

CURA CLÍNICA NA LEISHMANIOSE CUTÂNEA DIFUSA (LCD) NO BRASIL

CLINICAL CURE IN DIFFUSE CUTANEOUS LEISHMANIASIS (DCL) IN BRAZIL

Ana C.R. Saldanha¹, Af Ali U.M.L. Costa², Mônica E.A. Gama², Ana Nilce M. Elkoury³, Aldina Barral¹, Ana Célia R. Bezerril, Jackson M.L. Costa¹

¹Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz – Fundação Oswaldo Cruz/FIOCRUZ-Bahia, Brasil; ²Núcleo de Patologia Tropical e Medicina Social da Universidade Federal do Maranhão – UFMA, Brasil; ³Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS) do Ministério da Saúde do Brasil, Brasília, DF; ⁴Secretária de Saúde do Estado do Maranhão – SESMA, Maranhão, Brasil

Leishmaniose cutânea difusa (LCD) é uma forma rara da leishmaniose tegumentar (LT), encontrada em alguns países das Américas e África. No nosso continente é causada pelo complexo *Leishmania* (espécies – *Leishmania mexicana*, *L. pifanoi* e *L. amazonensis*) transmitida no Brasil pela picada do inseto *Lutzomyia flaviscutellata*, sendo caracterizada por lesões cutâneas, múltiplas e progressivas em extensa área do corpo. O tratamento medicamentoso produz remissão transitória, os freqüentes fracassos no tratamento são observados com reflexos na ausência de parâmetros de cura. Objetivo: Descrever a ocorrência da cura clínica em 4 (40%) pacientes de um total de 10 pacientes com LCD acompanhados no estado do Maranhão, Nordeste do Brasil. Material e Métodos: Foram analisadas, variáveis relacionadas ao tempo de doença, tipo e distribuição de lesões, esquemas terapêuticos que os pacientes foram submetidos, e o tempo de evolução de cura clínica. Resultados: Observou-se diferenças quanto ao gênero, havendo predomínio do masculino no grupo do curados. Em relação à diferença entre a idade do começo da doença e a idade de inclusão do estudo, a maior média foi observada no grupo de pacientes curados. As hipóteses foram discutidas quanto às peculiaridades clínicas, tratamentos específicos instituídos e a possível correlação de ocorrência de cura. Conclusões: Os autores enfatizam a importância de futuros estudos visando definir os critérios de cura na LCD, e as dificuldades no manejo clínico que permanece como um desafio da prática médica.

Palavras-chave: leishmaniose cutânea difusa, *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, cura clínica, estado do Maranhão, Brasil.

Diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL) is a rare form of tegumentary leishmaniasis (TL), being scattered in some countries in America and Africa. In our continent is caused by Leishmania complex (Leishmania mexicana, L. pifanoi and L. amazonensis) transmitted in Brazil by the bite of Lutzomyia flaviscutellata mosquito. It is characterized by multiple and progressive cutaneous lesions in extensive segment of body surface. Chemotherapy produces only transitory remission, frequent treatment failures are observed with reflect in absence of cure parameters. Objective: The aim of this study is to describe the occurrence of clinical cure in 4(40%) patients of a total of 10 patients with DCL followed in the state of Maranhão, Northeast of Brazil. Materials and Methods: There were analysed variables related to the time of disease, type and distribution of the lesions, therapeutic schemes to which they were subjected and time of evolution of clinical cure. Results: Differences were observed regarding the sex gender, when the male is predominating in the cured group and the female thing in the not cured group. Other data concern the differences between the age of beginning of the disease and age of inclusion in the study, which bigger average was observed in the group of cured patients. Hypotheses are discussed for the clinical observed peculiarities, the specific registered treatments and factors with possible correlation to the occurrence of cure. Conclusions: The authors emphasize the importance of future studies turned to the definition of cure in this way of the TL, which clinical handling represents a great challenge for the medical practice.

Key words: Diffuse cutaneous leishmaniasis, Leishmania (Leishmania) amazonensis, clinical cure, state of Maranhão, Brazil.

As primeiras descrições da leishmaniose cutânea difusa (LCD) sob o ponto de vista clínico, histopatológico e parasitológico, foram feitas no Brasil⁽³⁷⁾, Venezuela⁽⁹⁾ e na Bolívia⁽³⁾, tendo sido assinaladas, em geral, as suas manifestações clínicas, riqueza de parasitas, sua evolução

Recebido em 16/05/2009

Aceito em 08/06/2009

Endereço para correspondência: Dr. Jackson M.L. Costa. Laboratório de Imunoparasitologia (LIP) do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz – Fundação Oswaldo Cruz/FIOCRUZ – Bahia, Rua Valdemar Falcão, 121(Candeal), Salvador/Bahia CEP: 40295-001. Endereço eletrônico: jcosta@bahia.fiocruz.br Tel. (+5571) 31762351 Fax: (+5571) 31762279.

crônica e refratariedade ao tratamento. Esta variante da leishmaniose tegumentar (LT) é considerada rara, e tem sido caracterizada por ocorrência de maciço comprometimento dérmico e polimorfismo lesional, ocorrência de deformidades físicas, além de anergia ao teste intradérmico de Montenegro (IDRM)^(7, 13, 29). Outra importante peculiaridade desta forma de leishmaniose reside em sua incurabilidade ou presença de melhora apenas temporária, com recaídas frequentes após o tratamento com os antimoniais pentavalentes e outras drogas, configurando-se em um grave problema de saúde^(2, 16).

Os primeiros relatos sobre sua terapêutica pertencem a Silva⁽³⁷⁾, quando relatou o uso de injeções de tártaro emético (Sb⁺³) em 1 paciente com LCD, sem, entretanto obter resultados satisfatórios. Posteriormente, Convit *et al.*⁽⁹⁾, na Venezuela, e

Barrientos⁽³⁾ na Bolívia, usaram também sem sucesso esta medicação como terapêutica da LCD em seus respectivos países.

Com o advento dos antimoniais pentavalentes (Sb⁺⁵), a LCD passou a ser tratada com este medicamento, com insucessos tanto no Brasil como em outros países em que a doença foi descrita. O percentual de falha terapêutica com a utilização do Sb⁺⁵, usado como única droga no tratamento da LCD é de 95%. A ocorrência de falha terapêutica também tem sido descrita após tratamento destes pacientes com a associação de Sb⁺⁵ + interferon- γ , e esquemas com drogas isoladas, tais como: sulfato de aminosidine, pentamidinas, desoxicolato de anfotericina B, entre outras^(8, 12, 14, 16, 18, 34).

Os constantes insucessos na terapia da LCD têm levado os pesquisadores à utilização de vários tratamentos alternativos no intuito de obter-se a cura da doença, livrando, desta forma, os pacientes do estigma psicossocial conferido pela moléstia devido o seu caráter deformante, sua evolução crônica e à necessidade de períodos prolongados de internação hospitalar na vigência de esquemas terapêuticos, o que isola na maioria das vezes, o paciente do seu ambiente social e de suas atividades habituais^(2, 14, 16).

As drogas consideradas de 2ª linha para o tratamento das leishmanioses são a anfotericina B e as pentamidinas que pelas dificuldades de administração e potencial tóxico precisam de internação hospitalar sendo, por isso, reservadas para casos clínicos especiais como a LCD. A ocorrência de cura na LCD tem sido descrita em alguns raros relatos na literatura especializada e embora existam parâmetros clínicos e laboratoriais bem estabelecidos para o diagnóstico e caracterização da LCD, definidos por Convit *et al.*^(10, 11, 15), o mesmo não ocorre com a definição de cura desta forma de leishmaniose que persiste, até o momento, descrita como uma forma incurável da LT.

Diante do exposto, realizou-se o presente estudo com o objetivo de avaliar a ocorrência de cura em pacientes com LCD, procedentes do Estado do Maranhão, submetidos a distintos esquemas terapêuticos com seguimento clínico de no mínimo 60 meses.

Pacientes e Métodos

Realizou-se um estudo prospectivo visando avaliar a ocorrência de cura em 10 pacientes com diagnóstico clínico e laboratorial prévio de LCD procedentes do estado do Maranhão, Brasil, cujo agente etiológico, já caracterizado, trata-se da *L. amazonensis*. O estudo foi realizado no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2007, sendo desenvolvido em duas etapas: **1ª etapa:** Cadastro dos pacientes e realização de esquemas terapêuticos, nos que apresentavam doença clinicamente ativa, e **2ª etapa:** Avaliação da ocorrência de cura por meio de acompanhamento clínico-evolutivo. Os pacientes foram acompanhados no ambulatório de doenças infecciosas e parasitárias do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Maranhão-UFMA e no Hospital dos Servidores do Estado do Maranhão-HSE-MA. O tamanho da amostra representou o número total de casos de LCD em acompanhamento clínico atual no estado do Maranhão, Brasil.

Para definição de caso de LCD, obedeceu-se os critérios, descritos por Convit *et al.*^(10, 11, 15): presença de lesões nodulares, acometendo grandes áreas corpóreas; riqueza de parasitas nas lesões; número intenso de macrófagos parasitados, detectados histopatologicamente; ausência de comprometimento visceral; IDR(-); evolução crônica da doença e terapêutica prévia com Sb⁺⁵ produzindo apenas melhora temporária.

Para descrição das lesões cutâneas encontradas nos pacientes com LCD/MA, foram utilizados os critérios, definidos por Sampaio⁽³⁶⁾:

Nódulo – lesão elipsóide ou redonda, sólida e palpável, de um a três centímetros de diâmetro, podendo envolver epiderme, derme ou hipoderme, e também, o tecido celular subcutâneo;

Placa infiltrada – elevação acima da superfície cutânea, que ocupa uma área relativamente grande em comparação a sua altura acima da pele. Aspecto espessado e consistência aumentada de limites imprecisos, resultante da presença de infiltrado celular na derme, às vezes, com edema e vasodilatação;

Exulceração traumática – perda superficial somente da epiderme por traumatismo;

Cicatrizes atróficas – lesão de aspecto variável, saliente ou deprimida, móvel, retrátil, fina e pregueada. Resultante da reparação de processo destrutivo da pele, associado à atrofia e fibrose.

Além da descrição dos tipos de lesões encontradas, foram estabelecidos critérios para leitura do grau de intensidade de cada lesão, visando tornar a avaliação clínico-evolutiva mais objetiva. Os critérios de leitura do grau de intensidade das lesões foram verificados empregando-se uma escala arbitrária de positividade: uma cruz em três cruces (+/+++ = leve); duas a três cruces (+/+++ = moderado); três em três cruces (+++/+++ = intenso), e negatividade (0) quando não se observavam sinais de atividade de lesão.

Dos 10 pacientes estudados, 8(80%) encontravam-se com doença clinicamente ativa, no momento do cadastro, sendo que 7 realizaram tratamento com Anfotericina B lipossomal (Ambisome[®]), em regime de internação hospitalar e 1 paciente não pode ser internada, sendo submetida a tratamento com isotionato de pentamidina (Sideron[®]), em regime ambulatorial. Dois pacientes apresentavam apenas cicatrizes atróficas, no momento do cadastro, sem nenhum sinal de atividade lesional (edema, infiltração, eritema, ulceração ou exulceração), sem indicação de tratamento específico. Para o tratamento com a Anfotericina B lipossomal (Ambisome[®]) utilizou-se a dose de 1mg/kg/dia (dose máxima de 50mg/dia), até obtenção de uma dose total de 2,5g. Exames laboratoriais: hemograma completo, dosagem sérica de AST/ALT, uréia, creatinina, sódio e potássio, foram realizados no período pré-tratamento e a cada dez dias até a conclusão do esquema terapêutico. Avaliação de ocorrência de efeitos colaterais era realizada através de pergunta direta aos pacientes, exame físico diário e verificação de sinais vitais, quatro vezes ao dia. Para o tratamento com o isotionato de pentamidina (Sideron[®]) utilizou-se a dose de 2mg/kg/peso, em dias alternados, por via intramuscular, uma vez ao dia, durante 60 dias (30 doses).

O acompanhamento clínico-evolutivo foi realizado, trimestralmente, em todos os pacientes, independente de terem, ou não, recebido terapêutica específica. Para os pacientes submetidos a esquemas terapêuticos específicos realizaram-se, ainda avaliações clínicas no período pré e pós-tratamento. Todos os pacientes incluídos no estudo foram acompanhados clinicamente por um período mínimo de 60 meses. Utilizou-se ficha clínica específica para registro de dados observados durante as avaliações. Para definição de ocorrência de cura clínica, utilizamos os seguintes parâmetros: presença apenas de cicatrizes atróficas e ausência de qualquer sinal de atividade lesional por um período evolutivo mínimo de 36 meses consecutivos, sem utilização de medicação específica. Foram consideradas medicações específicas: antimoniato-N-metilglucamina (Glucantime[®]), antimoniato-N-metilglucamina+interferon- γ , isotionato de pentamidina, sulfato de aminosidina, desoxicolato de anfotericina B e anfotericina B lipossomal.

Resultados

Foram incluídos no estudo 10 pacientes, sendo 5 do sexo feminino e 5 masculino. A idade, no momento do cadastro, variou de 19 a 79 anos, com uma média de 33 anos. A idade de início da doença variou de 4 a 57 anos, sendo que 7 (70%) pacientes iniciaram a doença com menos de 12 anos de idade. O tempo de evolução da doença, desde o início dos sintomas até a inclusão do paciente no estudo, variou de 3 a 26 anos, com uma média de 14,6 anos. Os dados relativos ao sexo, idade do início da doença, idade atual e tempo de doença dos 10 pacientes, encontram-se descritos na Tabela 1.

No momento da inclusão no estudo 8 (80%) pacientes apresentavam lesões em atividade, sendo que apenas 2 (20%) apresentavam-se assintomáticos (JC e RNMG). Todos os 8 pacientes sintomáticos apresentavam polimorfismo lesional, com acometimento de MMII associado a lesões em outras áreas do corpo. Os tipos e intensidade das lesões, bem como sua distribuição corpórea por paciente, encontram-se detalhadas na Tabela 2.

Dos 8 (80%) pacientes que apresentavam lesões em atividade, 7 (70%) realizaram tratamento com Anfotericina B lipossomal (Ambisome[®]), em regime de internação hospitalar e 1 (10%) não pode ser internada, sendo submetida a esquema terapêutico com isotionato de pentamidina e acompanhamento ambulatorial. Os outros 2 (20%) pacientes (RNMG e JC) que não apresentavam, neste período, nenhuma lesão em atividade, foram acompanhados clinicamente durante todo o período de realização do estudo.

Os dados relativos a esquemas terapêuticos realizados previamente a inclusão no estudo e a evolução clínica dos 10 pacientes encontram-se descritos na Tabela 3.

Resultados do tratamento realizado com anfotericina B lipossomal (Ambisome[®])

O tempo de internação dos 7 (70%) pacientes submetidos a tratamento com Ambisome[®] variou de 30 a 103 dias, com duração média de 66,28 dias, sendo que apenas 2 (28,6%) pacientes conseguiram concluir a dose total proposta para o

tratamento (2,5g de anfotericina B lipossomal). Os outros 5 (71,4%) pacientes tiveram que interromper o esquema terapêutico pela ocorrência de efeitos colaterais ou toxicidade. Os efeitos colaterais registrados com maior frequência foram: calafrios (71,4%), náuseas (49,9%), vômitos (28,6%) e febre (28,6%). Outros efeitos colaterais, tais como: flebite, mialgia, cefaléia, epigastralgia foram relatados com menor frequência (14,3%). Em relação aos exames laboratoriais observou-se apenas alteração nos níveis séricos de creatinina, que ocorreu em 4 pacientes (57,1%). Entre estes pacientes a dosagem de creatinina variou de 2,0 a 4,4mg/dL, tendo ocorrido esta alteração após a 10^a dose do medicamento. Ao final da 1^a série de tratamento 100% dos pacientes apresentavam melhora clínica, porém com persistência de sinais de atividade lesional. Em um intervalo variável de 2 a 6 meses após o término da 1^a série, observou-se cura clínica em apenas 1 (15%) paciente (MTR) e piora do quadro clínico em 6 (86%), sendo 5 deles submetidos a uma segunda série do tratamento. Uma paciente (AMCF) que apresentou piora do quadro não aceitou realizar uma segunda internação, sendo submetida posteriormente a tratamento ambulatorial com isotionato de pentamidina. Dados relativos à 1^a série do tratamento encontram-se descritos na Tabela 4.

Dos 5 (71,4%) pacientes submetidos a uma 2^a série de tratamento nenhum conseguiu concluir o esquema proposto, devido a ocorrência de efeitos colaterais ou de toxicidade. Nesta fase, os efeitos colaterais observados foram: calafrios, tontura, náuseas, anorexia e sialorréia, ocorrendo em 14,3% dos casos. Alteração dos níveis de creatinina ocorreu em 2 (40%) casos, com valores entre 2,1 e 3,2 mg/dL, e hipopotassemia em 1 (20%), com níveis sérios de 2,0. Quatro dos 5 pacientes evoluíram com melhora do quadro clínico, porém com persistência de sinais de atividade lesional, evoluindo com nova piora após intervalo variável de 3 a 6 meses. Um paciente evoluiu para óbito devido à malignização de uma lesão residual localizada na região do calcâneo esquerdo (Saldanha *et al*, 2008, *in press*). Dados relativos à 2^a série do tratamento encontram-se descritos na Tabela 5.

Avaliação da ocorrência de cura:

Cura clínica foi observada em 4(40%) dos 10 pacientes incluídos no estudo. Dois pacientes (JC e RNMG) mantiveram-se assintomáticos durante os 60 meses de realização do estudo, sem utilização de nenhum esquema terapêutico, sendo considerados clinicamente curados (Figuras 1-4). O paciente RNMG já se encontrava assintomático há cerca de 6 anos, sendo que antes de sua evolução para cura havia sido submetido a tratamentos com Sb⁺⁵ (isolado ou em associação com INF- γ), pentamidina, desoxicolato de anfotericina B e Aminosidine[®], sendo esta a última droga utilizada antes de sua evolução para cura, o tempo entre o início da doença e sua evolução para cura foi de 17 anos. O paciente JC, que já se encontrava assintomático há 4 anos, fez uso das mesmas drogas que o paciente RNMG, com exceção da associação de Sb⁺⁵ e INF- γ e da Aminosidine[®]. A pentamidina foi à última droga utilizada por este paciente antes de sua evolução para

Tabela 1. Características demográficas e clínico-evolutivas de 10 pacientes com LCD, incluídos no estudo.

Paciente	Sexo	Idade em anos (início da doença)	Tempo de doença* (anos)	Idade em anos (inclusão no estudo)
1 – MCMA	F	10	13	23
2 – JMS	M	57	22	79
3 – RFO	M	6	26	32
4 – MAF	F	7	15	22
5 – AMCF	F	12	7	19
6 – JM	M	41	3	44
7 – MTR	F	29	3	32
8 – RNMG	M	4	23	27
9 – JC	M	12	10	22
10 – MECS	F	6	24	30

* Em 2003.

Tabela 2. Tipo, distribuição e intensidade das lesões cutâneas, apresentadas pelos 10 pacientes com LCD, no momento de sua inclusão no estudo.

Paciente	Localização das lesões	Tipos de lesões cutâneas				Deformidades	
		N	PI	ET	CA	Mãos	Pés
RFO	MMSS	+++	0	0	+++	P	P
	MMII	++	0	+	+++		
	Outras	+	0	0	+++		
JMS	MMSS	+++	+	+++	0	A	A
	MMII	+++	+	+++	0		
	Outras	++	+	+	0		
MAF	MMSS	+++	++	+++	+++	P	P
	MMII	+++	++	+++	+++		
	Outras	++	+	0	++		
MCMA	MMSS	++	+	0	0	A	A
	MMII	+++	++	+++	+		
	Outras	++	+	0	+		
AMCF	MMSS	+++	++	++	+++	P	P
	MMII	+++	++	++	+++		
	Outras	++	++	0	++		
MTR	MMSS	0	++	0	0	A	A
	MMII	+++	++	+++	0		
	Outras	+	+	+	0		
JM	MMSS	++	++	+	+	A	A
	MMII	+++	++	++	++		
	Outras	+	++	0	+		
JC	MMSS	0	0	0	+++	P	P
	MMII	0	0	0	+++		
	Outras	0	0	0	+++		
RNMG	MMSS	0	0	0	+++	A	A
	MMII	0	0	0	+++		
	Outras	0	0	0	+++		
MECS	MMSS	+++	++	++	+++	A	P
	MMII	+++	++	+++	+++		
	Outras	+++	+	0	+++		

N = nódulo; PI = placa infiltrada; ET = exulceração traumática; CA = cicatriz atrofica; + = leve; ++ = moderado; +++ = intenso; A = ausente; P = presente.

Tabela 3. Esquemas terapêuticos prévios e evolução clínica durante a realização do estudo (jan/2003 a dez/2007), dos 10 pacientes com LCD.

Paciente	Terapêuticas anteriores						Estado clínico**	
	Jan/03	Dez/07						
MCMA	AP	P	AG	Anf.B	AP +	IFN- γ	DA	DA
JMS	AP	P		Anf.B			DA	CC
RFO	AP	P	AG	Anf.B	AP +	IFN- γ	DA	CC
MAF	AP	P		Anf.B			DA	DA
AMCF	AP	P		Anf.B			DA	DA
JM	AP	P		Anf.B			DA	DA
MTR	AP	P		Anf.B			DA	CC
RNMG	AP	P	AG	Anf.B	AP +	IFN- γ	CC	CC
JC	AP	P		Anf.B			CC	CC
MEC	AP	P		Anf.B			DA	DA

AP= Antimonias pentavalentes; P=Pentamidina; AG=Aminoglicosídeo; AnfB=Anfotericina B; IFN- γ =Interferon-gama;**DA=Doença em Atividade; CC=Clinicamente curado.

Tabela 4. Dados clínico-evolutivos e terapêuticos relativos a 1ª série de tratamento com anfotericina B lipossomal (Ambisome®), realizada em 07 pacientes incluídos no estudo.

Paciente	Sexo	1ª série de tratamento com anfotericina B lipossomal (Ambisome®)										Intervalo	
		Idade (anos)	ID	TD (anos)	EC (Pré-tto)	DI (dias)	NºD	DT (g)	ECO	T	RT	D (meses)	ECL
MCMA	F	22	1990	12	DA**	30	17	0,85	Sim	Sim	MC*	4	Recidiva
JMS	M	79	1980	22	DA**	62	25	1,25	Sim	Sim	MC*	5	Recidiva
RFO	M	32	1976	26	DA**	47	19	0,95	Sim	Sim	MC*	2	Recidiva
MAF	F	22	1987	15	DA**	100	50	2,50	Não	Não	MC*	3	Recidiva
AMCF	F	22	1995	7	DA**	60	17	0,85	Sim	Sim	MC*	6	Recidiva
JM	M	41	1999	3	DA**	62	35	1,75	Sim	Não	MC*	6	Recidiva
MTR	F	31	1999	3	DA**	103	52	2,50	Não	Não	MC**	4	CC***

I=idade; ID=início da doença; TD=tempo de doença; EC=estado clínico; DI=duração da internação; NºD=número de doses; DT=dose total; ECO=efeitos colaterais; T=toxicidade; RT=resposta terapêutica; D=duração; ECL=evolução clínica; *MC = Melhora Clínica; **DA = Doença em Atividade; ***CC = Clinicamente Curado.

Figura 1. Paciente JC com lesões nodulo-tumorais, associado à tuberculose, algumas placas infiltradas e exulcerações, deformidades e destruição de falanges distais nos dedos da mão direita.**Figura 2.** Mesmo paciente após tratamento, mostrando cicatrizes atróficas, deformidades em dedos das mãos direita e esquerda, ausência de atividade no momento da inclusão no estudo, evoluiu sem sinais e sintomas durante 60 meses de acompanhamento, considerado clinicamente curado.

Tabela 5. Dados clínico-evolutivos e terapêuticos relativos a 2ª série de tratamento com anfotericina B lipossomal (Ambisome®), realizada em 7 pacientes incluídos no estudo.

Paciente	Sexo	Idade (anos)	Tempo de doença (anos)	2ª série com anfotericina B lipossomal (Ambisome®)			Resposta Terapêutica**	Evolução clínica após a 2ª série	Outros tratamentos realizados após a Anfotericina B lipossomal*		
				duração (dias)	nº doses	Dose total (g)				efeitos colaterais	toxicidade
1	MCMA	F	22	12	17	0,85	Não	Sim	MC*	Recidiva	AP, P
2	JMS	M	79	22	16	0,8	Sim	Não	MC*	Recidiva	AP
3	RFO	M	32	26	21	1,05	Não	Sim	Óbito	NR	NR
4	MAF	F	22	15	18	0,9	Não	Sim	MC*	Recidiva	AP, P
5	AMCF	F	22	7	NR	NR	NR	NR	NR	NR	AP, P
6	JM	M	41	3	25	1,25	Sim	Não	MC*	Recidiva	AP, P
7	MTR	F	31	3	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

* LEGENDA:

AP= antimoniais pentavalentes

P = Pentamidina

NR = Não realizou

** LEGENDA:

MC= Melhora Clínica

DA = Doença em atividade

CC = Clinicamente Curado

NR = Não realizou 2ª série

Figura 3. Paciente RNMG apresentando lesões infiltradas associadas a exulceração ao redor da borda da orelha e face.



Figura 4. Mesmo paciente, com cicatrizes atróficas em orelha e face, sem sintomatologia no momento de sua inclusão no estudo, permaneceu sem sintomatologia durante 60 meses de acompanhamento, considerado clinicamente curado.



cura, sendo que o tempo entre o início da doença e sua evolução para cura foi igual a 6 anos.

Dos 7 (70%) pacientes submetidos ao tratamento com anfotericina B lipossomal (Ambisome®), uma paciente (MTR) obteve cura clínica no quarto mês de acompanhamento após ter concluído a primeira série de tratamento com anfotericina B lipossomal (Ambisome®), permanecendo assintomática até a finalização deste estudo, perfazendo um total de 53 meses de acompanhamento pós-cura (Figuras 5 e 6). O tempo decorrido entre o início da doença e sua evolução para cura foi de 3,5 anos. Um outro paciente (JMS) evoluiu com piora

Figura 5. Paciente MTR, detalhe das lesões do joelho esquerdo, com extensa placa infiltrada, nódulos e exulceração associada, no momento de sua inclusão no estudo.



Figura 7. Paciente JM detalhe de lesão tumoral de aspecto verrugo-vegetante associado a áreas com exulceração na base e asas do nariz e triângulo nasal, presença de lesão nodulo-tumoral na face esquerda.



do quadro clínico após a segunda série de tratamento com anfotericina B lipossomal (Ambisome®), tendo sido submetido, posteriormente, a 2 séries de tratamento com Sb^{+5} (Glucantime®), na dose de 10/mg/ Sb^{+5} /kg/dia, em dias alternados, perfazendo um total de 30 doses por série, evoluindo com melhora clínica. Considerando a persistência de sinais de atividade de algumas lesões, após 3 meses de acompanhamento este paciente foi submetido a um novo esquema terapêutico com isotionato de pentamidina (Sideron®), 2mg/kg/dia, dias alternados, por 10 doses. Evoluiu para cura clínica após 5 meses de acompanhamento, permanecendo assintomático até o final deste estudo, perfazendo um total de 37 meses curado (Figuras 7 e 8). Neste paciente, o tempo entre o início da doença e sua evolução para cura foi de 24 anos.

Figura 6. MTR, apresentando ausência de lesões em atividade, após 4 meses de acompanhamento do uso de anfotericina B lipossomal, permaneceu assintomática por 53 meses – clinicamente curada



Figure 8. Paciente JM após 37 meses de acompanhamento. Fez uso anfotericina B lipossomal, e isotionato de pentamidina. Considerado clinicamente curado.



Os outros 6 (60%) pacientes permaneceram com doença clinicamente ativa mesmo após terem sido submetidos a diversos esquemas terapêuticos com o Sb^{+5} (Glucantime®) e isotionato de pentamidina (Sideron®).

Quando foram comparadas as características clínicas entre o grupo de pacientes que evoluíram com cura clínica e àqueles que persistiram com doença clinicamente ativa até o final do estudo, observou-se diferença em relação ao sexo, predominando o sexo masculino no grupo curado e o feminino no grupo não curado. Outros dados dizem respeito a diferença entre a idade de início da doença e idade de inclusão no estudo, cuja média maior foi observada no grupo de pacientes curados. Não foram detectadas diferenças entre as demais variáveis analisadas (Tabela 6).

Discussão

A leishmaniose cutânea difusa (LCD) é considerada uma forma rara de leishmaniose tegumentar (LT), sendo classicamente caracterizada por polimorfismo lesional, em geral sem ulcerações, com acometimento de grandes extensões de área corpórea, podendo ocasionar deformidades, sobretudo de extremidades^(7, 9, 13, 16, 19, 35). Uma das características mais relevantes desta forma clínica de LT reside na sua incurabilidade, marcada por constantes recidivas após a realização de esquemas terapêuticos diversos^(16, 18).

Os fatores determinantes da LCD permanecem sem esclarecimentos definitivos, podendo estar associados tanto a fatores imunológicos e genéticos do paciente quanto a fatores patogênicos correlacionados ao parasito e ao vetor^(6, 27, 28, 42).

Nas Américas a LCD está associada à infecção pela *L. amazonensis*, e no Velho Mundo à *L. aetiopica*, e *L. tropica*, não estando relacionada à infecção por outras espécies de leishmanias^(2, 7, 8, 16, 21).

A *Leishmania (Leishmania) amazonensis* foi o agente etiológico isolado nos 10 pacientes do estudo, endossando dados da literatura nacional, onde embora esta espécie esteja associada, com maior frequência, a casos de leishmaniose cutânea localizada (LCL), a *Leishmania (L) amazonensis* tem sido descrita como a única responsável pela forma difusa (LCD)^(18, 25, 26). Costa *et al.* (*in press*), em uma revisão sobre os casos descritos de LCD no Brasil, observaram que a *Leishmania (L) amazonensis* foi responsável por 23 (95,8%) dos 24 casos em que houve isolamento e caracterização do parasito, sendo relatada a *Leishmania braziliensis* em apenas um paciente. Neste último caso, descrito por Nery-Guimarães⁽³⁰⁾, os autores acreditam que possa ter ocorrido uma imprecisa caracterização do parasito, considerando as técnicas disponíveis para este fim naquele período, época em que a *L. amazonensis* ainda não havia sido caracterizada como parasita responsável pela LT⁽²⁵⁾.

O estado do Maranhão, área de procedência e provável contágio dos pacientes incluídos no presente trabalho, está geograficamente localizado em uma região de transição entre a Amazônia e a região semi-árida do Brasil, onde já existe a descrição de diferentes subgêneros de *Leishmania* e vetores suscetíveis, bem como de uma significativa diversidade de reservatórios, propiciando a manutenção do ciclo biológico do parasito, havendo relatos que atestam a presença da *L. amazonensis* como responsável pelos casos de LCD e do *Lutzomyia flaviscutellata* como vetor em diversas áreas do Estado^(18, 19, 33, 35).

O início da doença na primeira década de vida, bem como a sua evolução crônica e insucessos terapêuticos constantes, conforme observado na nossa casuística, têm sido classicamente descritos na LCD. Estes dados, associados a ausência de uma resposta imune celular específica eficaz, dos pacientes, contra a *Leishmania*, já demonstradas em diversos estudos, reforçam a hipótese de que existem fatores determinantes intrinsecamente relacionados ao hospedeiro que poderiam acarretar esta forma de evolução a partir de uma primo-infecção ocorrida em indivíduos provenientes de áreas de transmissibilidade da *Leishmania (L) amazonensis*.

Os aspectos clínicos, apresentados por nossos pacientes, mostraram-se similares àqueles já descritos na LCD, com predomínio de lesões nódulo-tumorais e placas infiltradas^(7, 8, 20). Entretanto, a ocorrência de lesões cutâneas ulceradas, evolução para malignização e presença de alterações ósseas (incluindo reabsorção), são características atípicas, observadas nesta casuística, que merecem destaque considerando suas implicações no diagnóstico diferencial e no prognóstico destes pacientes.

A ocorrência de ulcerações poderia ser explicada pela ação de causas secundárias, como traumas ou infecções, facilitando os microtraumatismos e, conseqüentemente, a migração de microorganismos existentes na pele para o sítio da lesão. Por outro lado, a presença de elevada infiltração eosinofílica encontrada em úlceras de pacientes com LCD, em associação a macrófagos parasitados lisados e parasitos mortos poderiam indicar o papel parasiticida do eosinófilo na definição da lesão⁽⁵⁾.

A ocorrência de lesões malignas em cicatrizes de leishmaniose, bem como de lesões cutâneas crônicas ulceradas tem sido eventualmente descrita^(1, 22, 24, 32). Em um paciente de nossa casuística ocorreu malignização de uma lesão com mais de 12 anos de evolução, com desenvolvimento de carcinoma epidermóide e êxito letal. Saldanha *et al.* (*in press*), descrevem este caso chamando atenção para a possibilidade de que a exposição prolongada aos Sb⁺⁵ possa estar associada a este evento.

O acometimento ósseo, na LCD, tem sido descrito por vários autores, existindo algumas teorias tentando explicar sua ocorrência como resultado de processos infamatórios que ocorrem em áreas adjacentes, atingindo o osso por contiguidade^(4, 23, 29, 35). Independente do mecanismo determinante vale ressaltar que estas alterações são irreversíveis e evolutivas, prejudicando o desenvolvimento de atividades cotidianas do paciente. Recentemente, Costa *et al.*⁽¹⁹⁾ descreveram a ocorrência de osteomielite causada por *L. amazonensis*, em um paciente com LCD, chamando a atenção para a importância da realização de exames de imagem (radiografia e cintilografia) nestes pacientes, visando a avaliação da gravidade, para subsidiar a instituição e manutenção de medidas terapêuticas que permitam conter a evolução e prevenir possíveis seqüelas provocadas pelo acometimento ósseo destes pacientes.

No que diz respeito ao tratamento da LT e em especial a LCD, novas pesquisas tornam-se imprescindíveis, considerando a duração dos esquemas propostos, as vias de administração dos medicamentos e, sobretudo, o potencial de toxicidade das drogas utilizadas. Até o momento, no Brasil, os antimoniais pentavalentes: antimoniato-N-metil-glucamina (Glucantime[®]) e estibogluconato de sódio (Pentostam[®]) compõem a primeira linha de tratamento destas doenças. Entretanto, o percentual de falha terapêutica com a utilização do Sb⁺⁵, usado como única droga no tratamento da LCD é de 95% segundo alguns autores^(8, 12, 14, 16, 34).

Todos os nossos 10 pacientes tinham história pregressa de uso de Sb⁺⁵ utilizados de forma isolada ou em associação com interferon- γ , com relatos de melhora clínica parcial seguida de recidivas após suspensão do tratamento. Em

Tabela 6. Análise comparativa entre o grupo de pacientes curados e não curados, durante a realização do estudo.

Variáveis analisadas	Grupos	
	Curados (n=4)	Não curados (n=6)
Sexo		
Fem	1 (25%)	4 (67%)
Masc	3 (75%)	2 (33%)
Média idade em anos		
Início da doença	25,5	14
Inclusão no estudo	40	28,3
Tempo médio de duração da doença	14,5	14,6
Áreas corpóreas comprometidas	MMSS, MMII, outras	MMSS, MMII, outras
Tipos de lesão antes de evolução para cura		
Nódulos	4 (100%)	6 (100%)
Placas infiltradas	4 (100%)	6 (100%)
Exulceração traumática	4 (100%)	6 (100%)
Cicatrizes atróficas	2 (50%)	5 (84%)
Tratamentos prévios	AP, P, AnfB, INF-g	AP, P, AnfB, INF-g
Drogas utilizadas durante o estudo	Ambisome®, AP, P	Ambisome®, AP, P

MMSS = membros superiores; MMII = membros inferiores; AP = antiomoniais pentavalentes; P = pentamidina; AnfB = desoxicolato de anfotericina B; INFγ = interferon-gama; NR = não realizou.

nenhum caso houve relato de cura com a utilização destes esquemas, diferindo de Velez *et al.*⁽⁴¹⁾, na Colômbia, que relataram sucesso no tratamento de um paciente com LCD usando apenas o Sb⁺⁵ como terapia, não havendo história de recidiva das lesões. No mesmo caso os autores isolaram a *Leishmania (V) panamensis*, parasito nunca antes incriminado como responsável por esta forma da doença.

Embora ainda seja considerada uma forma refratária da LT, eventuais relatos de cura na LCD foram descritos^(8,17). Neste estudo relatamos a ocorrência de cura clínica em 4 (40%) dos 10 pacientes incluídos no estudo. Chamamos atenção para o fato de que todos estes pacientes já haviam utilizado diversos esquemas terapêuticos, não nos permitindo associar a ocorrência de cura a nenhum tratamento específico. Na Etiópia, Tecklemarian *et al.*⁽⁴⁰⁾ referiram sucesso no tratamento da LCD, após uso combinado de estibogluconato de sódio + sulfato de aminosidina em 2 pacientes com evolução prolongada da doença. A dose utilizada do sulfato de aminosidina foi de 14mg/kg/peso/dia e do estibogluconato de sódio foi de 10mg/Sb⁺⁵/kg/dia por 60 dias, sendo o mesmo mantido por 2 meses após cura parasitológica. O seguimento dos pacientes foi de 3 a 21 meses pós-tratamento, não sendo observado sinais de recidiva. Bryceson⁽⁸⁾, também na Etiópia, refere cura clínica e conversão da IDRM, após a utilização de dimetassulfonato de pentamidina e anfotericina B em 17 (51,5%) pacientes de sua casuística, sem haver recaída com um seguimento de 3 anos. Neva *et al.*⁽³¹⁾, na República Dominicana, e Silveira *et al.*^(38,39), no Pará, relataram cura clínica de pacientes com LCD, com uso de calor local e associação de imuno + quimioterapia, respectivamente, utilizados antes da ocorrência da disseminação e ressaltando a importância da relação diagnóstico e terapêutica precoces como fatores determinantes de melhor prognóstico.

Recentemente, foi introduzida no arsenal terapêutico das leishmanioses a miltefosine (alkylphospholipid, um análogo da fosfocolina), uma nova droga que apresentou excelentes resultados no tratamento das formas mucosa e visceral (Zerpa *et al.*⁽⁴³⁾. Zerpa *et al.*⁽⁴⁴⁾ utilizaram em 16 pacientes com LCD na Venezuela, com resultados excelentes durante o uso da medicação. Após acompanhamento evolutivo houve recidiva em 15 (95,8%), sendo que apenas um paciente permanece com lesões totalmente involuídas há 24 meses. No Brasil, a utilização de miltefosine no tratamento da LCD ainda não foi descrita.

Portanto, considerando o estigma que a LCD confere aos pacientes, isolando-os na maioria das vezes do convívio social e familiar, pelo caráter das lesões e necessidade de constantes e prolongados períodos de internação e considerando, ainda, que o manejo clínico destes casos representa um grande desafio para a prática médica, tanto pelo escasso arsenal terapêutico disponível quanto pela falta de padronização do tratamento, entendemos ser relevante à descrição da possibilidade de ocorrência de cura clínica nesta forma de LC e ressaltamos a necessidade de realização de novas pesquisas na tentativa de definir esquemas terapêuticos eficazes e parâmetros clínicos e laboratoriais que possam subsidiar a definição de cura nestes pacientes.

Agradecimentos

A equipe de profissionais do Hospital dos Servidores do Estado - HSE em São Luis, Maranhão, Brasil e do laboratório de imunoparasitologia (LIP) do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz/ Fundação Oswaldo Cruz/FIOCRUZ, Bahia, pelo apoio técnico e Dra. Aldina Barral pelo isolamento de cepas de *Leishmania*. Este estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Pesquisa - CNPq. J. Costa e Aldina Barral são bolsistas do Conselho Nacional de Pesquisa, CNPq.

Referências

1. Barbosa Jr AA, Santos MIR, Patel BN, Rocha E, Crosoé EL, Silva TMC. Squamous cell carcinoma developing in the skin of a patient with lepromatous leprosy: a case report. *An Bras Derm* 70:343-344, 1995.
2. Barral A, Costa JML, Bittencourt AL, Barral-Netto M, Carvalho EM. Polar and subpolar diffuse cutaneous leishmaniasis in Brazil: clinical and immunopathologic aspects. *Int J Derm* 33:474-479, 1995.
3. Barrientos PL. An atypical case of muco-cutaneous leishmaniasis (In Portuguese). *Mem Inst Oswaldo Cruz* 46:415-418, 1948.
4. Barros RF, Lima MLT, Correa AA. Sinus alterations in nasal mucous leishmaniasis with radiographic and histopathologic study (In Portuguese). *Rev Clin Fac Med Univ São Paulo* 7:145-150, 1952.
5. Bittencourt AL, Barral AL, Costa JML, Saldanha ACR, Badaró F, Barral-Netto M, Freitas LAR. Diffuse cutaneous leishmaniasis with atypical aspects. *Int J Derm* 31:568-570, 1992.
6. Bomfim G, Nascimento C, Costa J, Barral-Netto M, Barral A. Variation of cytokine patterns related to therapeutic response in diffuse cutaneous leishmaniasis. *Exp Par* 84:188-194, 1996.
7. Bryceson ADM. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. I. The clinical and histological features of disease. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 63:708-737, 1969.
8. Bryceson ADM. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. II. Treatment. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 64:369-379, 1970.
9. Convit J & Lapenta P. About a case of disseminated leishmaniasis. (In Spanish) *Rev Pat Clin* 17:153-158, 1946.
10. Convit J, Reyes O, Kerdel F. Disseminated anergic american leishmaniasis AMA. *Arch Derm* 76:213-217, 1957.
11. Convit J, Kerdel-Vegas F, Gordon B. Disseminated anergic cutaneous leishmaniasis. *Brit J Derm* 74: 132-135, 1962.
12. Convit J & Kerdel-Vegas F. Disseminated cutaneous leishmaniasis. *Arch Derm* 91: 439 – 447, 1965.
13. Convit J, Pinardi ME, Rondon AJ. Diffuse cutaneous leishmaniasis: a disease due to an immunological defect of the host. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 66:609-610, 1972.
14. Convit J, Catellanos PL, Rondon A, Pinardi ME, Ulrich M, Castes M, Bloom B, Garcia L. Immunotherapy versus chemotherapy in localized cutaneous leishmaniasis. *Lancet*. I: 401-404, 1987.
15. Convit J, Castellanos PF, Ulrich M, Caste M, Rondon A, Pinardi ME, Rodrigues N, Bloom BR, Formiga S, Valencillos L, Bretana A. Immunotherapy of cutaneous leishmaniasis. *J Inf Dis* 160:104-115, 1989.
16. Costa JML, Saldanha ACR, Silva ACM, Serra-Neto A, Galvão CES, Silva CMP. Actual stage of diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL) in the state of Maranhão: epidemiological, clinical-evolutive aspects. (In Portuguese). *Rev Soc Bras Med Trop* 25:115-123, 1992.
17. Costa JML, Saldanha ACR, Pedrosa e Silva CM, Branco MRFC, Barral A, Carvalho EM, Bittencourt AL. Spontaneous regional healing of extensive skin lesions in diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL). *Rev Soc Bras Med Trop* 28:45-47, 1995.
18. Costa JML. Diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL) in the state of Maranhão-Brazil: therapeutic evaluation and correlation of immunological profile between patients and their families. Doctoral Thesis Summary. (In Portuguese/English). *Rev Soc Bras Med Trop* 31:89- 93, 1998.
19. Costa AAUML, Saldanha ACR, Leite BMC, Ramos B, Assub Jr I, Noronha ALL, Báfica A, Barral A, Corbett CEP, Costa JML. Imaging exams of bone lesions in patients with diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL). *Acta Tropica* 96:9-15, 2005.
20. Diaz HB, Martinez D, Quinones M, Estevez FN. Anergic leishmaniasis in Dominican Republic; study of 20 cases. (In Portuguese). *An Bras Derm* 60:228-236, 1985.
21. Develoux M, Diallo S, Dieng Y, Mane J, Huerre M, Pralong F, Dedet JP, Ndiaye B. Diffuse cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania major* in Senegal. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 90:396-397, 1996.
22. Friedman R, Hanson S, Goldenberg LH. Squamous cell carcinoma arising in a leishmania scar. *Derm Surg* 29:1148-1149, 2003.
23. Guimarães N, Silva YP. Bone lesions in leishmaniasis. (In Portuguese). *An Bras Derm Sif* 32:5-7, 1957.
24. Gurel MS, Inal L, Ozardali I, Duzgun SA. Basal cell carcinoma in a leishmanial scar. *Clin Exp Derm* 30:435-456, 2005.
25. Lainson R & Shaw JJ. Leishmaniasis in the New World. Taxonomic problems. *Brit Med Bull* 28:44-48, 1972.
26. Lainson R & Shaw JJ. New world leishmaniasis – The neotropical *Leishmania* species. In: Tpley & Wilson *Microbiology and microbial infections* (9ª edição), Ed. Feg Cox, cap. 229, p.241-266, 1998.
27. Liew FY. Induction, regulation and function of T cell subsets in leishmaniasis. *Chem Imm* 54:117 – 135, 1992.
28. Locksley RM, Scott P. Helper T- cell subsets in mouse leishmaniasis: induction, expansion and effector function. *Par Today* 7:58-61, 1991.
29. Medina R, Romero J. Estudio clínico e parasitológico de una nueva cepa de Leishmania. *Arch Ven Pat Trop Par Med* 1:319-353, 1962.
30. Nery-Guimaraes FV. Experimental leishmaniasis IV – reproduction in hamster (*Cricetus auratus*) of a nodules-tumoral cutaneous leishmaniasis emanating from Amazonian. (leishmaniotics histiocytoma). (In Portuguese). *O Hospital* 40:11-24, 1951.
31. Neva F, Peterson EA, Consey R, Dias HB, Martinez D. Observations on local heat treatment for cutaneous leishmaniasis. *Am J Trop Med Hyg* 33:800-804, 1984.
32. Özyazgan I, Kontas O. Basal cell carcinoma arising from surgical scars: a case and review of the literature. *Derm Surg* 25:965-968, 1999.
33. Rebelo JMM, Mendes WA, Costa JML, Cavaleiro N. Preliminary list of species of the gender *Lutzomyia*, França. 1924 (*Psychodidae, Phlebotominae*) of the state of Maranhão. Brasil, (In Portuguese). *Cad Saúde Pub* 12:37-45, 1996.
34. Rodriguez G, Corredor A, Cáceres E, Cassiano G, Arrouyo C, Palau MT, Boshel J. Diffuse leishmaiasis, (In Spanish). *Biomédica*. 5:95-111, 1985.
35. Saldanha ACR, Malheiros TS, Rodrigues CCR, Balby ITA, Costa JML. Bone alterations observed in diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL) in the state of Maranhão, (In Portuguese). *Rev Soc Bras Med Trop* 28:55-56, 1995.
36. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatology*, (In Portuguese). São Paulo: Artes Médicas; Cap. 5, Glossários dermatológicos, 71-83, 1998.
37. Silva F. Rare form of tegumentary leishmaniasis. Dermic leishmaniasis not ulcerated in nodules and extensive infiltrated plaques and hyperpigmented, (In Portuguese). Janeiro. Separata do volume de Reunião Anual de Dermato-Sifilografos Brasileiros, Rio de Janeiro. 97-103, 1945.
38. Silveira FT. Preliminary results of the treatment of two cases of diffuse cutaneous leishmaniasis, with diagnosis in different evolutionary phases of the disease, (In Portuguese). (Abstract). *An. XXIX Cong. Soc Bras Med Trop* 68:106, 1993.
39. Silveira FT, Mayrink W. Diffuse cutaneous leishmaniasis in the state of Pará. Description of the first case of cure, after association of chemotherapy plus immunotherapy, (In Portuguese). (Abstract). *An. XXIX Cong Soc Bras Med Trop* 68: 108, 1993.
40. Teklemariam S, Hiwot AG, Frommell D, Miko TL, Ganlow G, Bryceson A. Aminosidine and its combination with sodium stibogluconate in the treatment of Diffuse cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania aethiopic*. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 78:391-398, 1984.
41. Vélez I, Agudelo S, Robledo S, Jaramillo L, Segura I, Soccol V, Restrepo S. Diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL) with mucosal involvement in Colômbia, caused by an enzymatic variant of *Leishmania panamensis*. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 88:199, 1994.
42. Yamauchi PS, Bleharski JR, Uyemura K, Kim J, Sieling PA, Miller A, Brightbill H, Schlienger K, Rea TH, Modlin RL. A Role for CD40-CD40L Ligand Interactions in the Generation of Type 1 Cytokine Responses in Human Leprosy *J Imm* 165:1506- 1512, 2000.
43. Zerpa O, Blanco B, Kannee C, Ulrich M, Sinderman H, Engel J, Convit J. Treatment of Diffuse cutaneous leishmaniasis with miltefosine: a case report. *Int J Derm* 45: 751-753, 2006.
44. Zerpa O, Ulrich M, Blanco B, Polegre M, Ávila A, Matos N, Mendoza I, Pralong F, Ravel C, Convit J. Diffuse cutaneous leishmaniasis responds to miltefosine but relaps. *Br J Derm* 23:1-7, 2007.