

Parte VI – Espectro clínico da leishmanioses
18. Formas Clínicas das Leishmanioses Tegumentares nas Américas

Rilza Beatriz de Azeredo-Coutinho
Sergio C. F. Mendonça

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

AZEREDO-COUTINHO, R.B., and MENDONÇA, S.C.F. Formas Clínicas das Leishmanioses Tegumentares nas Américas. In: CONCEIÇÃO-SILVA, F., and ALVES, C. R., comps. *Leishmanioses do continente americano* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2014, pp. 310-326. ISBN 978-85-7541-568-9. <https://doi.org/10.7476/9788575415689.0019>.



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

parte VI

Espectro Clínico das Leishmanioses



Formas Clínicas das Leishmanioses Tegumentares nas Américas

Rilza Beatriz de Azeredo-Coutinho | Sergio C. F. Mendonça

As leishmanioses têm distribuição mundial, com ocorrência em 98 países e três territórios distribuídos por cinco continentes, totalizando uma incidência anual estimada entre 0,7 e 1 milhão de casos de leishmaniose cutânea e entre 200 e 400 mil casos de leishmaniose visceral. Os dez países com maior incidência de leishmaniose cutânea são Afeganistão, Argélia, Colômbia, Brasil, Irã, Síria, Etiópia, Sudão, Costa Rica e Peru, onde ocorrem 70% a 75% dos casos da infecção (Alvar *et al.*, 2012). O termo leishmaniose tegumentar designa a infecção por *Leishmania* que afeta a pele, mucosas ou semimucosas. A leishmaniose tegumentar do Novo Mundo ou leishmaniose tegumentar americana (LTA) é uma doença com múltiplas formas de apresentação clínica, cuja expressão depende de fatores inerentes à resposta imune do hospedeiro humano, ao agente etiológico e ao vetor envolvido na transmissão.

Os agentes etiológicos da LTA pertencem a dois subgêneros, *Viannia* e *Leishmania*, em contraste com a leishmaniose cutânea do Velho Mundo, onde apenas o subgênero *Leishmania* está representado. Encontram-se no subgênero *Viannia* espécies compreendidas no complexo *L. braziliensis*, como *Leishmania (V) braziliensis*, *L. (V) peruviana*, *L. (V) colombiensis*, *L. (V) lainsoni*, *L. (V) shawii*, *L. (V) naiffi* e no complexo *L. guyanensis*, como *L. (V) guyanensis* e *L. (V) panamensis*. Quanto ao subgênero *Leishmania*, a LTA pode ser causada por algumas espécies do complexo *L. mexicana*: *L. (L.) amazonensis*, *L. (L.) mexicana*, *L. (L.) garnhami*, *L. (L.) venezuelensis* e *L. (L.) pifanoi* (Grimaldi, Tesh & McMahon-Pratt, 1989; Cupolillo, Grimaldi Jr. & Momen, 1994).

A leishmaniose tegumentar, à semelhança da hanseníase, apresenta um espectro de formas clínicas (Destombes, 1960) cuja expressão sofre influência da resposta imune específica contra *Leishmania* mediada por células do hospedeiro humano. Nesse espectro, o polo hiperérgico está representado pela leishmaniose mucosa, caracterizada por pobreza parasitária tecidual e uma potente resposta pró-inflamatória específica contra *Leishmania*, demonstrada por forte reação ao teste cutâneo com leishmanina (teste de Montenegro) ou intensa proliferação *in vitro* de células mononucleares sob estímulo de antígenos de *Leishmania*. Em contraste, o polo anérgico do espectro está representado pela leishmaniose difusa, caracterizada por ausência dessa resposta imune específica mediada por células e lesões ricas em parasitos (Convit *et al.*, 1993).

Várias classificações da LTA têm sido propostas com base em características clínicas e/ou imunopatológicas (Azulay, 1977; Marzochi & Marzochi, 1994). Classificações baseadas no quadro clínico e aspecto morfológico das lesões

cutâneas foram elaboradas por vários autores, como Rabello em 1925; da Matta, que adotou o termo tegumentar (1915); Aguiar Pupo (1946) ou Jorge Lobo (1947), revisadas por Azulay (1977). Pode-se concluir que não existe uma classificação ideal. Modificações têm sido introduzidas com o passar dos anos, acompanhando a aquisição de novos conceitos e conhecimentos técnicos-científicos.

M. Marzochi e K. Marzochi (Marzochi & Marzochi, 1994) propuseram a classificação descrita a seguir, fundamentada nos aspectos clínicos e evolutivos da doença.

1 – Grupo subclínico:

1.1 – Leishmaniose cutânea inaparente ou subclínica: nesta forma, há ausência de lesão cutânea, ativa ou cicatrizada; a intradermorreação de Montenegro é positiva. Os testes sorológicos podem mostrar-se positivos.

2 – Grupo cutâneo:

2.1 – Leishmaniose cutânea localizada: são lesões únicas ou múltiplas, em geral próximas ao sítio de inoculação; a intradermorreação de Montenegro é positiva e a sorologia em geral positiva.

2.2 – Leishmaniose cutânea disseminada: lesões cutâneas múltiplas, podendo chegar a centenas; são ulceradas ou acneiformes, distantes do sítio de inoculação; intradermorreação de Montenegro positiva ou negativa, de acordo com a espécie envolvida; a sorologia em geral é positiva.

2.3 – Leishmaniose cutânea difusa: as lesões são múltiplas, sem tendência à ulceração, papulosas ou nodulares, distantes do sítio de inoculação primário. A intradermorreação de Montenegro é negativa e a sorologia positiva.

3 – Grupo mucoso ou leishmaniose mucosa:

3.1 – Leishmaniose mucosa tardia: lesões nas mucosas da face, mais frequentemente na mucosa nasal. Verifica-se presença de cicatriz ou história de lesão cutânea prévia. A intradermorreação de Montenegro é fortemente positiva.

3.2 – Leishmaniose mucosa indeterminada ou isolada: presença de lesão mucosa e ausência de lesão ativa ou cicatriz de lesão cutânea anterior. A intradermorreação de Montenegro é fortemente positiva.

3.3 – Leishmaniose mucosa primária: lesão em mucosa ou semimucosa externa, exposta à picada do inseto vetor; lesão por inoculação direta por aposição, como nos lábios ou glândula; intradermorreação de Montenegro e sorologia positivas.

4 – Grupo misto ou leishmaniose mucocutânea:

4.1 – Forma mucocutânea concomitante: quando há presença de lesão cutânea e mucosa ativas simultaneamente. A intradermorreação de Montenegro e a sorologia são ambas fortemente positivas.

4.2 – Forma mucocutânea contígua: a lesão mucosa se dá por contiguidade a uma lesão cutânea adjacente ativa ou cicatrizada. A intradermorreação de Montenegro é positiva e a sorologia pode mostrar reatividade.

5 – Grupo linfático ou leishmaniose linfática: observa-se linfadenopatia regional ou linfangite nodular, isoladamente ou associadas a lesões cutâneas. A intradermorreação de Montenegro em geral é negativa, dependendo do tempo de evolução da doença; a sorologia pode ser positiva.

LEISHMANIOSE SUBCLÍNICA

A infecção subclínica pode ser evidenciada de maneira indireta, por detecção de anticorpos específicos contra *Leishmania*, reatividade ao teste cutâneo de Montenegro, ou presença de DNA parasitário, evidenciado por métodos

moleculares. Estudos realizados em áreas endêmicas referiram taxas variáveis de infecção subclínica, dependendo da região estudada e metodologia empregada, como 5% a 39,4% (Oliveira-Neto *et al.*, 1988; Marzochi *et al.*, 1980).

LEISHMANIOSE CUTÂNEA LOCALIZADA

Na leishmaniose cutânea (LC) do Novo Mundo, a lesão típica e classicamente descrita é a úlcera com bordas em moldura (Figura 1). Após a picada do flebotomíneo infectado e um período de incubação que pode durar de 15 dias a três meses (Marzochi, 1992), surge no local uma pápula eritematosa atingindo poucos milímetros de diâmetro. A lesão assume coloração rubra, devido ao extravasamento local de hemácias provocada por ação de substâncias anticoagulantes existentes na saliva do inseto vetor (Almeida *et al.*, 2003). Em poucos dias forma-se pápula mais consistente, que aumenta de tamanho, com crescimento progressivo, infiltração e finalmente necrose central, que então se recobre por crosta, assumindo aspecto semelhante a um 'vulcão' (Figura 2). Com o aumento de volume, forma-se úlcera com bordas elevadas, roliças, emoldurando a ulceração propriamente dita, a qual é recoberta por tecido de granulação grosseiro, com pouca secreção. A forma ulcerosa típica com borda saliente em moldura foi caracterizada por Lindenberg (1901) em sua primeira comunicação sobre a "úlcer de Bauru", uma de suas denominações no Brasil. A base é firme, endurecida e pouco dolorosa. O fato de úlceras leishmanióticas, por vezes grandes, não despertarem dor no indivíduo poderia estar relacionado com a evidência de infiltrado inflamatório perineural periférico na infecção por *Leishmania* (Kubba, 1987).

Figura 1 – Leishmaniose cutânea localizada: úlcera com bordas em moldura e lesão satélite



Figura 2 – Leishmaniose cutânea localizada: lesão em fase inicial, pápula recoberta por crosta



A úlcera é o tipo de lesão mais comum, sendo única em até 90% dos casos, em áreas expostas, medindo de poucos centímetros até 20 cm ou mais (Llanos-Cuentas *et al.*, 1984; Azeredo-Coutinho & Mendonça, 2002). Na leishmaniose cutânea localizada (LCL) verificam-se poucas lesões, em contraste com a leishmaniose disseminada, que pode apresentar centenas delas. Nas regiões do Brasil onde ocorre a transmissão domiciliar ou peridomiciliar, os vetores flebotomíneos invadem o domicílio em sua atividade noturna, picando o indivíduo durante o sono, produzindo lesões em locais habitualmente cobertos. Podem ser observadas lesões localizadas nas axilas (Figura 3), pálpebra superior, nádegas, períneo ou genitália (Schubach *et al.*, 1998a). Esta última localização também tem sido atribuída à inoculação direta do parasito ou à disseminação hematogênica.

A doença causada por *L. guyanensis* em geral apresenta múltiplas lesões, pois flebotomíneos vetores infectados, quando perturbados pelo homem em seu hábitat natural, produzem várias picadas simultâneas (Marzochi, 1992).

Figura 3 – Leishmaniose cutânea localizada: lesão axilar



A *L. amazonensis* também é responsável por casos de LCL. Na maioria das vezes, são lesões únicas, ulceradas, que podem exibir borda mais infiltrada que as demais úlceras causadas por outras espécies (Silveira, Lainson & Corbett, 2004).

Na LCL, existe o desenvolvimento de uma resposta imune específica intensa contra *Leishmania* definida por linfoproliferação e produção de citocinas do tipo 1, com atividade pró-inflamatória, como interferon-gama (IFN- γ), interleucina (IL)-2 e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) (Mendonça *et al.*, 1986; Castés *et al.*, 1988; Pirmez *et al.*, 1993; Da-Cruz *et al.*, 1996). No entanto, a resposta reguladora de citocinas do tipo 2 também está representada neste contexto, pela produção de IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 e fator transformador de crescimento-beta (TGF- β) (Salhi, 2008; Barral-Netto & Barral, 1994), que inibem diversas funções dos macrófagos e a ativação de células efetoras. Portanto, a LCL mostra uma tendência ao equilíbrio desses dois tipos de resposta, situando-se centralmente no espectro da LTA (Silveira, Lainson & Corbett, 2004).

A intradermoreação de Montenegro em pacientes com LCL em atividade é positiva (Furtado, 1980), embora nas fases iniciais da doença possa ainda não mostrar reatividade. Na infecção por *L. amazonensis*, porém, a observação de 50% dos indivíduos com o teste cutâneo negativo, durante a atividade da doença, indicaria uma habilidade dessa espécie de inibir a resposta imune celular específica (Silveira *et al.*, 1991).

A LC é considerada uma grande simuladora de outras afecções dermatológicas, devido à variedade morfológica das lesões que pode produzir. Além da úlcera clássica, outros aspectos morfológicos de lesões que podem ser observados, em menor frequência, são lesões vegetantes, de caráter seco (verrucosa) ou úmido (framboesoide); placas, lesões pápulo-tuberosas, tuberosas, hiperkeratóticas, liquenoides, nodulares, lupoides ou sarcoides (Azulay, 1977). Lesões verrucosas, de curso crônico, foram consideradas uma forma clínica à parte por Diaz e colaboradores (2002). A maior expressão das citocinas IL-10 e TGF- β , com atividade inibitória de macrófagos e da ação de IFN- γ , foi relatada em lesões de leishmaniose de curso crônico quando comparadas àquelas com até dois meses de evolução (Barral-Netto *et al.*, 1992; Melby *et al.*, 1994), indicando um papel dessas citocinas na manutenção da patologia. Lesões de apresentação atípica podem evoluir com alta taxa de recorrência e resposta inadequada à terapia antimonial (Guimarães *et al.*, 2009), e podem estar associadas com a infecção pelo vírus HIV ou outra causa de imunodeficiência. Tais lesões podem ser confundidas com outras dermatoses, infecciosas ou não, exigindo investigação diagnóstica apurada. No entanto, em áreas endêmicas de transmissão ativa, qualquer tipo de lesão cutânea que não evolua para cura com tratamentos habituais, em período de tempo equivalente a duas ou três semanas, deve suscitar a suspeita diagnóstica de leishmaniose.

A resposta à terapia antimonial na LCL é, em geral, boa. Na grande maioria dos casos, as lesões evoluem para a cura clínica com formação de cicatriz atrófica, sob terapia específica, havendo relato de taxas de cura de 75% até 95% (Azeredo-Coutinho & Mendonça, 2002). O tempo decorrido entre o início da terapia antimonial e a cura clínica pode levar em torno de cem dias em média, verificado em estudo realizado no município do Rio de Janeiro, onde o agente etiológico é *L. braziliensis* (Azeredo-Coutinho & Mendonça, 2002).

Lesões localizadas no tronco, cabeça e membros superiores tendem a evoluir para cicatrização mais rapidamente do que aquelas localizadas nos membros inferiores (Llanos-Cuentas *et al.*, 1984). A cura espontânea das lesões é observada em áreas endêmicas, seja em pacientes que não tiveram acesso aos serviços de saúde e à terapia específica, em pacientes que recusaram tratamento, no caso de gestantes, nas quais está contraindicada a terapia antimonial (Marsden *et al.*, 1984). Nestas, a doença costuma progredir de forma acelerada durante a gestação e apresentar forte tendência à cura espontânea após o parto. Em área endêmica do estado da Bahia, a cura espontânea da LTA pôde ser observada em período de seis meses a um ano em 86% de indivíduos não tratados, os quais permaneceram livres de doença após um período de observação de 11 anos (Costa *et al.*, 1987). Em casuística do Rio de Janeiro, durante período de um ano, dentre 168 pacientes, 13 evoluíram para cura espontânea no decorrer da investigação diagnóstica, comprovada por pesquisa de DNA de *Leishmania* (Fagundes *et al.*, 2010).

LEISHMANIOSE LINFÁTICA

Linfonodos e demais estruturas do sistema linfático são, com frequência, afetados na LTA. A linfangite nodular ascendente (Floch, 1954) refere-se ao cordão linfático espessado e com sinais inflamatórios, acompanhado de linfonodos enfartados ao longo do seu trajeto, desde a lesão cutânea até os linfonodos de drenagem regionais. Daí a denominação, por vezes empregada, de forma esporotricóide (Cozzani *et al.*, 2010). Porém, em contraste com a esporotricose, esses linfonodos ao longo do cordão linfático não mostram tendência à fistulização. Na LTA, em pacientes de áreas endêmicas do Rio de Janeiro, 52 indivíduos (25%) apresentavam acometimento linfático, compreendendo linfadenopatia regional ou satélite (65%) e linfangite nodular em 35% (Azeredo-Coutinho & Mendonça, dados não publicados). A adenopatia regional foi observada em 127 de 181 indivíduos, no Nordeste (Harms *et al.*, 2005). A invasão precoce de cadeias linfáticas foi comprovada na infecção por *Leishmania* por meio de isolamento de parasitos de gânglios linfáticos de drenagem antes mesmo de surgimento de úlcera cutânea (Barral *et al.*, 1995). É também referida a leishmaniose bubônica, observada na Região Nordeste do Brasil, na qual o processo inflamatório é intenso nos linfonodos e vasos linfáticos de drenagem. Nesses casos, o enfartamento ganglionar pode preceder o aparecimento da lesão cutânea (Sousa *et al.*, 1995).

LEISHMANIOSE RECIDIVA CÚTIS

Trata-se de quadro de recidiva de LCL. Outras denominações encontradas na literatura especializada são metaleishmaniose e leishmaniose cutânea recidivante, entre outras. Essa forma clínica foi caracterizada por Berlin em 1940 (Berlin *et al.*, 1940), com relação à LCL do Velho Mundo, e denominada leishmaniose 'recidiva cútis' (LRC), sendo posteriormente também descrita na LTA (Oliveira-Neto *et al.*, 1998). Meses ou anos após a resolução da LCL, espontaneamente ou sob tratamento específico, surgem pápulas, eritema, descamação, tubérculos ou nódulos, geralmente na periferia da cicatriz da lesão anterior, indicando atividade da doença (Figura 4). Nesses casos, verifica-se resposta exacerbada aos antígenos de *Leishmania* ao teste de Montenegro nos pacientes (Sagher, 1947), além de formação de reação granulomatosa tuberculoide tecidual com escassez de parasitos ao exame histopatológico da lesão. A recaída da lesão de LCL, após terapia adequada, é evento infrequente, situando-se em torno de 10% (Netto *et al.*, 1990).

Figura 4 – Leishmaniose tegumentar americana: leishmaniose recidiva cútis



A persistência de parasitos viáveis no local da lesão após a cicatrização com terapia específica ou não, é relatada na leishmaniose humana (Saravia *et al.*, 1990; Schubach *et al.*, 1998b). Trata-se de um dos fatores implicados na reativação de lesões da LCR, no desenvolvimento de lesões cutâneas da leishmaniose dérmica pós-calazar e das lesões mucosas na LTA (Aebischer, 1994). Exame de PCR com isolamento de parasitos de lesões cutâneas antes da terapia e na reativação forneceu evidência de que, quando a reativação ocorria no mesmo local da lesão primária, a mesma cepa estaria envolvida, sugerindo uma recaída da infecção original, que em geral se manifestaria dentro de um ano após a infecção inicial (Saravia *et al.*, 1990). O período de tempo entre a infecção inicial e a recidiva pode ser variável, segundo os relatos clínicos, tendo sido descrito de até trinta anos de intervalo. O mecanismo envolvido na reativação das lesões já cicatrizadas não está ainda totalmente esclarecido.

LEISHMANIOSE DISSEMINADA

A leishmaniose disseminada (LD), por vezes denominada leishmaniose cutânea disseminada, ao contrário da LCL, caracteriza-se pela presença de lesões múltiplas, em geral mais de dez, distribuídas em regiões não contíguas do corpo (Figura 5), podendo chegar a centenas (Carvalho *et al.*, 1994; Machado *et al.*, 2011). Alguns autores consideram que para caracterizar esse quadro, devem ser observadas mais de vinte lesões (Vieira *et al.*, 2002). Na LTA, esta forma de apresentação clínica está associada à infecção por *L. braziliensis*, *L. amazonensis*, *L. guyanensis* e *L. panamensis* (Vieira-Gonçalves *et al.*, 2008; Carvalho *et al.*, 1994; Costa *et al.*, 1986; Couppié *et al.*, 2004; Rincón *et al.*, 2009). Afeta predominantemente o adulto do sexo masculino, porém há casos descritos em mulheres e crianças (Costa *et al.*, 1986; Rincón *et al.*, 2009). A apresentação inicial é uma úlcera, como na LCL. A seguir, em período variável de dias ou duas a três semanas, desenvolvem-se numerosas pápulas foliculares ou acneiformes, pústulas, placas, lesões verrucosas, que podem ou não sofrer necrose central e formar crosta (Carvalho *et al.*, 1994; Couppié *et al.*, 2004). As lesões podem confluir e localizar-se na genitália, no couro cabeludo ou na região periungueal. Sintomas constitucionais como febre, astenia e mal-estar estão presentes em alguns pacientes (Carvalho *et al.*, 1994) no início da disseminação das lesões. A mucosa das vias aéreas superiores pode estar acometida em qualquer fase da doença, precedendo o quadro cutâneo ou mesmo após terapia, em frequência variável, na LD causada por *L. braziliensis* ou *L. amazonensis* (Carvalho *et al.*, 1994; Machado *et al.*, 2011; Costa *et al.*, 1986). Por essa razão, a denominação leishmaniose disseminada é mais apropriada do que leishmaniose cutânea disseminada. Sob terapia com antimoniais pentavalentes, em geral observa-se evolução para a cura clínica na maioria dos pacientes, porém em série descrita por Machado e colaboradores (2011) houve falha terapêutica em 76% dos casos. Nos tecidos, o número de formas amastigotas depende da espécie de *Leishmania* envolvida: alto para *L. amazonensis* e baixo para as espécies do subgênero *Viannia* (Silveira, Lainson & Corbett, 2005). Quanto aos testes sorológicos para *Leishmania*, são positivos, frequentemente em títulos altos.

Na avaliação da resposta imune mediada por células específicas contra *Leishmania*, a intradermoreação de Montenegro é em geral positiva. Quanto aos testes *in vitro*, na maioria dos pacientes há presença de linfoproliferação e produção de IFN- γ em resposta ao estímulo com antígenos de *Leishmania*. Em pacientes com LD causada por *L. amazonensis*, nos quais o teste de Montenegro foi negativo, a resposta linfoproliferativa a antígenos de *Leishmania* foi ausente e também se verificou baixa contagem de células T CD4⁺ (Carvalho *et al.*, 1994). Em outro estudo, pacientes com LD apresentaram capacidade de produção de IFN- γ , porém os níveis dessa citocina e TNF- α foram significativamente mais baixos quando comparados aos pacientes com LCL (Turetz *et al.*, 2002). A avaliação da frequência de células produtoras de IFN- γ , por imuno-histoquímica, também mostrou menor frequência destas na LD em comparação à LCL, porém a expressão de iNOS (óxido nítrico sintase induzível) foi semelhante em ambas formas clínicas (Vieira *et al.*, 2002).

Figura 5 – Leishmaniose disseminada



Vários fatores sugerem que a disseminação hematogênica dos parasitos seria o mecanismo envolvido na patogênese da LD. A presença de sinais e sintomas sistêmicos tais como febre, mal-estar, além da rápida evolução para disseminação das lesões apoiaria tal hipótese. A presença de DNA de *Leishmania* foi observada em células mononucleares do sangue periférico em 19% pacientes com leishmaniose causada por espécies do subgênero *Viannia* (Vergel *et al.*, 2006), e em 24,8% de indivíduos com infecção por causada por *L. braziliensis*, sugerindo que a circulação de amastigotas pode ocorrer na leishmaniose (De Oliveira Câmara *et al.*, 2006).

Na maioria das vezes a sorologia para HIV é negativa nesses pacientes (Carvalho *et al.*, 1994), embora haja relatos de associação à síndrome de reconstituição imune (Posada-Vergara *et al.*, 2005). A LD é considerada uma forma *borderline* no espectro imunopatológico das leishmanioses, situada entre a LC e o polo hiperérgico (LM), quando causada por *L. braziliensis* ou entre a LC e o polo anérgico (leishmaniose cutânea difusa), quando o agente etiológico é a *L. amazonensis* (Silveira, Lainson & Corbett, 2004).

LEISHMANIOSE CUTÂNEA DIFUSA

A leishmaniose cutânea difusa (LCD), também chamada LCD anérgica, foi descrita por Convit e Lapenta (1948), na Venezuela, observando casos que apresentavam lesões nodulares disseminadas, sem ulceração, ricas em formas amastigotas e teste de intradérmico de Montenegro negativo. Com sinonímia variada, foi inicialmente confundida com a hanseníase virchowiana, daí a denominação anterior de leishmaniose anérgica hansenóide (Silva, 1978). Posteriormente, esse conjunto de manifestações clínicas foi associado a uma resposta imune celular específica deficiente do hospedeiro contra *Leishmania* (Convit, Pinarði & Rondon, 1972). Nas Américas, seus agentes causadores são espécies pertencentes ao subgênero *Leishmania* e ao complexo *mexicana*: *L. venezuelensis*, *L. pifanoi*, *L. mexicana*

e *L. amazonensis*. Esta última é a única espécie responsável pelos casos de LCD no Brasil. A ausência de uma resposta imune efetiva, mediada por células específicas contra *Leishmania*, é indicada *in vivo* pela ausência de reatividade ao teste de Montenegro. Na avaliação da imunidade *in vitro*, verifica-se ausência de produção de IFN- γ por células mononucleares do sangue periférico, ausência de expressão de mRNA de IFN- γ , presença de expressão de mRNA de IL-10, além de alta expressão de mRNA de IL-4 (Pirmez *et al.*, 1993; Bomfim *et al.*, 1996).

O exame histopatológico das lesões de LCD revela epiderme preservada ou com ligeira atrofia e presença da faixa de Unna (uma fina camada de colágeno subepidérmica sem macrófagos parasitados), à semelhança da hanseníase virchowiana. O infiltrado inflamatório situado na derme é constituído de histiócitos vacuolados nos quais há abundância de formas amastigotas, além de linfócitos e plasmócitos.

A LCD inicia-se, com frequência, na infância (Diaz *et al.*, 1985; Azeredo-Coutinho *et al.*, 2007), com lesão ulcerada inicial que evolui algumas vezes para a cicatrização ou não, seguindo-se o aparecimento de nódulos ou placas de superfície lisa, da cor da pele ou acastanhadas, localizadas em áreas expostas como face, membros superiores e inferiores (Figura 6). Essas lesões, em geral, não apresentam ulceração e a doença tende a evitar as mucosas (Silva, 1978). Quando a invasão da semimucosa ou mucosa é verificada, se dá por contiguidade com as lesões cutâneas. Lesões ósseas como osteopenia, lesões osteolíticas ou osteomielite podem ocorrer (Costa *et al.*, 2005). Sem tratamento, a doença progride inexoravelmente, levando à infiltração difusa da face, aumento do número e tamanho dos nódulos, produzindo desfiguração e afastando o paciente do convívio social.

Figura 6 – Leishmaniose cutânea difusa



Embora haja relatos de regressão espontânea de grupos de lesões na leishmaniose difusa (Costa *et al.*, 1995), a terapia específica com antimonial pentavalente, anfotericina B ou isetionato de pentamidina, em geral proporciona melhora clínica apenas transitória. Nestas fases de involução clínica, foi observada produção de IFN- γ , aumento da expressão de mRNA de IFN- γ e redução da expressão de mRNA de IL-10. Porém, essa alteração no perfil de produção de citocinas foi fugaz e insuficiente para evitar as recaídas subsequentes. Propostas terapêuticas envolvendo imunoterapia

com vacina composta de BCG e extrato de promastigotas de *Leishmania* (Convit *et al.*, 2004) ou associação de pentamidina, alopurinol e IFN- γ recombinante (Salaiza-Suazo *et al.*, 1999) não apresentaram resultados promissores.

LEISHMANIOSE DÉRMICA PÓS-CALAZAR

A leishmaniose dérmica pós-calazar manifesta-se em indivíduos portadores de leishmaniose visceral, após tratamento com antimoniais pentavalentes. Essa forma clínica é associada tipicamente a *L. donovani*, porém nas Américas, a leishmaniose dérmica pós-calazar, embora excepcional, foi reportada em associação à infecção pelo vírus HIV (Bittencourt *et al.*, 2003). Observa-se um período variável de tempo entre o tratamento da leishmaniose visceral e o aparecimento das lesões cutâneas: máculas hipocrômicas, lesões maculopapulosas ou nodulares. Eventualmente atingem as mucosas. As lesões albergam amastigotas, visualizados em esfregaços ou biópsias de lesões, demonstrando a importância epidemiológica desses pacientes em áreas endêmicas do Velho Mundo, aos quais seria atribuído o papel de reservatórios dos parasitos (Das *et al.*, 2009).

LEISHMANIOSE MUCOSA

Na leishmaniose tegumentar americana, a leishmaniose mucosa (LM) é considerada uma das formas graves. Afeta as mucosas das vias aéreas superiores, levando, sem terapia e acompanhamento adequados, à destruição da pirâmide nasal (Figura 7). No Brasil, a LM representava 3% dos casos de leishmaniose tegumentar nos anos 80 (Jones *et al.*, 1987). Na Bolívia, onde a proporção de casos de LM com relação aos casos de LC é 1:6, um dos mais altos da América Latina, estima-se que em média 20% dos indivíduos com LC desenvolvam LM (García *et al.*, 2009). O termo leishmaniose mucocutânea deve ser aplicado aos casos com presença simultânea de lesões mucosas e cutâneas, representando 14% a 28% de casos de acometimento mucoso entre pacientes com LC (Marsden *et al.*, 1986). A lesão mucosa tardia, ou forma mucosa metastática, característica da infecção por espécies do subgênero *Viannia*, particularmente *L. braziliensis* (Amato *et al.*, 2008), surge após período variável de intervalo da doença cutânea. Os pacientes referem história de lesão cutânea anterior, que evoluiu para cicatriz atrófica, na vigência ou não de tratamento específico. Para aqueles sem história de lesão cutânea prévia, admite-se que esta poderia ter sido efêmera ou diminuta, não tendo sido notada pelo paciente. A lesão mucosa surge em geral alguns anos após o surgimento da lesão cutânea, ou mesmo décadas depois: 46% dos casos em até dois anos (Marsden, 1986) ou 50% dos casos em até cinco anos (Amato *et al.*, 2008) ou seis anos (Jones *et al.*, 1987). No entanto, a infiltração precoce de mucosas pôde ser detectada em seis entre 220 indivíduos com LC, por exame otorrinolaringológico com fibromicroscopia (Boaventura *et al.*, 2006).

A LM tem curso crônico, com sintomas de obstrução nasal, epistaxe, secreção nasal, eliminação de crostas, dor, deformidade e edema. A lesão inicial ocorre no nariz, no septo cartilaginoso, havendo disseminação retrógrada para a cavidade nasal, palato, tonsilas, chegando à laringe, quando há tosse, rouquidão, cornagem e obstrução ao fluxo aéreo. A progressão da doença leva à perfuração do septo nasal, colapso da pirâmide nasal, infiltração e edema do lábio superior, produzindo o 'nariz de tapir'. Quadros avançados podem evoluir para a morte por desnutrição e complicações, como pneumonia aspirativa, obstrução das vias aéreas e insuficiência respiratória aguda (Marsden, 1986).

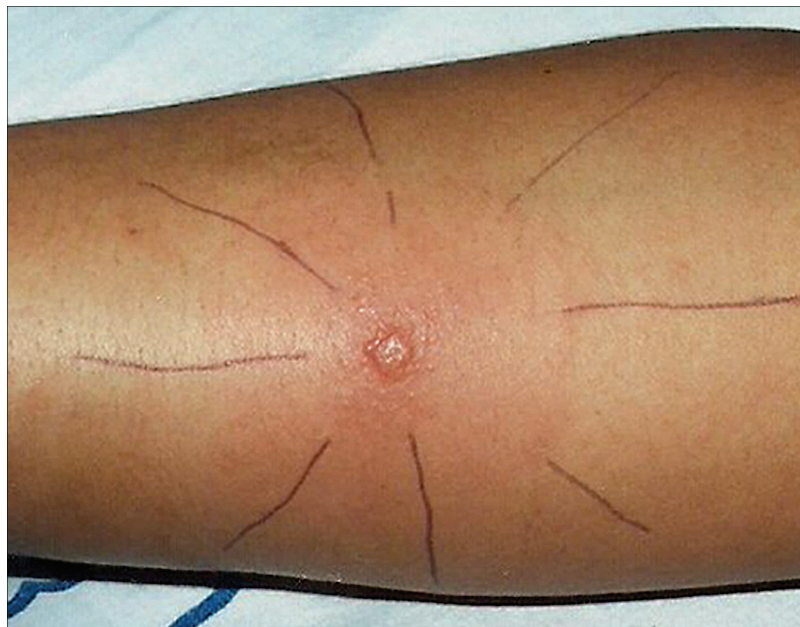
Os pacientes com LM exibem uma intensa resposta ao teste de Montenegro (Figura 8), denotando uma hipersensibilidade aos antígenos de *Leishmania*, que pode ser verificada também em ensaios de linfoproliferação *in vitro* (Castés, Agnelli & Rondón, 1984). A LM situa-se no polo hiperérgico do espectro da leishmaniose, com pobreza parasitária e intensa resposta inflamatória acompanhada de lesão tecidual. A resposta imune celular se caracteriza por produção aumentada de IFN- γ e TNF- α associada a baixos níveis de IL-10 (Da-Cruz *et al.*, 1996; Bacellar *et al.*, 2002) e baixa expressão do receptor de IL-10 nas lesões (Faria *et al.*, 2005). Tais dados indicam a existência de uma resposta pró-inflamatória de citocinas potencialmente lesivas para os tecidos do hospedeiro, com insuficiência de uma contrapar-

tida regulatória para o controle dessa resposta. Porém, foi referido por Marsden (1986) o achado de cinco pacientes com leishmaniose mucosa e intradermoreação negativa, três dos quais apresentaram lesões múltiplas e extensas, de longo tempo de evolução e associada à desnutrição, concluindo o referido autor que o teste cutâneo negativo na LM seria indicador de mau prognóstico.

Figura 7 – Leishmaniose mucosa



Figura 8 – Reação flictenular ao teste de Montenegro em paciente com leishmaniose mucosa



O tratamento da LM com antimonial pentavalente, mesmo em esquemas e doses adequados, pode apresentar resposta insatisfatória, com recidivas frequentes. O tratamento da LM deve ser iniciado preferencialmente em regime de internação hospitalar, pois o processo inflamatório das lesões infiltrativas, edematosas ou ulceradas na mucosa das vias aéreas superiores pode se exacerbar, levando à obstrução e necessidade de traqueostomia de urgência. Tal fenômeno foi interpretado como uma reação semelhante à de Jarisch-Herxheimer (Costa, Netto & Marsden, 1986). Coadjuvantes à terapia com antimoniais, como o emprego concomitante de pentoxifilina, um inibidor de TNF- α (Lessa *et al.*, 2001), foram empregados com o objetivo de modular negativamente a reação inflamatória provocada pela resposta celular do tipo 1 que é exacerbada nessa forma clínica.

Além de *L. braziliensis*, outras espécies do subgênero *Viannia*, tais como *L. guyanensis* e *L. panamensis*, podem causar lesões mucosas (Santrich *et al.*, 1990; Osório, Castillo & Ochoa, 1998). Embora essa forma clínica seja comumente associada a espécies do subgênero *Viannia* (Disch *et al.*, 2005), casos de LM causados por *L. amazonensis*, espécie pertencente ao subgênero *Leishmania*, foram relatados no Brasil (Barral *et al.*, 1991).

Como conclusão, percebe-se que nas Américas, a LTA tem como agentes etiológicos uma variedade substancial de espécies pertencentes a dois subgêneros (*Viannia* e *Leishmania*). Consequentemente, a LTA se expressa por meio de ampla diversidade de apresentações clínicas, que reflete uma superposição de espectros imunopatológicos de infecções causadas por leishmânias dermatrópicas filogeneticamente distantes, que provavelmente desenvolveram diferentes estratégias de sobrevivência no hospedeiro mamífero. Tais diferenças podem representar um desafio formidável para a descoberta de novos alvos e estratégias para tratamento e vacinas. Esse grande número de diferentes espécies de leishmânias causadoras de LTA está adaptado ao parasitismo de várias espécies de flebotômíneos vetores, que apresentam, por sua vez, significativa heterogeneidade ecológica. Por conseguinte, as características epidemiológicas envolvidas na transmissão da LTA divergem muito, de acordo com a região e a espécie envolvida, o que dificulta sobremaneira o controle dessa endemia.

REFERÊNCIAS

- AEBISCHER, T. Recurrent cutaneous leishmaniasis: a role for persistent parasites? *Parasitology Today*, 10(1): 25-28, 1994.
- ALMEIDA, M. C. *et al.* Leishmanial infection: analysis of its first steps. A Review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 98(7): 861-870, 2003.
- ALVAR, J. *et al.*, Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One*, 7(5): 1-12, 2012.
- AMATO, V. S. *et al.* Mucosal leishmaniasis. Current scenario and prospects for treatment. *Acta Tropica*, 105(1): 1-9, 2008.
- AZEREDO-COUTINHO, R. B. & MENDONÇA, S. C. An intermittent schedule is better than continuous regimen of antimonial therapy for cutaneous leishmaniasis in the municipality of Rio de Janeiro, Brazil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 35(5): 477-481, 2002.
- AZEREDO-COUTINHO, R. B. *et al.* First report of diffuse cutaneous leishmaniasis and *Leishmania amazonensis* infection in Rio de Janeiro State, Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 101(7): 735-737, 2007.
- AZULAY, R. D. Classificação clínico-imunopatológica da Leishmaniose. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 52: 345-351, 1977.
- BACELLAR, O. *et al.* Up-regulation of Th1-type responses in mucosal leishmaniasis patients. *Infection and Immunity*, 70(12): 6.734-6.740, 2002.
- BARRAL, A. *et al.* Leishmaniasis in Bahia, Brazil: evidence that *Leishmania amazonensis* produces a wide spectrum of clinical disease. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 44(5): 536-546, 1991.
- BARRAL, A. *et al.* Lymphadenopathy as the first sign of human cutaneous infection by *Leishmania braziliensis*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 53(3): 256-259, 1995.

- BARRAL-NETTO, M. & BARRAL, A. Transforming growth factor-beta in tegumentary leishmaniasis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 27(1): 1-9, 1994.
- BARRAL-NETTO, M. *et al.* Transforming growth factor-beta in leishmanial infection: a parasite escape mechanism. *Science*, 257(5.069): 545-548, 1992.
- BERLIN, C. Leishmaniasis recidiva cutis. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 41: 874, 1940.
- BITTENCOURT, A. *et al.* Post-kala-azar dermal leishmaniasis associated with AIDS. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 7(3): 229-233, 2003.
- BOAVENTURA, V. S. *et al.* Concomitant early mucosal and cutaneous leishmaniasis in Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 75(2): 267-269, 2006.
- BOMFIM, G. *et al.* Variation of cytokine patterns related to therapeutic response in diffuse cutaneous leishmaniasis. *Experimental Parasitology*, 84(2): 188-194, 1996.
- CARVALHO, E. M. *et al.* Clinical and immunological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. *Acta Tropica*, 56(4): 315-325, 1994.
- CASTÉS, M.; AGNELLI, A. & RONDÓN, A. J. Mechanisms associated with immunoregulation in human American cutaneous leishmaniasis. *Clinical and Experimental Immunology*, 57(2): 279-286, 1984.
- CASTÉS, M. *et al.* T-Cell Subpopulations, expression of interleukin-2 receptor, and production of interleukin-2 and gamma interferon in human American cutaneous leishmaniasis. *Journal of Clinical Microbiology*, 26(6): 1.207-1.213, 1988.
- CONVIT, J. & LAPENTA, L. Sobre un caso de Leishmaniasis Tegumentaria de forma diseminada. *Revista de la Policlínica Caracas*, 10(100): 153-158, 1948.
- CONVIT, J.; PINARDI, M. E. & RONDÓN, A. J. Diffuse cutaneous leishmaniasis: a disease due to an immunological defect of the host. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 66(4): 603-610, 1972.
- CONVIT, J. *et al.* The clinical and immunological spectrum of American cutaneous leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 87(4): 444-448, 1993.
- CONVIT, J. *et al.* Therapy of Venezuelan patients with severe mucocutaneous or early lesions of diffuse cutaneous leishmaniasis with a vaccine containing pasteurized *Leishmania* promastigotes and bacillus Calmette-Guerin: preliminary report. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 99(1): 57-62, 2004.
- COSTA, A. A. *et al.* Imaging exams of bone lesions in patients with diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL). *Acta Tropica*, 96(1): 9-15, 2005.
- COSTA, J. M. L.; NETTO, E. M. & MARSDEN, P. D. Acute airway obstruction due to oedema of the larynx following antimony therapy in mucosal leishmaniasis. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 19(2): 109, 1986.
- COSTA, J. M. *et al.* Disseminated cutaneous leishmaniasis in a field clinic in Bahia, Brazil: a report of eight cases. *The Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 89(6): 319-323, 1986.
- COSTA, J. M. *et al.* Spontaneous healing of cutaneous *Leishmania braziliensis braziliensis* ulcers. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 81(4): 606, 1987.
- COSTA, J. M. *et al.* Spontaneous regional healing of extensive skin lesions in diffuse cutaneous leishmaniasis (DCL). *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 28(1): 45-47, 1995.
- COUPPIÉ, P. *et al.* Disseminated cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania guyanensis*: case of a patient with 425 lesions. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 71(5): 558-560, 2004.
- COZZANI, E. *et al.* Cutaneous sporotrichoid leishmaniasis resistant to pentavalent antimonial therapy: complete resolution with itraconazole. *Clinical and Experimental Dermatology*, 36(1): 49-51, 2010.
- CUPOLILLO, E.; GRIMALDI JR., G. & MOMEN, H. A general classification of New World *Leishmania* using numerical zymotaxonomy. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 50(3): 296-311, 1994.

- DA-CRUZ, A. M. *et al.* Tumor necrosis factor alpha in human American tegumentary leishmaniasis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 91(2): 225-229, 1996.
- DAS, V. N. *et al.* Short report: development of post-kala-azar dermal leishmaniasis (PKDL) in miltefosine-treated visceral leishmaniasis. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 80(3): 336-338, 2009.
- DE OLIVEIRA CÂMERA, P. *et al.* Haematogenous dissemination of *Leishmania (Viannia) braziliensis* in human American tegumentary leishmaniasis. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 100(12): 1.112-1.117, 2006.
- DESTOMBES, P. Application du concept de 'sistématisation polaire' aux leishmanioses cutanées. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et de ses Filiales*, 53: 299-301, 1960.
- DIAZ, H. B. *et al.* Leishmaniose difusa anérgica na República Dominicana. Estudo de 20 casos. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 60, supl. 1: 229-236, 1985.
- DIAZ, N. L. *et al.* Intermediate or chronic cutaneous leishmaniasis: leukocyte immunophenotypes and cytokine characterisation of the lesion. *Experimental Dermatology*, 11(1): 34-41, 2002.
- DISCH, J. *et al.* *Leishmania (Viannia)* subgenus kDNA amplification for the diagnosis of mucosal leishmaniasis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 51(3): 185-190, 2005.
- FAGUNDES, A. *et al.* Evaluation of polymerase chain reaction in the routine diagnosis for tegumentary leishmaniasis in a referral centre. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 105(1): 109-112, 2010.
- FARIA, D. R. *et al.* Decreased in situ expression of interleukin-10 receptor is correlated with the exacerbated inflammatory and cytotoxic responses observed in mucosal leishmaniasis. *Infection and Immunity*, 73(12): 7.853-7.859, 2005.
- FLOCH, H. Endemic lymphangitis in warm countries, elephantiasis, filariasis and American forest leishmaniasis. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et de ses Filiales*, 47(4): 539-544, 1954.
- FURTADO, T. Critérios para o diagnóstico da leishmaniose tegumentar americana. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 55(2): 81-86, 1980.
- GARCÍA, A. L. *et al.* Leishmaniasis in Bolivia: comprehensive review and current status. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 80(5): 704-711, 2009.
- GRIMALDI JR., G.; TESH, R. B. & McMAHON-PRATT, D. A review of the geographic distribution and epidemiology of leishmaniasis in the New World. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 41(6): 687-725, 1989.
- GUIMARÃES, L. H. *et al.* Atypical manifestations of tegumentary leishmaniasis in a transmission area of *Leishmania braziliensis* in the state of Bahia, Brazil. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(7): 712-715, 2009.
- HARMS, G. *et al.* Cutaneous leishmaniasis associated with extensive lymphadenopathy during an epidemic in Ceará State, northeast Brazil. *Acta Tropica*, 93(3): 303-310, 2005.
- JONES, T. C. *et al.* Epidemiology of American cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania braziliensis braziliensis*. *The Journal of Infectious Diseases*, 156(1): 73-83, 1987.
- KUBBA, R. *et al.* Peripheral nerve involvement in cutaneous leishmaniasis (Old World). *International Journal of Dermatology*, 26(8): 527-531, 1987.
- LESSA, H. A. *et al.* Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 65(2): 87-89, 2001.
- LINDENBERG, A. L'ulcère de Bauru ou le bouton d'Orient au Brésil. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique et de ses Filiales*, 2: 252-254, 1901.
- LLANOS-CUENTAS, E. A. *et al.* Human mucocutaneous leishmaniasis in Três Braços, Bahia, Brazil, an area of *Leishmania braziliensis braziliensis* transmission. II. Cutaneous disease. Presentation and evolution. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 17: 169-177, 1984.

- MACHADO, P. R. *et al.* Reappraisal of the immunopathogenesis of disseminated leishmaniasis: in situ and systemic immune response. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 105(8): 438-444, 2011.
- MARSDEN, P. D. Mucosal leishmaniasis ('espundia' Escomel, 1911). *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 80: 859-876, 1986.
- MARSDEN, P. D. *et al.* Spontaneous healing of *Leishmania braziliensis braziliensis* skin ulcers. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 78(4): 561-562, 1984.
- MARZOCHI, M. C. A. Leishmanioses no Brasil: as leishmanioses tegumentares. *JBM*, 63(5/6): 82-104, 1992.
- MARZOCHI, M. C. A. & MARZOCHI, K. B. Tegumentary and visceral leishmaniasis in Brazil – emerging anthroponosis and possibilities for their control. *Cadernos de Saúde Pública*, 10, supl. 2: 359-375, 1994.
- MARZOCHI, M. C. A. *et al.* Reação de imunofluorescência indireta e intradermoreação para leishmaniose tegumentar americana em moradores na área de Jacarepaguá (Rio de Janeiro): estudo comparativo dos resultados observados em 1974 e 1978. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 22(3): 149-155, 1980.
- MELBY, P. C. *et al.* Increased expression of proinflammatory cytokines in chronic lesions of human cutaneous leishmaniasis. *Infection and Immunity*, 62(3): 837-842, 1994.
- MENDONÇA, S. C. *et al.* Human American cutaneous leishmaniasis (*Leishmania b. braziliensis*) in Brazil: lymphoproliferative responses and influence of therapy. *Clinical and Experimental Immunology*, 64: 269-276, 1986.
- NETTO, E. M. *et al.* Long-term follow-up of patients with *Leishmania (Viannia) braziliensis* infection and treated with Glucantime. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 84: 367-370, 1990.
- OLIVEIRA-NETO, M. P. *et al.* An outbreak of American cutaneous leishmaniasis (*Leishmania braziliensis braziliensis*) in a periurban area of Rio de Janeiro city, Brazil: clinical and epidemiological studies. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 83(4): 427-435, 1988.
- OLIVEIRA-NETO, M. P. *et al.* Leishmaniasis recidiva cutis in New World cutaneous leishmaniasis. *International Journal of Dermatology*, 37(11): 846-849, 1998.
- OSORIO, L. E.; CASTILLO, C. M. & OCHOA, M. T. Mucosal leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) panamensis* in Colombia: clinical characteristics. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 59(1): 49-52, 1998.
- PIRMEZ, C. *et al.* Cytokine patterns in the pathogenesis of human leishmaniasis. *The Journal of Clinical Investigation*, 91(4): 1.390-1.395, 1993.
- POSADA-VERGARA, M. P. *et al.* Tegumentary leishmaniasis as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome in 2 patients with AIDS. *The Journal of Infectious Diseases*, 192(10): 1.819-1.822, 2005.
- RINCÓN, M. Y. *et al.* Leishmaniasis Cutánea Diseminada: reporte de dos casos en Santander, Colômbia. *Revista de Salud Publica (Bogotá)*, 11(1): 145-150, 2009.
- SAGHER, F. *Leishmania* vaccine test in leishmaniasis of the skin (Oriental sore); quantitative experiments. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 55(5): 658-663, 1947.
- SALAIZA-SUAZO, N. *et al.* Treatment of two patients with diffuse cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania mexicana* modifies the immunohistological profile but not the disease outcome. *Tropical Medicine & International Health*, 4(12): 801-811, 1999.
- SALHI, A. *et al.* Immunological and genetic evidence for a crucial role of IL-10 in cutaneous lesions in humans infected with *Leishmania braziliensis*. *The Journal of Immunology*, 180(9): 6.139-6.148, 2008.
- SANTRICH, C. *et al.* Mucosal disease caused by *Leishmania braziliensis guyanensis*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 42(1): 51-55, 1990.
- SARAVIA, N. G. *et al.* Recurrent lesions in human *Leishmania braziliensis* infection-reactivation or reinfection? *The Lancet*, 336(8.712): 398-402, 1990.

- SCHUBACH, A. *et al.* Leishmaniasis of glans penis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 10(3): 226-228, 1998a.
- SCHUBACH, A. *et al.* Cutaneous scars in American tegumentary leishmaniasis patients: a site of *Leishmania (Viannia) braziliensis* persistence and viability eleven years after antimonial therapy and clinical cure. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 58(6): 824-827, 1998b.
- SILVA, D. Leishmaniose anérgica hansenóide. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 53: 161-168, 1978.
- SILVEIRA, F. T.; LAINSON, R. & CORBETT, C. E. P. Clinical and Immunopathological spectrum of American cutaneous leishmaniasis with special reference to the disease in Amazonian Brazil – a review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 99(3): 239-251, 2004.
- SILVEIRA, F. T. ; LAINSON, R. & CORBETT, C. E. Further observations on clinical, histopathological, and immunological features of borderline disseminated cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Leishmania) amazonensis*. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 100(5): 525-534, 2005.
- SILVEIRA, F. T. *et al.* Cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Leishmania) amazonensis* in Amazonian Brazil, and the significance of a negative Montenegro skin-test in human infections. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 85(6): 735-738, 1991.
- SOUSA, A. Q. *et al.* Bubonic leishmaniasis: a common manifestation of *Leishmania (Viannia) braziliensis* infection in Ceara, Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 53(4): 380-385, 1995.
- TURETZ, M. L. *et al.* Disseminated leishmaniasis: a new and emerging form of leishmaniasis observed in northeastern Brazil. *The Journal of Infectious Diseases*, 186(12): 1.829-1.834, 2002.
- VERGEL, C. *et al.* Evidence for *Leishmania (Viannia)* parasites in the skin and blood of patients before and after treatment. *The Journal of Infectious Diseases*, 194(4): 503-511, 2006.
- VIEIRA, M. G. *et al.* B-cell infiltration and frequency of cytokine producing cells differ between localized and disseminated human cutaneous leishmaniasis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 97(7): 979-983, 2002.
- VIEIRA-GONÇALVES, R. *et al.* Clinical features of cutaneous and disseminated cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania (Viannia) braziliensis* in Paraty, Rio de Janeiro. *International Journal of Dermatology*, 47: 926-932, 2008.