

Paniculite chagásica pós-transplante renal: relato de caso

A case of Chagas' disease panniculitis after kidney transplantation

AutoresFábio Prestes de Campos ¹Henry Mor Pansard ¹Luiz Cláudio Arantes ¹Arnaldo Teixeira Rodrigues ¹Melissa Falster Daubermann ¹Marcos Felipe Azambuja ¹Laércio Cassol Argenta ¹Luiz Alberto Michet da Silva ¹¹ Hospital Universitário de Santa Maria - Universidade Federal de Santa Maria.

Data de submissão: 15/06/2015.

Data de aprovação: 04/08/2015.

Correspondência para:Luiz Alberto Michet da Silva,
Hospital Universitário de Santa
Maria Serviço de Nefrologia
Universidade Federal de Santa
Maria.Rua Carlos Brenner, nº 100, Bairro
Nossa Senhora de Lourdes, Santa
Maria, RS, Brasil.

CEP: 97050-100.

E-mail: michetsilv@terra.com.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20160018

RESUMO

A doença de Chagas acarreta grande morbimortalidade, por parasitemia aguda ou por lesões cardíacas, digestivas, cutâneas ou neurológicas crônicas. Os países latino-americanos apresentam a maioria das pessoas infectadas ou em risco. Pacientes transplantados em uso de imunossupressores podem desenvolver formas graves da doença, muitas vezes fatais. As drogas disponíveis para o tratamento causam frequentemente efeitos colaterais graves. Uma paciente de 59 anos, com insuficiência renal crônica avançada e sorologia positiva para doença de Chagas, mas sem qualquer manifestação clínica dessa patologia, recebeu transplante renal de doador cadáver e apresentou três meses depois paniculite na coxa, tendo a biópsia das lesões mostrado formas amastigotas de *Trypanosoma cruzi*. Foi tratada com benzonidazol, observando-se o desaparecimento das lesões, mas a droga teve que ser suspensa por pancitopenia grave. Simultaneamente, apresentou infecção por *E. faecalis* e por citomegalovírus, tratadas com vancomicina e ganciclovir. Manteve-se depois muito bem clinicamente, sem novas lesões cutâneas e com boa função do enxerto. Um ano e três meses após o transplante, foi submetida à cirurgia de urgência por aneurisma dissecante da aorta. Evoluiu com choque irreversível e óbito no pós-operatório imediato. Não foi possível estabelecer ou afastar alguma relação entre as lesões aórticas e a tripanossomíase. A doença de Chagas deve ser lembrada no diagnóstico diferencial de várias situações clínicas em pacientes transplantados, principalmente em zonas endêmicas. Pode haver resposta clínica à medicação, mas são possíveis para-efeitos graves com as drogas utilizadas. O tratamento ou a profilaxia ainda aguardam por opções mais efetivas e melhor toleradas.

Palavras-chave: doença de Chagas; imunossupressores; transplante de rim.

ABSTRACT

Chagas' disease carries high morbidity and mortality due to acute parasitemia or cardiac, digestive, cutaneous or neurologic chronic lesions. Latin American countries have the majority of infected or at risk people. Transplanted patients using immunosuppressive agents may develop severe and even fatal forms of the disease. The available treatment causes frequent severe side-effects. A 59 years-old woman with end stage renal disease and positive serology for Chagas' disease, but without any clinical manifestation of this pathology, underwent kidney transplantation from a cadaveric donor and displayed three months later a thigh panniculitis from which a biopsy unveiled amastigote forms of *Trypanosoma cruzi*. The skin lesions disappeared following treatment with benznidazole, but the drug was discontinued due to severe pancytopenia. Along with this, infection with *E. faecalis* and cytomegalovirus were treated with vancomycin and ganciclovir. The patient kept very well afterwards, with no new skin lesions and with good graft function. One year and three months after the transplant, she had an emergency surgery for an aortic dissecting aneurysm. Irreversible shock and death occurred in the immediate post-surgical period. It was not possible to establish or to rule out a relationship between the trypanosomiasis and the aortic lesions. Chagas' disease must be remembered in differential diagnosis of several clinical situations in transplant patients, mainly in endemic areas. The treatment can yield good clinical response, but serious side-effects from the drugs may ensue. More effective and better tolerated options are in need for treatment or prophylaxis.

Keywords: Chagas disease; immunosuppressive agents; kidney transplantation.

INTRODUÇÃO

A doença de Chagas ou tripanossomíase americana é causada na espécie humana pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi*. Na fase aguda, predomina o parasita circulante na corrente sanguínea, trazendo manifestações como febre, cefaleia, adenomegalia, palidez, dispneia, dor abdominal ou torácica. Formas agudas graves são potencialmente causadoras de óbito. Em outros casos, os sinais e sintomas podem desaparecer espontaneamente, evoluindo para a fase crônica, com raros parasitas na corrente sanguínea. Esta fase é inicialmente assintomática, mas pode evoluir para acometimento cardíaco, digestivo e neurológico.^{1,2}

Mundialmente, estima-se que existam 10 milhões de pessoas infectadas pelo *Trypanosoma cruzi* e mais de 25 milhões de indivíduos em risco de adquirir a doença, sendo que a maioria encontra-se na América Latina. Dos doentes crônicos, 30% apresentam alterações cardíacas e até 10% têm alterações digestivas, neurológicas ou combinadas.¹

As formas de transmissão para o homem são a vetorial, pelo *Triatoma infestans* (“barbeiro”), a transfusional e a transplacentária; mais recentemente, foi descrita transmissão via oral, por ingestão de alimentos contaminados pelo *T. cruzi*. Mecanismos menos comuns envolvem acidentes de laboratório, manejo de animais infectados, transplantes de órgãos sólidos e leite materno.^{1,2}

Deve ser lembrada como uma das doenças infecciosas que pode acometer pacientes imunossuprimidos.^{3,4}

A paniculite chagásica é uma lesão cutânea por reativação da doença de Chagas crônica. Ocorre predominantemente em pacientes imunodeprimidos, como os portadores de síndrome de imunodeficiência humana e os transplantados em uso regular de imunossupressores, podendo aparecer como manifestação isolada ou associada a alterações em outros órgãos ou sistemas.^{5,6}

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 59 anos, parda, portadora de insuficiência renal crônica avançada por doença renal policística, iniciou programa regular de hemodiálise e investigação para transplante renal. Não apresentava anormalidades cardiológicas ou digestivas, mas mostrava sorologia para doença de Chagas IgG

positiva e IgM negativa. Tinha reatividade contra painel de 23% (Classe I) e 8% (Classe II). Após um ano de hemodiálise, foi transferida para diálise peritoneal ambulatorial contínua (CAPD), por dificuldade de acesso vascular. Duas semanas depois, recebeu transplante de rim de cadáver, apresentando dois “mismatches” em locus A, dois “mismatches” em locus B e nenhum “mismatch” em locus DR. Recebeu indução com globulina antitímocítica e manutenção com tacrolimus, micofenolato mofetil e prednisona. Manteve-se oligoanúrica no pós-transplante, continuando a realizar CAPD. Necessitou reintervenção por necrose ureteral, sendo realizada anastomose da pelve do enxerto com o ureter nativo e implantado cateter “Duplo J”. A partir do 14º dia pós-transplante, iniciou allopurinol, na dose de 100 mg por dia. Biópsia do enxerto no 17º dia mostrou achados compatíveis com necrose tubular aguda e ausência de elementos indicativos de rejeição celular ou mediada por anticorpos; a pesquisa de C4d foi negativa. A partir do 25º dia, apresentou progressivo aumento de diurese e redução da creatinina plasmática, sendo suspensa a diálise peritoneal, mas mantido o cateter peritoneal. A creatinina plasmática era de 3,6 mg/dl no 30º dia pós-operatório.

Dois meses depois do transplante, apresentou quadro clínico de pielonefrite do enxerto; a urocultura identificou *E. faecalis*. Foi retirado o “Duplo J” e realizado tratamento com vancomicina, com ótima resposta clínica.

Mantinha creatinina plasmática entre 2,5 e 3,0 mg/dl nesse período. Decidiu-se ainda conservar o cateter peritoneal, pois não apresentava nenhuma evidência de processo infeccioso abdominal ou relacionado ao cateter e não tinha acesso vascular para hemodiálise.

Aos três meses pós-transplante, relatou manchas escuras na coxa esquerda, negando febre ou outros sintomas. Apresentava placas eritemato-violáceas de aspecto infiltrativo, levemente dolorosas, de 3 a 4 cm de diâmetro, na localização descrita (Figura 1). A biópsia das lesões evidenciou derme e hipoderme com múltiplos histiócitos com citoplasma volumoso, fagocitando microrganismos morfológicamente consistentes com formas amastigotas de *Trypanosoma cruzi* (Figuras 2, 3 e 4).

Iniciou benzonidazol (7 mg/kg/dia, dividido em duas tomadas diárias), com plano de tratamento por 60 dias. Houve progressiva melhora das lesões cutâneas.

Figura 1. Placa eritemato-violácea infiltrativa em membro inferior esquerdo.



Figura 2. Formas amastigotas intracelulares (hematoxilina & eosina).

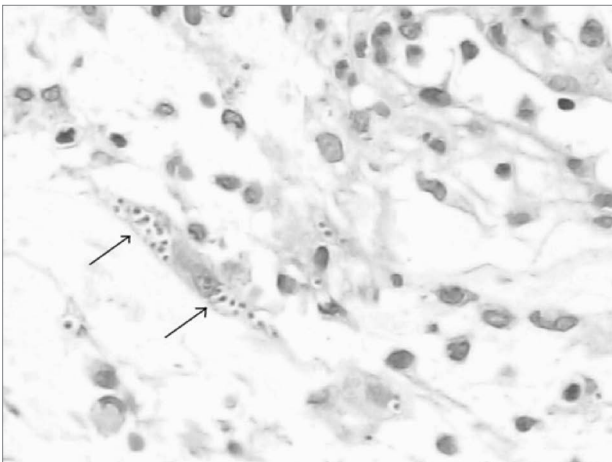
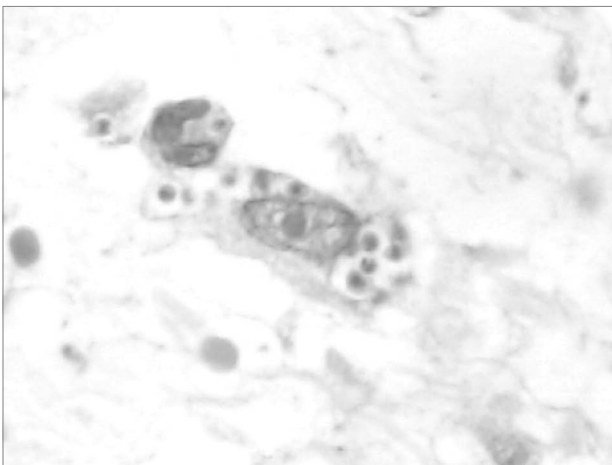
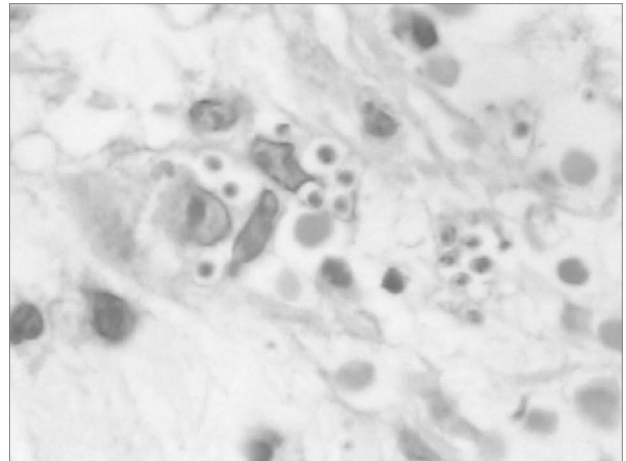


Figura 3. Detalhes das formas amastigotas intracelulares (hematoxilina & eosina).



Após 30 dias de uso do benzonidazol, apresentou febre e sinais clínicos de peritonite. Foi infundido e drenado líquido de diálise peritoneal, cuja cultura identificou novamente *E. faecalis*, ainda sensível

Figura 4. Detalhes das formas amastigotas intracelulares (hematoxilina & eosina).



à vancomicina, que foi utilizada para tratamento. Foi removido o cateter de diálise peritoneal. Houve resolução completa da peritonite. Simultaneamente, apresentou pancitopenia (eritrócitos = 2,9 milhões/mm³, leucócitos = 2150/mm³, plaquetas = 8.000/mm³) e antigenemia positiva para citomegalovírus (7/50.000 células). Benzonidazol e micofenolato mofetil foram suspensos, sendo iniciado ganciclovir. Houve boa evolução clínica e progressiva recuperação de eritrócitos, leucócitos e plaquetas. O micofenolato mofetil foi gradativamente reintroduzido. Não recebeu mais benzonidazol.

Os níveis sanguíneos de tacrolimus ficaram entre 3,4 e 7,5 ng/dl, sendo de 4,4 ng/dl na ocasião das lesões cutâneas.

Manteve-se depois muito bem clinicamente, não voltando a apresentar nenhuma outra lesão de pele. Houve progressiva melhora da função do enxerto, com creatinina plasmática de 1,3 mg/dl aos seis meses pós-transplante. Em sua última consulta, aos 14 meses pós-transplante, não apresentava queixas e não tinha alterações importantes ao exame físico (PA = 128/80, ausculta cardíaca e pulmonar normais; pequeno edema de membros inferiores). Estava usando tacrolimus, micofenolato mofetil, prednisona, furosemide, clonidina, anlodipina e enalapril. Nessa data, tinha hemoglobina = 12 g/dl, hematócrito = 38%, leucócitos = 9100/mm³; plaquetas = 217000/mm³, creatinina plasmática = 1,6 mg/dl, exame qualitativo de urina sem alterações e tacrolimus sanguíneo = 6,1 ng/dl.

Uma semana depois, foi internada com urgência por dor torácica intensa irradiada para o dorso; radiografia de tórax mostrou alargamento

do mediastino e ecocardiograma evidenciou aneurisma dissecante da aorta. Foi levada à cirurgia imediatamente, durante a qual se confirmou dissecação da aorta tipo A, com orifício de entrada logo acima do óstio coronariano esquerdo, e válvula aórtica insuficiente. Evoluiu com choque irreversível e óbito no pós-operatório imediato.

DISCUSSÃO

Reativação de doença de Chagas assintomática pode ocorrer em pacientes usando imunossuppressores. A maioria dos casos é relacionada a transplante renal ou cardíaco, principalmente no primeiro ano pós-transplante.³⁻⁵ Pode haver febre, mal-estar, miocardite, meningoencefalite e lesões cutâneas, podendo ainda mimetizar rejeição ao enxerto. Placas eritematosas endurecidas, áreas de necrose, nódulos, paniculite e úlceras são lesões cutâneas que podem ser observadas.³⁻⁷ A paciente aqui descrita apresentava paniculite em membro inferior esquerdo.

Os testes sorológicos têm baixa sensibilidade em pacientes imunossuprimidos. A confirmação de parasitemia pode ser obtida por métodos diretos como o de Strout ou indiretos como xenodiagnóstico ou hemocultura. Entretanto, a sensibilidade destes métodos também tem sido inferior à desejada.⁸ Técnicas de reação em cadeia da polimerase têm mostrado maior sensibilidade que os métodos tradicionais, mesmo em pacientes imunossuprimidos.^{1,9} Com sinais e sintomas de reativação, o achado de formas tripomastigotas do parasita no sangue periférico ou no líquido cefalorraquidiano representa comprovação do diagnóstico,³ da mesma maneira que formas amastigotas em biópsias de tecidos comprometidos.^{1,5,6}

O tratamento pode ser feito com nifurtimox (8 mg/Kg/dia) ou com benzonidazol (5-7 mg/Kg/dia) por 60 dias. Por menor toxicidade, é sugerido o benzonidazol como primeira escolha. Recomenda-se interromper o tratamento quando houver leucopenia (leucócitos < 2500/mm³) e neutropenia (< 500/mm³). Aumento de transaminases (AST e ALT > 3 vezes o limite superior da normalidade) e leucopenia grave (leucócitos < 1000/mm³) determinam monitoramento intensivo.⁷

Embora existam pacientes imunossuprimidos que apresentam melhora clínica com o tratamento, sabe-se que a doença de Chagas determina elevada morbimortalidade em tais condições.⁴

Alguns autores sugerem que, à semelhança de doenças como hanseníase, tuberculose e AIDS, cujo

controle somente foi obtido com a combinação de drogas, seria interessante o estudo da eficácia de dois ou mais medicamentos simultâneos para tratamento da tripanossomíase.^{10,11}

Tem sido sugerido o efeito anti-Trypanosoma do allopurinol, isoladamente ou combinado com outras medicações.^{6,10} Entretanto, não existem evidências conclusivas nem recomendação definida de seu uso como tratamento ou profilaxia. Um ponto atrativo é seu perfil de toxicidade muito menor do que o benzonidazol ou o nifurtimox. A paciente descrita recebeu allopurinol com intenção de profilaxia, na dose de 100 mg por dia, pois ainda estava dependente de diálise e depois em fase inicial de recuperação da função do enxerto, com creatinina plasmática em torno de 3 mg/dl.

Ocorreu paniculite, apesar do uso do allopurinol na dose citada. Houve resolução completa das lesões cutâneas com benzonidazol, mas pancitopenia, com infecção viral e bacteriana associadas, determinaram a suspensão do medicamento após 30 dias. Mesmo assim, permaneceu sem sinais clínicos de reativação da doença de Chagas durante os 11 meses subsequentes.

O óbito ocorreu por aneurisma dissecante da aorta. Estudos experimentais demonstram que infecções por *Trypanosoma cruzi* podem determinar vasculite com envolvimento da aorta.^{12,13} Entretanto, estudos em humanos não encontraram alterações na distensibilidade da aorta¹⁴ e na função endotelial¹⁵ em pacientes com doença de Chagas. No caso descrito, não foi realizada necropsia, ficando impossível saber se houve relação entre as alterações da aorta e o *Trypanosoma cruzi*.

A doença de Chagas deve ser lembrada em várias situações clínicas em pacientes imunossuprimidos, como os transplantados renais, principalmente em zonas endêmicas.

As drogas utilizadas podem causar para-efeitos graves, o que se complica pela necessidade do uso simultâneo de outros medicamentos, como os imunossuppressores.

Nos pacientes transplantados, o tratamento da doença ou a profilaxia em casos somente com sorologia positiva ainda aguardam por opções mais efetivas e melhor toleradas.

REFERÊNCIAS

1. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. Lancet 2010;375:1388-402. PMID: 20399979 DOI:http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X

2. Brasil. Ministério da Saúde. Doenças infecciosas e parasitárias: guia de bolso. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília; 2010.
3. Bern C. Chagas disease in the immunosuppressed host. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:450-7. DOI:<http://dx.doi.org/10.1097/QCO.0b013e328354f179>
4. Silva AE, Silva AC, Faleiros AC, Guimarães CS, Corrêa RR, Oliveira FA, et al. Acute Chagas' disease in postrenal transplant and treatment with benznidazole. *Ann Diagn Pathol* 2010;14:199-203. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.anndiagnpath.2009.06.008>
5. Gallerano V, Consigli J, Pereyra S, Gómez Zanni S, Daniello C, Gallerano RH, et al. Chagas' disease reactivation with skin symptoms in a patient with kidney transplant. *Int J Dermatol* 2007;46:607-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2007.03127.x>
6. Kocher C, Segerer S, Schleich A, Caduff R, Wyler LG, Müller V, et al. Skin lesions, malaise, and heart failure in a renal transplant recipient. *Transpl Infect Dis* 2012;14:391-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3062.2012.00731.x>
7. Bacal F, Silva CP, Pires PV, Mangini S, Fiorelli AI, Stolf NG, et al. Transplantation for Chagas' disease: an overview of immunosuppression and reactivation in the last two decades. *Clin Transplant* 2010;24:E29-34. DOI:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0012.2009.01202.x>
8. Riarte A, Luna C, Sabatiello R, Sinagra A, Schiavelli R, De Rissio A, et al. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989-1996. *Clin Infect Dis* 1999;29:561-7. PMID: 10530448 DOI:<http://dx.doi.org/10.1086/598634>
9. Diez M, Favaloro L, Bertolotti A, Burgos JM, Vigliano C, Lastra MP, et al. Usefulness of PCR strategies for early diagnosis of Chagas' disease reactivation and treatment follow-up in heart transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:1633-40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01820.x>
10. Perez-Mazliah DE, Alvarez MG, Cooley G, Lococo BE, Bertocchi G, Petti M, et al. Sequential combined treatment with allopurinol and benznidazole in the chronic phase of *Trypanosoma cruzi* infection: a pilot study. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:424-37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dks390>
11. Coura JR. Present situation and new strategies for Chagas disease chemotherapy: a proposal. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2009;104:549-54. PMID: 19722074 DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0074-02762009000400002>
12. Rossi MA. Aortic endothelial cell changes in the acute septicemic phase of experimental *Trypanosoma cruzi* infection in rats: scanning and transmission electron microscopic study. *Am J Trop Med Hyg* 1997;57:321-7. PMID:9311644
13. Sunnemark D, Frostegård J, Orn A, Harris RA. Cellular and cytokine characterization of vascular inflammation in CBA/J mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. *Scand J Immunol* 1998;48:480-4. PMID: 9822255
14. Villacorta H, Bortolotto LA, Arteaga E, Mady C. Aortic distensibility measured by pulse-wave velocity is not modified in patients with Chagas' disease. *J Negat Results Biomed* 2006;5:9. PMID: 16768804 DOI:<http://dx.doi.org/10.1186/1477-5751-5-9>
15. Consolim-Colombo FM, Lopes HF, Rosetto EA, Rubira MC, Barreto-Filho JA, Baruzzi AC, et al. Endothelial function is preserved in Chagas' heart disease patients without heart failure. *Endothelium* 2004;11:241-6. DOI:<http://dx.doi.org/10.1080/10623320490904106>