

ALTERAÇÕES ÓSSEAS CAUSADAS POR *LEISHMANIA AMAZONENSIS* NA LEISHMANIOSE CUTÂNEA DIFUSA (LCD)

BONE ALTERATIONS CAUSED BY *LEISHMANIA AMAZONENSIS* IN DIFFUSE CUTANEOUS LEISHMANIASIS (DCL)

Af Ali Uthant M.L. Costa¹, Ana Cristina R. Saldanha², Carlos E.P. Corbett³, Aldina Barral², Ana Célia R. Bezerril⁴, Jackson M.L. Costa²

¹Núcleo de Patologia Tropical e Medicina Social do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Maranhão - UFMA, Brasil; ²Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - Fundação Oswaldo Cruz/FIOCRUZ-Bahia, Brasil; ³Laboratório de Patologia das Doenças Infecciosas (LIM-50), Departamento de Patologia da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil; ⁴Secretária de Saúde do Estado do Maranhão - SESMA, Maranhão, Brasil.

A patogenia da osteomielite crônica é complexa tendo como fator desencadeante o papel dos diversos microorganismos no tecido ósseo, e como consequência a inexistência ou ineficácia do tratamento. Na literatura, o aspecto clínico da infecção óssea em algumas doenças granulomatosas deve ser considerado no diagnóstico diferencial, principalmente, entre enfermidades como as leishmanioses que estão entre as seis grandes endemias mundiais. Objetivo: o estudo avalia aspectos clínicos, de imagens e histopatológico de pacientes com leishmaniose cutânea difusa (LCD) que evoluíram com osteomielite causada por *Leishmania amazonensis*. Métodos: oito pacientes com LCD foram estudados entre 09/ 2002 a 08/2004. Os mesmos apresentavam lesões em atividade e não estavam utilizando nenhum medicamento antes da internação. Exames de imagens (cintilografia óssea trifásica e radiografias), e histopatológico das lesões ósseas foram realizados. Resultados: A média de idade entre os pacientes (33,1 anos), com variação (18 a 79 anos), tempo de evolução de doença entre 3 a 26 anos (média 12 anos), foram encontrados aspectos clínicos relevantes como deformidades em flexão, rigidez articular e encurtamento de dedos das mãos e pés. A cintilografia óssea trifásica mostrou hiperfixação em extremidades de membros superiores (MMSS) e inferiores (MMII). O Exame radiográfico demonstrou osteopenia, afilamentos e reabsorção de falanges distais, sem comprometer as articulações. No exame histopatológico do tecido ósseo foram encontrados macrófagos repletos de *leishmanias*, necrose óssea, presença de seqüestro ósseo em 4(50%) pacientes, imunohistoquímica confirmou a positividade dos casos. As técnicas de Ziehl-Neelsen e Gomori-Grocott mostraram-se negativas em todas as amostras dos pacientes. Conclusão: houve relação direta entre *L. amazonensis* e infecção óssea caracterizando um quadro de osteomielite crônica.

Palavras-chave: osteomielite, infecção óssea, leishmaniose cutânea difusa, *Leishmania amazonensis*, Maranhão, Brasil.

*The pathogenesis of chronic osteomyelitis is a complex process. One of the triggering factors is the presence of diverse microorganisms in bone tissue which are responsible for the lack or inefficacy of treatment. The clinical presentation of bone infection should be taken into account in the differential diagnosis of some granulomatous diseases, especially leishmaniasis which is one of the six leading endemic diseases worldwide. Objectives: The aim of the study was to evaluate the clinical, imaging and histopathological characteristics of patients with diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL) who developed osteomyelitis caused by *Leishmania amazonensis*. Methods: Eight patients with DCL were studied between September 2002 and August 2004. The patients had active lesions and had not been taking any medication before admission. The bone lesions were investigated by imaging exams (three-phase bone scintigraphy and X-rays) and histopathology. Results: The mean age of the patients was 33.1 years (range: 18 to 79 years) and the duration of the disease ranged from 3 to 26 years (mean of 12 years). Relevant clinical findings included flexion deformities, joint stiffness, and shortness of fingers and toes. Three-phase bone scintigraphy showed increased fixation in the upper and lower limb extremities. Radiographic examination revealed osteopenia and tapering and resorption of the distal phalanges without joint involvement. Macrophages filled with *Leishmania*, bone necrosis and bone sequestration in four (50%) patients, were detected by histopathological analysis. Immunohistochemistry confirmed the positivity of the cases. Ziehl-Neelsen and Gomori-Grocott staining was negative. Conclusions: A direct relationship was observed between *L. amazonensis* and bone infection, characterizing chronic osteomyelitis.*

Key words: Osteomyelitis, bone infection, diffuse cutaneous leishmaniasis, Leishmania amazonensis, Maranhão, Brazil.

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.

Gazeta Médica da Bahia

2009;79 (Supl.3):62-69

© 2009 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

Estudos recentes sobre infecção óssea relatam que o desenvolvimento da osteomielite se dá a partir de mecanismos associados a diversos fatores, tais como: virulência de microorganismos, resposta imune local e ou sistêmica do hospedeiro, sendo que uma variedade de agentes infecciosos pode atingir o tecido ósseo por via sanguínea, por contigüidade dos tecidos moles adjacentes infectados ou através de inoculação direta^(4, 33, 35, 48, 53).

A forma crônica da osteomielite é resultante da ausência de tratamento ou do tratamento inadequado em 15 a 30% dos casos de infecção óssea aguda⁽²⁸⁾, sendo caracterizada pela presença de um tecido não viável, com necrose óssea, seqüestro ósseo e presença ou não de fístula cutânea⁽²⁶⁾, sendo considerado um grave problema de saúde pública em diversos países em função das dificuldades de diagnóstico, tratamento adequado, reabilitação, perda de produtividade, elevado custo financeiro e ao impacto na qualidade de vida provocado por seqüelas na maioria dos casos^(23, 33, 56).

O aspecto clínico da infecção óssea em algumas doenças granulomatosas com achados histopatológicos não específicos deve ser considerado no diagnóstico diferencial da osteomielite^(35, 44). Entre essas doenças, temos a leishmaniose tegumentar (LT), pertencente a um complexo de doenças infecto-parasitárias (leishmanioses) causadas por várias espécies de leishmanias, que são protozoários intracelulares obrigatórios, com registro de casos em todos os continentes, exceto Oceania^(24, 29, 54, 55). Possui um amplo espectro de morbidade, alcançando mais de 79 países, com uma incidência de 400 mil novos casos por ano, e prevalência mundial maior que 12 milhões de pessoas, estimando-se que 350 milhões de indivíduos estão sob o risco de adquirir a infecção^(3, 41).

A leishmaniose cutânea difusa (LCD) é uma forma clínica variante da LT, cursando com constantes recidivas após utilização de medicação específica^(13, 15, 16, 19). Sob o ponto de vista imunológico, apresenta intradermorreação de Montenegro/IDRM(-), baixa ou ausência de resposta linfoproliferativa e da produção de interferon-gama (IFN- γ) para antígeno de *Leishmania*^(5, 9).

Existem poucos relatos sobre osteomielite e deformidades na LT⁽²⁰⁾, sendo a mesma considerada condrófila por excelência, entretanto, em 1930 houve relatos de comprometimento ósseo compatível com osteomielite crônica⁽²⁾. Posteriormente, foi observado *L. braziliensis* em punção articular de paciente com LT⁽¹⁷⁾. Na LCD pode haver alterações ósseas secundárias à infecção, levando a deformidade de extremidades do esqueleto com limitações de movimentos articulares e dificuldades para realização de atividades habituais da vida diária⁽⁴⁶⁾.

Nas infecções ósseas, estudos sobre seus agentes etiológicos e mecanismos fisiopatogênicos tem facilitado a conduta terapêutica. Entretanto, surgem cada vez mais patógenos ainda desconhecidos causando osteomielite^(28, 34, 52). Os mecanismos fisiopatogênicos da infecção óssea e deformidades adquiridas na LT ainda não foram esclarecidos, entretanto, existem várias teorias para tentar explicá-las: 1) para Barros *et al.*⁽⁶⁾, a destruição óssea se deve a inflamação ou a lesões específicas da mucosa adjacente ao tecido ósseo; 2) Nery-Guimarães & Silva⁽³⁸⁾ defendem uma causa hematogênica, enquanto outros acreditam que essas alterações ocorram por contigüidade da infecção da úlcera cutânea⁽³⁶⁾; 3) Bittencourt & Freitas⁽⁸⁾ defendem a presença de uma intensa proliferação fibroblástica nas extremidades

distais levando às deformidades provocadas por encarceramento local.

A infecção óssea na LT é pouco estudada e de relevante interesse. Recentemente, surgiram dados sobre a patogenia da osteomielite relacionada com a *L. amazonensis*^(20, 22) e, nesse sentido alguns aspectos deveriam ser lembrados: a) A LCD é considerada doença crônica e algumas vezes mutilante e incapacitante; b) a identificação do agente responsável pela infecção óssea é necessária para orientação terapêutica; c) diagnóstico clínico e laboratorial precisa ser eficaz, principalmente em áreas endêmicas de LT, onde os agentes infecciosos do tecido ósteo-cartilaginoso são incriminados, e rotineiramente pesquisados; d) a elaboração de conduta terapêutica deverá ser adequada para osteomielite causada por *Leishmania*, evitando o desconhecimento por parte de médicos e prejuízo para pacientes que apresentam quadro clínico grave, às vezes com focos de infecção ósseas múltiplos e possíveis seqüelas do sistema músculo-esquelético, como limitações de movimentos e dificuldade na realização de atividades da vida diária⁽²⁰⁾.

Assim, neste estudo temos como objetivo caracterizar os aspectos clínicos, de imagens, e histopatológicos de 8 pacientes com diagnóstico de LCD associado a osteomielite causada por *Leishmania*.

Material e Métodos

O estudo foi aprovado pelos comitês de ética do Hospital Universitário Presidente Dutra-HUPD/UFMA e Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-FMUSP. As etapas de investigação foram realizadas na Clínica de Ortopedia e Traumatologia do Hospital dos Servidores Públicos do Estado do Maranhão (HSE-MA) com apoio do Núcleo de Patologia Tropical da Universidade Federal do Maranhão (NPAT-UFMA), e nos laboratórios de Patologia de Moléstias Infecciosas do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-LIM-50/FMUSP e laboratório de Imunoparasitologia do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz-CPqGM/FIOCRUZ-Bahia-Brasil.

Oito pacientes foram cadastrados com LCD, procedentes de diversas regiões do Maranhão, Nordeste do Brasil, os mesmos receberam atendimento no ambulatório de Doenças Infecciosas e Parasitárias do NPAT/UFMA, entre 09/2002 a 08/2004. Todos foram informados previamente sobre o caráter do estudo, além de explicações sobre vantagens, possíveis riscos e o direito de desistir no momento que desejassem, tendo que assinar o termo de consentimento livre e esclarecido para participarem do estudo. Em seguida, eram internados no HSE, para confirmação do diagnóstico clínico, realização de exames de imagens (cintilografia óssea trifásica e radiografia), e histopatologia das lesões ósseas, além de tratamento clínico.

Os pacientes apresentavam lesões em atividade, e não estavam utilizando nenhum tipo de medicação antes da internação. Os mesmos foram submetidos, inicialmente, aos seguintes exames no ambulatório do NPAT-UFMA: intradermorreação de Montenegro/IDRM; reação de

imunofluorescência indireta/RIFI para *Leishmania*; escarificação das bordas da lesão/pesquisa de *Leishmania*; biópsia de pele – histopatologia utilizando coloração de hematoxilina-eosina (H&E) e cultura em meios artificiais/NNN-Difco para isolamento de cepa e posterior caracterização das mesmas.

No exame cintilográfico utilizou-se uma gama câmara digital da marca Siemens modelo Diacam⁽⁴⁹⁾, com radiofármaco ^{99m}Tc-MDP na dose padronizada entre 35 e 50 mCi. Três áreas foram identificadas na mesma região anatômica: área de lesão nos tecidos moles (LTM) com hipercaptação na fase de equilíbrio; área de lesão óssea (LO) caracterizada por hipercaptação na fase tardia e área de aspecto normal (N) em ambas as fases. Através do software ICON (Siemens)⁽⁴⁹⁾ ocorria o processamento de imagens e através das taxas de contagens (contagem/pixel) era gerado um índice de fixação para as lesões em partes moles (IFLTM), outro índice para lesões ósseas (IFLO) sendo relacionados com um índice de fixação em área de tecido normal. Assim estabelecia-se uma relação direta de proporcionalidade para cada paciente, preparando as regiões anatômicas para a realização de radiografias e direcionando o local de biópsia óssea (Figura 1).

Radiografias digitalizadas foram obtidas através do sistema Kodac Direct View CR 800, tendo facilidade no armazenamento em disco compacto e melhor definição de imagem (Kodak)⁽³¹⁾. Para o estudo histopatológico utilizou-se a coloração de H&E; métodos de Ziehl-Nielsen para pesquisa de bacilos álcool ácido resistentes; variante de Klingmuller nos casos suspeitos de hanseníase ou tuberculose e Gomori-Grocott na pesquisa de fungos, além da técnica de imunohistoquímica utilizando a imunoperoxidase (IPX) do tecido ósseo.

Os resultados obtidos foram tabulados e apresentados sob forma de tabelas. Ocorreu análise descritiva dos dados obtidos a partir dos aspectos clínico, cintilográfico, radiográfico e histopatológico.

Resultados

A idade média dos pacientes foi de 33,1 anos, variando de 18 a 79 anos, com tempo de evolução de doença entre 3 a 26 anos (média 12 anos), e distribuição equitativa entre os sexos. Apresentavam diversas lesões cutâneas localizadas em membros superiores (MMSS) e inferiores (MMII) associados a deformidades em mãos e/ou pés.

Foram encontrados aspectos clínicos relevantes como deformidades em flexão, rigidez articular e encurtamento de dedos das mãos e pés. Em 5 (62,5%) pacientes evidenciou-se braquidactilia do 5º dedo dos pés e nódulos exulcerados em membros superiores (MMSS) e inferiores (MMII), predominando nas extremidades distais (Figura 2).

A cintilografia óssea trifásica mostrou hiperfixação em várias áreas do corpo, nas fases de equilíbrio e tardia, principalmente, em extremidades dos MMSS e MMII. Na fase de equilíbrio ocorreu aumento da captação dos tecidos moles correspondendo às lesões cutâneas nos MMSS e MMII, em todos os casos. Na fase tardia ocorreu hipercaptação

predominante em membros, com fixação nas extremidades distais em 6 (85%) casos. Nos dois (15%) pacientes restantes ocorreu hipercaptação no terço proximal da tíbia esquerda e côndilo lateral do fêmur esquerdo em 1 caso, na coluna vertebral lombar no outro. O Exame radiográfico demonstrou osteopenia, afinamento e reabsorção de falanges distais, sem comprometer as articulações em seis casos, sendo que quatro destes, apresentaram lesões líticas em ossos das mãos e pés (Figura 3). Apenas em dois (25%) pacientes não foram observadas essas alterações ósseas. Os dados dos exames de imagens foram inseridos na Tabela 1.

No exame histopatológico das lesões cutâneas a epiderme estava hipotrófica em 5 (62,5%) pacientes, atrófica em 2(25%) e 1 (12,5%) considerada normal. Na derme havia infiltrado celular intenso em todos os casos, com presença de macrófagos vacuolizados ricos em amastigotas e pequena quantidade de linfócitos e plasmócitos. O estudo do tecido ósseo, pela microscopia óptica utilizando coloração H&E, revelou macrófagos repletos de *Leishmanias*, necrose óssea e presença de seqüestro ósseo em 4(50%) pacientes, sendo a positividade destes casos confirmada pela imunohistoquímica (Figura 4). As técnicas de Ziehl-Neelsen e Gomori-Grocott mostraram-se negativas em todos os pacientes. Os exames histopatológicos das amostras ósseas estudadas foram incluídos na Tabela 2.

Discussão

A osteomielite é considerada uma doença freqüente, com crescente aumento do número de casos clínicos e de agentes patogênicos que tem predileção pelo tecido ósseo^(35, 39, 52), sendo investigada através de critérios clínicos, radiográficos, cintilográficos e histopatológicos^(32, 33). Acredita-se que somente as características clínicas e radiográficas não distinguem os microorganismos responsáveis pela infecção, sendo necessário utilizar outras ferramentas como a cintilografia óssea que define a extensão do processo inflamatório ósseo e o comprometimento de partes moles^(23, 34), bem como o estudo histopatológico do tecido ósseo que pode esclarecer os achados, incluindo uma variável mistura de infiltrado inflamatório, necrose e formação óssea^(34, 35).

O aspecto clínico da osteomielite observado na LCD tem comportamento semelhante à forma crônica da osteomielite causada por fungos, com múltiplos focos⁽²⁰⁾, devendo ainda fazer diagnóstico diferencial com tuberculose, hanseníase, esporotricose, paracoccidioidomicose e mieloma múltiplo^(26, 35). A osteomielite hematogênica do adulto é rara com ausência de seqüestro ósseo ou destruição da cortical, atingindo todo o osso afetado e articulações adjacentes^(10, 27, 51).

Em nosso estudo os aspectos clínicos das lesões cutâneas (LC) foram semelhantes às descrições de Porto Marques⁽⁴³⁾, Bryceson⁽¹³⁾ e Costa *et al.*⁽¹⁹⁾. Em 6 (75%) pacientes foram encontradas lesões nos MMSS e MMII relacionadas a traumatismos de repetição, evoluindo com ferimentos superficiais e infecção secundária. Nos 2 (25%) casos restantes houve somente perda da camada epidérmica,

Figura 1. representação da hipercaptação em partes moles e no tecido ósseo na mão esquerda (JMS). **A.** determinação das áreas na fase de equilíbrio e na fase tardia (**B**), com áreas normais determinadas. **C.** cálculo para a geração dos índices em ambas as fases.

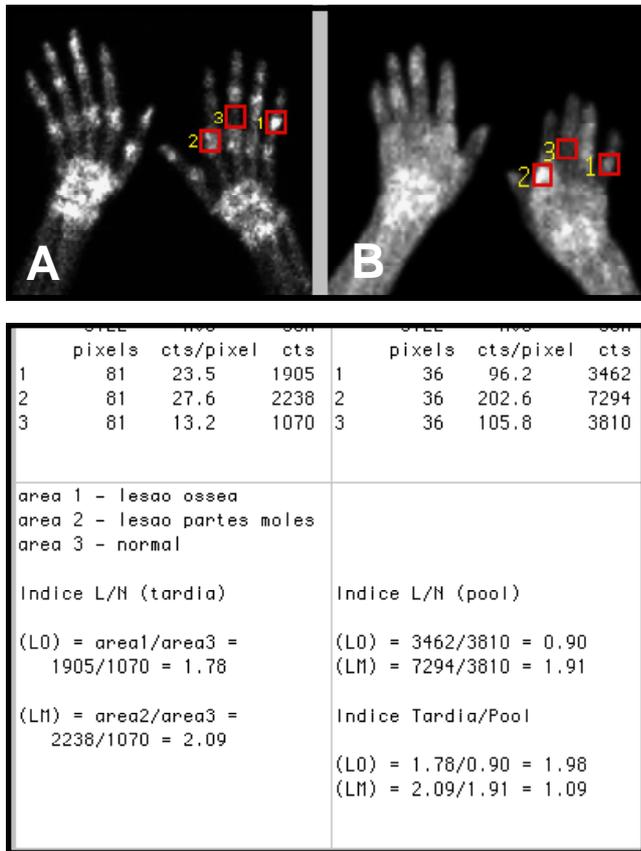


Figura 2. aspectos clínicos das lesões cutâneas causadas por *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. Presença de nódulos, placas infiltradas, nódulo-exulceração e deformidades dos dedos. **A.** Exulcerações típicas com deformidades em flexão dos dedos (M.A.F). **B.** Vários nódulos no dorso e dedos em ambas as mãos (J.M.S). **C e D.** Aspectos das lesões cutâneas cicatrizadas, deformidades em flexão, encurtamento dos dedos e presença de braquidactilia no 5º dedo em ambos os pés (R.F.O e A.M.C).



Figura 3. Aspectos radiográficos das mãos e dos pés causada por *Leishmania (Leishmania) amazonensis* (M.A.F e J.M.S). **A.** lesão lítica na metáfise distal da falange proximal do 4º dedo e deformidade em flexão do 5º dedo (mão direita). **B e C.** reabsorção das falanges distais e deformidade em abdução do 5º dedo dos pés de maneira simétrica. **D.** lesão lítica na falange proximal da 5º dedo da mão esquerda.

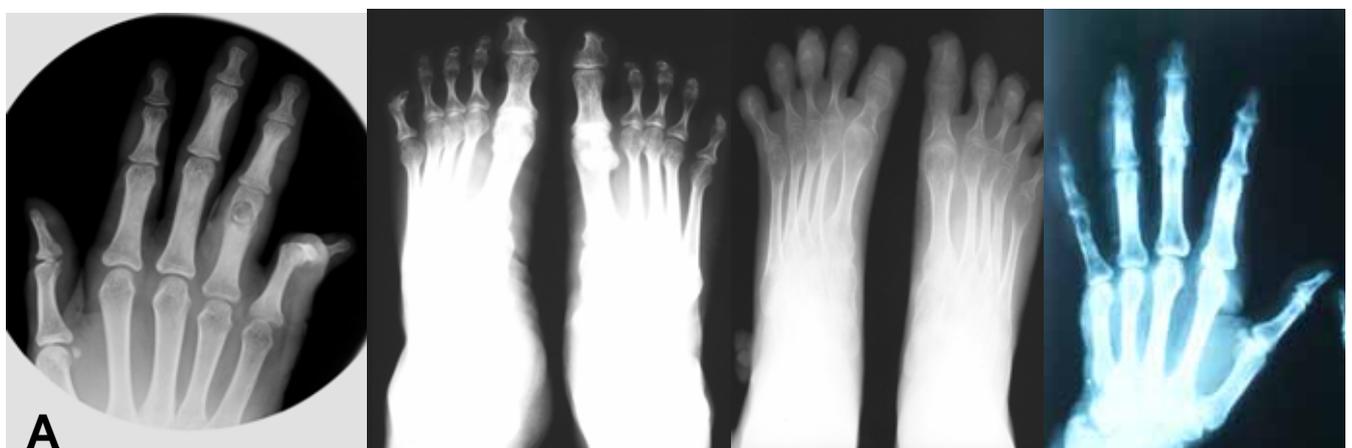


Figura 4: **A.** reação inflamatória constituída por macrófagos parasitados, infiltrando a derme (J.M.S) HE. AO. 400x. **B.** imunohistoquímica de lesão cutânea demonstrando a presença do parasito (J.M) AO. 100x. **C.** lesão óssea com parasitismo de macrófagos (J.S.C) HE. AO. 400x. **D.** imunohistoquímica da lesão óssea mostrando a presença de parasitos (J.S.C) AO. 400x.

concordando com Costa *et al.*⁽¹⁹⁾ que acreditam na formação de lesões exulceradas próprias da LCD, diferenciando-as de úlceras propriamente ditas definidas por Sampaio⁽⁴⁷⁾.

Estudos sobre LT enfatizam a importância do envolvimento cartilaginoso, como acometimento secundário do tecido ósseo na forma clínica cutâneo-mucosa, devendo-se ter cuidado na interpretação desses achados como sendo relacionado à LC ou LCD^(1, 6, 17, 25). Pupo⁽⁴⁵⁾ relatou 11 casos de LC com lesões contíguas aos ossos e articulações das extremidades distais dos membros, verificando deformidades clínicas, lesões destrutivas e seqüestros ósseos, diferenciando das lesões ósseas da sífilis, tuberculose e osteomielite bacteriana.

Recentemente, Ogawa *et al.*⁽⁴⁰⁾ relataram um caso LC com destruição de falange distal do 1º dedo do pé esquerdo chamando atenção para o diagnóstico diferencial com melanoma. Saldanha *et al.*⁽⁴⁶⁾ descreveram deformidades e mutilações de dedos das mãos e pés em pacientes com LCD. Neste estudo, os autores observaram que 2 pacientes apresentavam dificuldade para deambular devido presença de cicatriz retrátil na região do tendão calcâneo, limitando os movimentos do tornozelo e pé, de forma semelhante aos achados de Silva⁽⁵⁰⁾. Os demais casos apresentavam

exulcerações traumáticas sem desenvolver deformidades locais, talvez pela possibilidade de recorrência e cronicidade como um dos fatores responsáveis por estes achados, concordando com os achados de Bittencourt & Guimarães⁽⁷⁾, Bryceson⁽¹³⁾ e Costa *et al.*⁽¹⁸⁾.

Nas últimas décadas, vários estudos foram realizados com a finalidade de se compreender o processo de destruição óssea, principalmente na osteomielite bacteriana, onde foram levantadas algumas hipóteses, como a liberação de enzimas e proteases bacterianas estimulando a degradação direta do tecido ósseo ou inibindo a síntese da matrix óssea⁽³⁷⁾. No entanto, o processo infeccioso ósseo iniciaria, geralmente, na metáfise óssea, talvez por não existir células fagocitárias nos vasos ou pelo fluxo sanguíneo ser mais lento, permitindo que microorganismos extracelulares se situassem fora dos capilares^(48, 51). Fatores como endotoxinas, lipopolissacarídeos (LPS) e componentes de superfície denominada de fatores bacterianos osteolíticos parecem promover a reabsorção inibindo a formação óssea⁽³⁷⁾.

Os mecanismos fisiopatogênicos de osteomielite por *Leishmania* ainda permanecem desconhecidos, observando-se neste estudo a presença de osteomielite e lesões cutâneas na mesma região anatômica, e casos clínicos de osteomielite

Tabela 1. Características clínicas das áreas escolhidas, índices e relação de proporcionalidade pela cintilografia óssea e aspectos radiográficos dos pacientes com LCD/MA.

Pacientes	Aspectos Clínicos			Índice de fixação/relação	Aspectos Radiográficos			
	Localização	dfd	braq		Osteopenia	L. lítica	Reabsorção	dfd
R.F.O. Pé esquerdo	Mãos Pés	P P	A P	IFLTM 0,25 IFLO 0,79	P P	A P	P P	P P
J.M.S. Mão esquerda	Mãos Pés	A A	A A	IFLTM 1,09 IFLO 1,96	P A	P A	P A	A A
M.A.F. Mão direita	Mãos Pés	P P	A P	IFLTM 0,32 IFLO 1,41	P P	P A	A P	P P
M.C.M.A. Perna esquerda	Mãos Pés	A A	A A	IFLTM 0,51 IFLO 2,09	A A	A A	A A	A A
J.S.C. Mão direita	Mãos Pés	P P	A P	IFLTM 0,62 IFLO 1,98	P P	P A	A A	A P
A.M.C.F. Mão esquerda	Mãos Pés	P P	A P	IFLTM 0,75 IFLO 1,14	A P	A A	P P	P P
M.T.R. Coxa esquerda	Mãos Pés	A A	A A	IFLTM 0,60 IFLO 3,18	A A	A A	A A	A A
J.M. Pé esquerdo	Mãos Pés	A A	A A	IFLTM 0,49 IFLO 1,58	A A	A P	A P	A A

P: presença; braq: braquidactilia; A: ausência; l. lítica: lesões líticas; dfd: deformidades.

Tabela 2. Aspectos histopatológicos do tecido ósseo pelas colorações Hematoxilina-Eosina, Imunohistoquímica, Ziehl-Neelsen e Gomori-Grocott dos pacientes com LCD/MA.

Exame Histopatológico	Pacientes							
	RFO	JMS	MAF	MCMA	JSC	AMCF	MTR	JM
Infiltrado celular	(-)	+++	+++	(-)	+++	(-)	(-)	++
Polimorfonucleares	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Granuloma	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
<i>Leishmania</i> (H & E)	(-)	+++	+++	(-)	+++	(-)	(-)	(-)
Macrofago vacuolizados	(-)	+++	+++	(-)	+++	(-)	(-)	(-)
Plasmócitos	(-)	+	(-)	(-)	+	(-)	(-)	(-)
Linfócitos	(-)	+	(-)	(-)	+	(-)	(-)	(-)
Necrose Óssea	(-)	++	+	(-)	++	(-)	(-)	(-)
Seqüestro ósseo	(-)	P	(-)	(-)	P	(-)	(-)	(-)
Imunohistoquímica	N	P	P	N	P	N	(-)	P
Ziehl-Neelsen	N	N	N	N	N	N	N	N
Gomori-Grocott	N	N	N	N	N	N	N	N

com ausência de nódulos exulcerados, fortalecendo a necessidade de estudos direcionados para esta área^(20, 21, 46). Para Guimarães & Silva⁽²⁵⁾, as lesões ósseas na LT possuem características próprias independente do mecanismo que esse protozoário adote. Pessoa & Barreto⁽⁴²⁾, e Kochs⁽³⁰⁾,

acreditavam que traumatismos prévios sobre as protuberâncias ósseas de extremidades distais justificariam lesões ósseas na LT. Assim, existem algumas teorias como a disseminação hematogênica da *Leishmania*⁽³⁸⁾, a contigüidade devido úlceras cutâneas⁽³⁶⁾ e a ocorrência de traumatismos de

repetição sobre um tecido com pouca elasticidade levando a migração de microorganismos existentes na pele para o tecido ósseo⁽⁸⁾.

O mapeamento ósseo utilizado revelou o IFLO superior ao IFLTM sugerindo um quadro de infecção óssea multifocal, semelhante a osteomielite crônica recidivante multifocal⁽³²⁾. Nota-se que o exame cintilográfico têm sido pouco utilizado nas doenças tropicais, sendo considerada uma ferramenta útil em doenças como as leishmanioses^(11,12). Portanto, pode-se afirmar que este seja o primeiro estudo usando a cintilografia óssea em pacientes com LCD tendo sua importância na identificação e acompanhamento clínico da infecção óssea^(20,21).

Os exames radiográficos demonstraram lesões líticas na região metafisária de falanges e deformidades dos dedos de maneira simétrica em 6 pacientes, reforçando os relatos de ARIAS⁽²⁾ sobre a suspeita de osteomielite crônica em 2 pacientes com LT, com aspecto de espinha ventosa óssea nos ossos da mão. Observou-se através de radiografias, em 3 pacientes, que a localização das lesões ósseas, correspondia às lesões cutâneas nos MMSS e MMII, de acordo com as descrições clínicas citadas na literatura^(13, 19, 45), tendo a preocupação de excluir outras doenças granulomatosas, ou não, neste estudo.

Novas estratégias devem influenciar o manuseio clínico-cirúrgico e sócio-econômico da osteomielite no futuro, como o avanço no campo dos antimicrobianos, das técnicas diagnósticas e cirúrgicas, e a descoberta de novos agentes infecciosos^(4,20,35). Com o resultado do exame histopatológico do tecido ósseo, através da coloração H&E, caracterizou-se um quadro de infecção óssea crônica com macrófagos repletos de amastigotas de *Leishmania*, infiltrado linfoplasmocitário, necrose tecidual e presença de seqüestro ósseo em quatro casos, confirmados pela técnica da imunohistoquímica ao mostrar *Leishmanias* no tecido ósseo, surgindo assim um microorganismo causador de osteomielite, até então não descrito, apoiado em dados da literatura especializada^(26,35).

Na literatura sobre LT não existiam citações de osteomielite causada por *Leishmania* no homem e são poucos os relatos sobre alterações do tecido ósseo na LT⁽⁴⁶⁾. Talvez justificasse não se pensar na capacidade da *Leishmania* causar infecção óssea, mesmo em áreas endêmicas onde rotineiramente apenas bactérias e fungos são pesquisados. Entretanto, Costa *et al.*⁽²²⁾ estudaram um modelo experimental de osteomielite em BALB/c com *Leishmania (L.) amazonensis*, utilizando cepas de indivíduos com LCD. Nesse sentido, demonstra-se à relação direta entre a *L. amazonensis* e a infecção óssea caracterizando um quadro de osteomielite crônica em pacientes com LT.

Referências

- Altamirano AJE, Moreira JS, Marzochi MCA. Lesión lítica craneana por Leishmaniasis en Makat-Tampu durante el imperio inca: silos XV – XVI, valle del Bajo Rímac, Peru. Rev Museu Arq Etnol. 11: 227- 242, 2001.
- Arias, AC. Foco familiar de leishmaniasis tegumentaria americana. 5ª Reunion de La Sociedad Argentina de Patologia Regional del Norte 1: 590-594, 1930.
- Ashford RW, Desjeux P, Derratt P. Estimation of population at risk of infection and number of cases of leishmaniasis. Par Today. 8:103-104, 1992.
- Baltensperger M, Klaus Gratz, Bruder EB, Lebeda R, Makek M, Eyrich G. Is primary chronic osteomyelitis a uniform disease? Proposal of a classification based on a retrospective analysis of patients treated in the 30 years. J Cranio-Maxillofacial Surg. 32: 43-50, 2004.
- 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.
- Barros RF, Lima MLT, Correa AA. Alterações sinusais na leishmaniose nasal com estudo radiográfico e histopatológico. Rev Clin Fac Med Univ São Paulo 7:145-150, 1952.
- Bittencourt AL, Guimarães N. Imunopatologia da leishmaniose tegumentar difusa. Med Cut Ibero Lat Am 2:395-402, 1968.
- Bittencourt AL; Freitas LAR. Leishmaniose tegumentar difusa. Aspectos anátomo patológicos. Med Cut 11:265-270, 1983.
- Bonfim 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.
- Borgia G, Reynauld L, Cerini R, Ciampir R, Schioppa O, Dello-Russo M, Gentile I, Piazza M. A case of Paracoccidioidomycosis: experience of Naples Frederico II, Italy. Infection. 28: 119-120, 2000.
- Braga FJHN, Abreu CM, Abreu PR, Camargo EE, Rivitti MCM, Tedesco-Marchesi LCM, Gambini DJ, Barritaul L. Contribuicao au debut de l'étude de deux maladies infectieuses granulomateuses (La lépre et la leishmaniose cutanéé et muqueuse) par des méthodes scintigraphiques). Bull Soc Path Ex 85:53-57, 1992.
- Braga FJHN. Nuclear Medicine in Tropical Diseases. Brazil Arch Biol Technol 45:1-7, 2002.
- Bryceson ADM.. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia I. The clinical and histological features of the disease. Trans Roy Soc Trop Hyg 63:708-737, 1969.
- Buckholz JM. The surgical management of osteomyelitis: with special reference to a surgical classification. J Foot Surg. 26 (1 Suppl): S17-24, 1987.
- Convit J & Lapenta P. Sobre un caso de leishmaniasis disseminada. Rev Pat Clin 17:153, 1946.
- Convit J, Pinaridi 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.
- Costa OG. Dactilitis Leishmaniótica. Arch Arg Derm 3:149-153, 1953.
- Costa JML, Saldanha ACR, Silva CMP, Serra-Neto A, Galvão CES, Godinho AMR, Silva AC, Mendes WS, Silva ACM. Estágio atual da leishmaniose cutânea difusa (LCD) no Estado do Maranhão I. Relato Preliminar. Rev Soc Bras Med Trop 24:59-60, 1991.
- Costa JML, Cunha AK, Gama MEA, Saldanha ACR. Leishmaniose cutânea difusa: revisão. An Bras Derm 73:565-576, 1998.
- Costa AAUML. Bone alterations in diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL) in the state of Maranhão: clinical aspects, imaging and histopathology (in portuguese). Universidade de São Paulo, PhD thesis, 169 p, 2004.
- Costa AAUML, Saldanha ACR, Leite BMC, Ramos B, Assub Jr I, Noronha ALL, Bafica 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.
- Costa AAUML, Abreu AL, Gomes CMC, Saldanha ACR, Barral A, Costa JML, Corbett, CEP. Experimental model of chronic osteomyelitis caused by *Leishmania (L.) amazonensis*. Acta Tropica 98:125-129, 2006.
- Gottlieb T, Atkins BL, Shaw DR. Soft tissue, bone and joint infections. J Inf Dis Med Aust 17: 609-615, 2002.

24. Grimaldi G Jr, Tesh RB, MacMahon-Pratt D. A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the new world. *Am J Trop Med Hyg* 41: 687-695, 1989.
25. Guimarães N, Silva YP. Lesões ósseas da Leishmaniose. *An Bras Derm Sif* 32: 5-7, 1957.
26. Hungria Filho JS. Infecções osteoarticulares: tratamento racional baseado na patologia. São Paulo: Sarvier. Cap. 8: Aplicações práticas, 1992.
27. Ispoglou SS, Zormpala A, Androulaki A, Sipsas NV. Madura foot due to actinomadura madurae. Imaging appearance. *J Clin Imag* 27: 233-235, 2003.
28. Kahn DS, Pritzker K P H. The Pathophysiology of bone infection. *Clin Orthop Rel Res* 96:12-19, 1973.
29. Killick- Kendrick R. Biology of *Leishmania* in phlebotominae sandflies. In: Peters W, Killick-Kendrick, editors. *The leishmaniasis and biology and medicine*. Academic Press, London. p. 395-460, 1987.
30. Kocks AG. Sulla partecipazione óssea nella leishmaniasi cutânea. *Min Derm* 99:445-458, 1969.
31. Kodak Eastman Company. User's guide. Direct view CR 800, system n° 5E2243, 2000.
32. Kothari NA, Pelchovitz DJ, Meyer JS. Imaging of musculoskeletal infections. *Pediatric musculoskeletal radiology*. *Rad Clin North Am* 39:653-671, 2001.
33. Lew DP, Waldvogel L, Francis A. Current concepts: osteomyelitis. *N Engl J Med* 336: 999- 1007, 1997.
34. Mader JT, Ortiz M, Calhoun JH. Update on the diagnosis and management of osteomyelitis. *Clin Ped Med Surg* 13: 701-724, 1996.
35. Ma J, Chan JKC. Granulomatous osteomyelitis caused by bacteria other than mycobacteria: a report of two cases. *Pathol* 34:234-236, 2002.
36. Medina R, Lizardo C. Leishmaniasis de la oreja. *Derm Ven* 2:54-57, 1960.
37. Nair SP, Meghji S, Wilson M, Reddi KV, White P, Henderson B. Bacterially induced bone destruction: mechanisms and misconceptions. *Minireview*. *Inf Imm* 64:2371-2380, 1996.
38. Nery-Guimarães N, Silva YP. Lesões ósseas da leishmaniose. *An Bras Derm Sif* 32:5-7, 1957.
39. Norden CW. Lessons Learn from Animal models of Osteomyelitis. *Rev Inf Dis* 10:103-110, 1988.
40. Ogawa MM, Macedo FS, Achorne MM, Tomimori-Yamashita J. Unusual location of cutaneous leishmaniasis on the hallux in Brazilian patient. *Int J Derm* 41:439-440, 2002.
41. OPAS. Las condiciones de la salud en las Américas. Washington (DC). *Publ Cient N°* 149, 2:370-381, 1994.
42. Pessoa SB, Barreto MP. *American tegumentary leishmaniasis*. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 467 p, 1949.
43. Porto Marques A, Portugal H. *Leishmaniose tegumentar difusa*. *O Hospital* 57:11-23, 1960.
44. Pritchard DJ. Granulomatous Infections of bones and joints. *Orthop Clin North Am* 6: 1029-1047, 1975
45. Pupo JA. Estudo clínico da leishmaniose tegumentar americana. *Rev Hosp Clin* 1:113-164, 1946
46. Saldanha ACR, Malheiros TS, Rodrigues CCR, Balby ITA, Costa JML. Bone alterations in diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL) in the state of Maranhão. *Rev Soc Bras Med Trop* 28:55-56, 1995.
47. Sampaio SAP, Rivitti EA. *Dermatologia*. São Paulo: Artes Médicas. Glossários dermatológicos, Cap. 5: 71-83, 1998.
48. Septimus EJ, Musher DM. Osteomyelitis: recent clinical and laboratory aspects. *Symposium on the role of laboratory in Orthopedics practice*. *Orthop Clin North Am* 10:347-359, 1979.
49. Siemens Diacam. Operating instructions. Reference Guide. Publication n° 5244202, 1998.
50. Silva D. Leishmaniose tegumentar queloidiana, com lesões ósseas. *An Bras Derm Sif* 33:3-7, 1958.
51. Trueta J. The three types os acute haematogenous osteomyelitis. A clinical and vascular study. *J Bone Joint Surg* 41B: 671-680, 1959.
52. Waldvogel FA, Papageorgiou PS. Osteomyelitis: the past decade. *N Engl J Med* 303:360-370, 1980.
53. Waldvogel FA, Vasey H. Osteomyelitis: The Past Decade. *N Engl J Med* 303:360-370, 1980.
54. Who. Control of the leishmaniasis. Technical report series 793, Geneva. WHO.158p, 1990.
55. Vlassof C. Estado actual de la investigación social y economica sobre las enfermedades tropicais. In: Briceño-León R, Pinto Dias J. *Las enfermedades tropicais en sociedad contemporánea*. Caracas: Fondo Editorial Acta Científica de Venezuela y Consorcio de Ediciones Capriles. p.15-28, 1993.
56. Zuluaga AF, Galvis W, Jaimes F, Vesga O. Lack of microbiological concordance between bone and non-bone specimens in chronic osteomyelitis: an observational study. *BMC Inf Dis*. 2:8, 2002.