRM atual no grupo com a mucosa sadia.

```

      10      20      30      40      50      60      70      80
U19804.1 braziliensis  TGGGTAGGGGCGTTTGGGAAAACCGAAAAATGGCATAACAGAAACCCCGTTCAAAAATCCCCAAAAATTCGCGTTTTTTTGG
A4UF                  TGGGTAGGGGCGTTTGGGAAAACCGAAAAATGGCATAACAGAAACCCCGTTCAAAAATCCCCAAAAATTCGCGTTTTTTTGG
B3UF                  TGGGTAGGGGCGTTTGGGAAAATGGCATAACAGAAACCCCGTTCAAAAATCCCCAAAAATTCGCGTTTTTTTGG

      90      100     110
U19804.1 braziliensis  GCCTCCCGTGCACAATTAGGGGTTGGTGTAAATATAG
A4UF                  GCCTCCCGTGCACAATTAGGGGTTGGTGTAAATATAG
B3UF                  GCCTCCCGTGCACAATTAGGGGTTGGTGTAAATATAG

```

Figura 2. Alinhamento de seqüências múltiplas - U19804.1 *L. braziliensis*-minicírculo do kDNA; A4UF amostra paciente 1; B3UF amostra paciente 2.

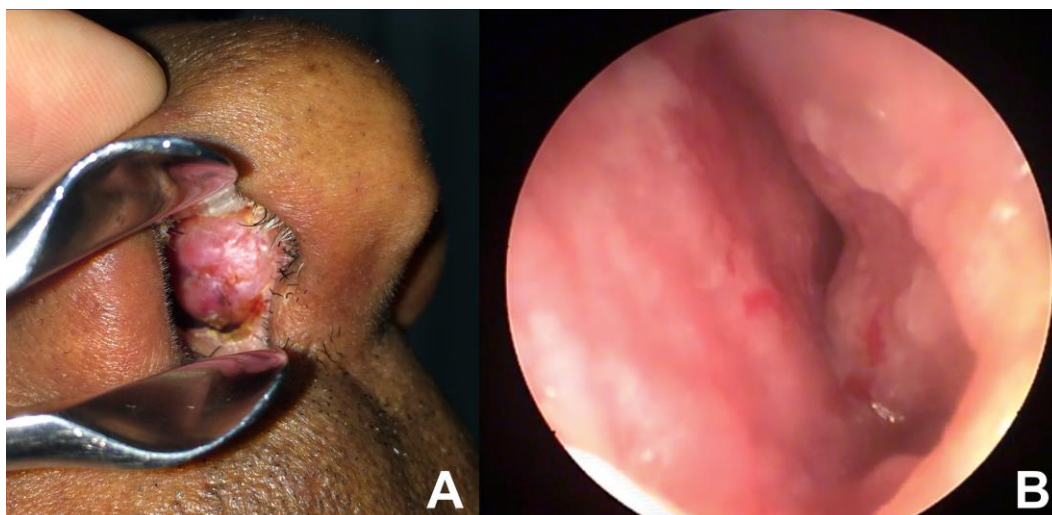


Figura 1. Lesão mucosa inicial dos 2 pacientes com LM.
A, Rinoscopia anterior do paciente 1; B, Endoscopia nasal do paciente 2.

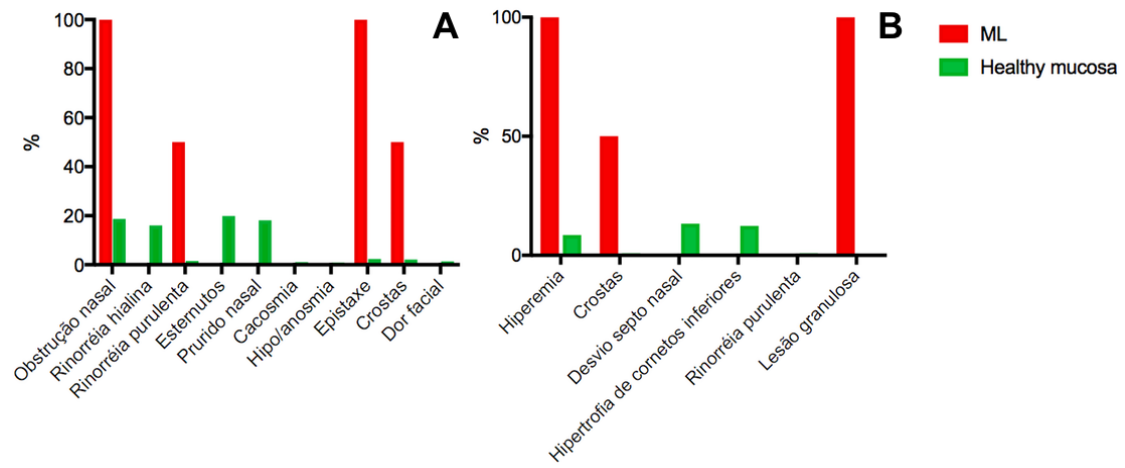


Figura 3. Avaliação otorrinolaringológica dos pacientes com passado de LCL. A, Sintomas nasais; B, Achados de exame físico.