

# Apresentação atípica da leishmaniose cutânea em gestante

Atypical presentation of cutaneous leishmaniasis in a pregnant woman



Mariana Lanna Magalhães<sup>1\*</sup>  
Daniela Costa Anastácio<sup>1</sup>  
Lívia Vieira de Almeida<sup>1</sup>  
Rosely Antunes Patzina<sup>1,2</sup>  
José Angelo Lauletta Lindoso<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Infectologia Emílio Ribas - São Paulo - SP - Brasil

<sup>2</sup>Hospital das Clínicas da USP, Instituto Central - São Paulo - SP - Brasil

<sup>3</sup>Universidade de São Paulo, Instituto de Medicina Tropical - São Paulo - SP - Brasil



Submetido: 27 Fevereiro 2024

Aceito: 12 Maio 2024

Publicado: 20 Junho 2024

\*Autor para correspondência:

Mariana Lanna Magalhães

E-mail: marianalanna@outlook.com

DOI: 10.5935/2764-734X.e20240541

## RESUMO

A manifestação mais frequente da leishmaniose tegumentar (LT) é uma úlcera cutânea única, porém existem outras apresentações clínicas, menos comuns. Relatamos aqui uma manifestação rara de LT diagnosticada numa gestante de 37 anos que apresentava uma lesão infiltrativa e eritematosa no dorso nasal há três meses, de aspecto framboesiforme. Não se identificou nenhum acometimento de mucosas, mas a paciente queixava-se de dor e parestesia local. Não havia imunossupressão ou outras doenças associadas. Inicialmente tratada com anfotericina B, a paciente apresentou recidiva da doença depois de oito meses, optando-se por novo tratamento com antimonial pentavalente. Por ser uma forma atípica da LT, essa etiologia tardou a ser lembrada e consequentemente permitiu um atraso no tratamento, fato que reforça a importância de se incluir a LT no leque diferencial dos possíveis diagnósticos de quaisquer lesões de pele em áreas endêmicas.

**Descritores:** Leishmaniose cutânea; Anfotericina B; Antimoniato de meglumina; Complicações infecciosas na gravidez; Relato de caso.

## ABSTRACT

Cutaneous leishmaniasis most commonly presents as a single cutaneous ulcer, but there are less common clinical presentations. Here we report a rare manifestation of cutaneous leishmaniasis diagnosed in a 37-year-old pregnant woman who presented with an infiltrative, erythematous, raspberry-like lesion on the nasal dorsum of three months' duration. No mucosal involvement was noted, but the patient complained of local pain and paresthesias. There was no history of immunosuppression or other comorbidities. Initially treated with amphotericin B, the patient experienced a relapse after eight months, at which time we decided to restart treatment with pentavalent antimonial. The delay in diagnosis caused by the atypical presentation of the disease led to a delay in treatment. We emphasize the importance of including cutaneous leishmaniasis in the differential diagnosis of any skin lesion in endemic areas.

**Headings:** Cutaneous leishmaniasis; Amphotericin B; Meglumine antimoniate; Pregnancy complications; Infections; Case report.

## INTRODUÇÃO

A leishmaniose tegumentar (LT) é uma doença infecciosa e não contagiosa causada por protozoários do gênero *Leishmania* transmitidos por diferentes espécies de insetos hematófagos, os flebotomíneos. No Brasil, são descritas oito espécies de *Leishmania* causadoras de doença no homem, abrangendo um amplo espectro de manifestações que variam de acordo com características do hospedeiro e do agente causador<sup>1,2</sup>.

A LT é classificada em quatro principais formas clínicas: a leishmaniose cutânea localizada (que pode ser causada por qualquer espécie de *Leishmania*), tipicamente caracterizada por uma ou mais lesões ulceradas de bordos bem definidos e fundo limpo; a leishmaniose cutânea disseminada (causada principalmente pela espécie *Leishmania (Viannia) braziliensis*, presente em todo território nacional) com suas 20 ou mais lesões acneiformes distribuídas em pelo menos duas regiões distintas da superfície corporal; a leishmaniose cutânea difusa com múltiplas lesões nodulares que não ulceram (causada unicamente pela *Leishmania (Leishmania) amazonensis*, de maior ocorrência na região Norte do Brasil); e a leishmaniose mucosa, caracterizada pelo comprometimento sobretudo da mucosa nasal e/ou oral (geralmente também causada pela *Leishmania (Viannia) braziliensis*). Outras espécies como *Leishmania (Viannia) guyanensis*, *Leishmania (Viannia) shawi*, *Leishmania (Viannia) naiffi*, *Leishmania (Viannia) lainsoni* e *Leishmania (Viannia) lindenberg* têm circulação restrita à região amazônica e causam principalmente a forma cutânea localizada<sup>3</sup>.

Enfim, a forma cutânea localizada da LT é a mais comum, sendo uma lesão ulcerada a sua principal manifestação clínica. A forma herpetiforme e a forma framboesiforme da LT são raramente relatadas<sup>1</sup> e, por serem atípicas, dificultam o raciocínio clínico, retardam o diagnóstico e, conseqüentemente, a conduta terapêutica adequada. A importância desse relato de caso reside no alerta aos profissionais de saúde das mais diferentes formações sobre a ocorrência de leishmaniose cutânea através de manifestações clínicas não usuais.

## RELATO DE CASO

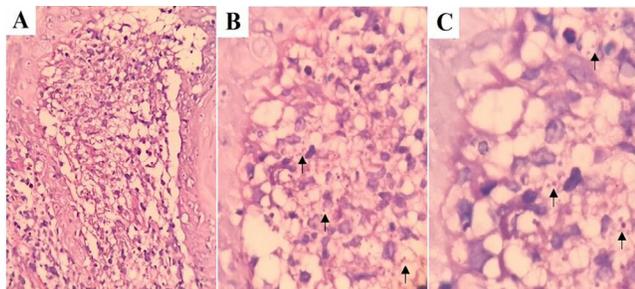
Paciente do sexo feminino, 37 anos, natural e procedente de Franco da Rocha (município da região metropolitana de São Paulo), apresenta lesão infiltrativa e hiperemiada no dorso nasal surgida há cerca de três meses. Trabalhava como gerente comercial em uma empresa, mas vivia em uma chácara, na zona rural. Estava na 24ª semana de gestação, sem comorbidades relatadas, sob acompanhamento pré-natal regular e, até então, sem qualquer outra complicação. O quadro cutâneo começou como uma pequena lesão puntiforme de aspecto acneiforme no dorso nasal, a qual logo evoluiu para uma úlcera rasa com bordos irregulares, aumentando de tamanho ao longo de duas semanas. Neste período inicial fez uso de antibióticos tópicos e pomadas cicatrizantes que reduziram o tamanho da úlcera, no entanto ela foi substituída por uma infiltração eritematosa que progressivamente se estendeu pelo

dorso até a ponta nasal, associada a dor local e parestesia. A região onde estava localizada a úlcera inicial foi substituída por uma crosta necrótica e, rapidamente, o seu nariz foi adquirindo um formato semelhante a uma framboesa (Figura 1). Não havia quaisquer sintomas sistêmicos como febre, perda de peso, nem foi identificada linfadenopatia ou visceromegalias ao exame físico. Submetida a uma avaliação otorrinolaringológica, constatou-se que não havia evidências de acometimento mucoso nasal ou oral. Realizada biópsia com *punch* de 4 mm, a análise histopatológica do fragmento evidenciou a presença de reação granulomatosa de padrão difuso, com vasculopatia e plasmocitose. Foram visualizadas formas amastigotas intramacrofágicas já na coloração de hematoxilina e eosina (Figura 2), sendo que o estudo imunoistoquímico da amostra detectou antígenos específicos (Figura 3). Não houve pesquisa de DNA de *Leishmania* spp. na amostra. A pesquisa direta de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) e de fungos, por outro lado, foi negativa. As culturas para bactérias aeróbias inespecíficas, micobactérias e fungos também resultaram negativas. A pesquisa de autoanticorpos descartou doença autoimune.

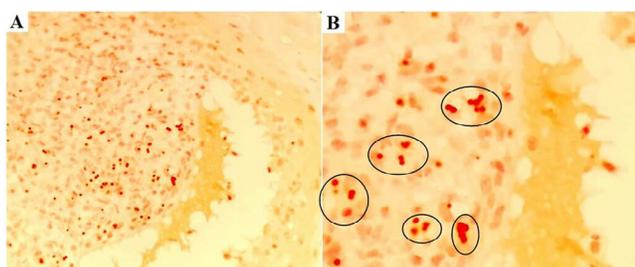
A paciente recebeu tratamento com anfotericina B lipossomal endovenosa, na dose de 3 mg/kg/dia. No sétimo dia do tratamento, o mesmo precisou ser suspenso devido a hipocalcemia. Considerando, todavia, que já houve regressão completa da lesão com a dose total de 21 mg/kg de anfotericina, decidiu-se por interromper de vez o medicamento e manter acompanhamento ambulatorial. Oito meses depois, porém, a paciente retornou com recidiva da lesão infiltrativa e hiperemiada no dorso nasal, de aspecto semelhante ao anterior,



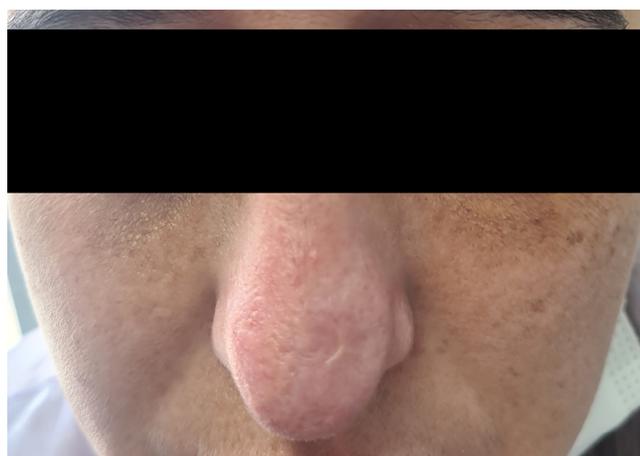
**Figura 1.** Lesão infiltrativa e hiperemiada em região de dorso e ponta do nariz, com aspecto “framboesiforme”.



**Figura 2.** Imagens histopatológicas de material de biópsia de pele de dorso nasal mostrando em (A) Infiltrado mononuclear rico em histiócitos xantomatosos em derme subepitelial, corado em HE, aumento de 200X; em (B) Presença de formas amastigotas intracelulares (setas), em HE, aumento de 400X; e em (C) Presença de formas amastigotas intracelulares (setas), em HE, aumento de 1000X (imersão). Legenda: HE = Hematoxilina e Eosina.



**Figura 3.** Imagens de microscopia de imuno histoquímica de biópsia de pele de dorso nasal positiva para pesquisa de antígenos de *Leishmania* spp. (círculos), em (A) aumento de 200X e (B) aumento de 400X.



**Figura 4.** Resolução da lesão inicial, restando apenas pequena cicatriz em ponta de nariz.

embora sem ulcerações. Optou-se, então, pelo tratamento com antimonial pentavalente endovenoso, na dose de 15 mg/kg/dia por 20 dias, período após o qual a lesão novamente regrediu por completo, restando apenas uma cicatriz atrófica (Figura 4). Decorrido já mais um ano de acompanhamento, até o momento não há sinais de recidiva da leishmaniose e a paciente está prestes a receber alta ambulatorial.

## DISCUSSÃO

Este relato de caso nos desafia para o diagnóstico da LT em uma de suas formas atípicas e incomuns, ou seja, quando proveniente de áreas não endêmicas ou diante de manifestações clínicas não habituais que compartilham outras etiologias no seu diagnóstico diferencial. Micoses subcutâneas e profundas, linfoma e pseudolinfoma, carcinoma basocelular e espinocelular, por exemplo, são doenças que podem mimetizar a leishmaniose cutânea na sua forma vulcânica, lupóide, eczematosa, erisipelóide, verrucosa, seca, zosteriforme, paroníquia, esporotricóide, cancriforme e anular. Isto ocorre independentemente da região do corpo afetado: face, bochechas, orelhas, nariz, pálpebras, membros, tronco, nádegas, regiões palmoplantares e genitais, além de por vezes acometer concomitantemente mais de uma topografia corporal<sup>4</sup>.

Embora as razões para explicar o polimorfismo da leishmaniose não sejam muito claras, a virulência da cepa do parasita, as diferenças nos mecanismos de defesa do hospedeiro e o grau de imunossupressão do paciente são fatores importantes que influenciam o surgimento de apresentações diversas<sup>5</sup>. A resposta imunológica à leishmaniose é complexa e amplamente mediada por células T, além de geralmente requerer a produção de interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) pelas células Th1 para ativar os macrófagos infectados<sup>6</sup>. Doenças como diabetes, neoplasias e a infecção pelo HIV são fatores de risco para o desenvolvimento de uma forma mais grave da LT. A capacidade dos macrófagos combaterem eficazmente o parasita intracelular determina a extensão da doença.

A forma framboesiforme da LT no dorso nasal da paciente desse Relato de Caso não estava associada a nenhuma comorbidade ou imunossupressão conhecida, no entanto ela era uma gestante no final do segundo trimestre da gravidez. Sabe-se que as gestantes todas podem ser consideradas um grupo populacional especial devido à condição “imunológica” peculiar relacionada à gravidez: ao formatar uma rede de reconhecimento, comunicação e reparação, o sistema imunológico materno prioriza a manutenção do bem-estar do feto. A existência do feto, por sua vez, modifica a forma como a mãe responde ao ambiente, afetando direta e indiretamente a sua resposta imune durante a gravidez<sup>7</sup>. Fato é que a gravidez não implica maior suscetibilidade a doenças infecciosas, mas modula o sistema imunológico de tal forma a provocar respostas diferenciadas às agressões dos mais diversos tipos, dependendo inclusive da respectiva fase da gestação<sup>8,9</sup>. As repercussões da LT na

saúde fetal humana ainda não estão bem estabelecidas, enquanto os efeitos adversos da transmissão vertical estão mais bem documentados em modelos animais<sup>10</sup>.

Para a confirmação etiológica de um quadro de LT é fundamental que se faça, sobretudo, a devida hipótese diagnóstica para direcionar a solicitação de exames complementares pertinentes. A pesquisa direta em busca da visualização de formas amastigotas em raspados lesionais, fragmentos de tecido ou esfregaços de impressão (“imprints”) corados pelo método de Giemsa é o método padrão ouro (com ajuda da microscopia óptica) para o diagnóstico de LT até os dias de hoje. A análise histopatológica típica de tecidos biopsiados, por sua vez, demonstra dermatite granulomatosa difusa ulcerada com infiltrado linfoplasmocitário<sup>11</sup>. Quando disponível, a biologia molecular desempenha um importante papel no diagnóstico, já que apresenta uma maior sensibilidade e especificidade em relação aos demais testes mesmo quando há baixa carga parasitária, além de permitir a identificação das espécies responsáveis pela infecção, guiando uma terapêutica mais adequada com menos riscos de falha e recidivas<sup>12,13</sup>.

Quanto ao tratamento, a droga de escolha é o antimonial pentavalente, sendo a formulação com antimoniato de meglumina a única disponível no Brasil. Esse medicamento, no entanto, apresenta contraindicações importantes, dentre elas a gravidez, uma vez que atravessa a barreira transplacentária. Além disso, é uma droga que deve ser evitada em pacientes com mais de 50 anos, cardiopatas e nefropatas. A segunda opção terapêutica (utilizada especialmente quando há alguma contraindicação para o uso do antimonial) é a anfotericina B, de preferência na formulação lipossomal, pela sua menor toxicidade<sup>2,13</sup>. Esta foi a escolha no caso do primeiro tratamento prescrito à nossa paciente quando na vigência da gravidez. Com a recidiva da doença depois que a gestação já havia se encerrado, contudo, o retratamento pôde recorrer ao antimoniato de meglumina. De qualquer forma, a posologia utilizada para cada droga nos dois períodos foi adequada: conforme o Manual do Ministério da Saúde, a anfotericina B lipossomal deve ser utilizada na dose de 2 a 5 mg/kg/dia, sem limite de dose máxima diária, até a dose total de 25 a 40 mg/kg, a depender da resposta clínica. Já o antimoniato de meglumina deve ser prescrito na dose de 10-20 mg/kg/dia, por 20 dias – devemos atentar, todavia, ao seu limiar de toxicidade para evitar alterações cardíacas, hepáticas, pancreáticas ou renais que podem implicar a modificação ou interrupção do tratamento<sup>1</sup>.

## CONCLUSÃO

Este relato nos mostra a importância de considerarmos a leishmaniose cutânea como um possível diagnóstico diferencial em áreas endêmicas mesmo quando as lesões não são típicas. O caso também nos ilustra que a gravidez pode desempenhar um importante papel na modulação da imunogenicidade, fazendo com que o organismo tenha diferentes respostas a certas infecções. Em termos diagnósticos, a biópsia da lesão para análises específicas continua sendo o melhor método de identificação das leishmanias. Quanto ao tratamento, as drogas disponíveis ainda apresentam limitações e efeitos colaterais que precisam ser considerados no momento da escolha.

*“Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License (CC-BY), os quais permitem acesso imediato e gratuito ao trabalho e autoriza qualquer usuário a ler, baixar eletronicamente, copiar, distribuir, imprimir, procurar, estabelecer um link para indexação, ou utilizá-lo para qualquer outro propósito legal, sem solicitar permissão prévia à Editora ou ao autor, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas.”*

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar Americana. 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2017 [acesso em 2024 Fev 26]. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_vigilancia\\_leishmaniose\\_tegumentar.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf)
2. Goto H, Lindoso JA. Current diagnosis and treatment of cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(4):419-33. DOI: 10.1586/eri.10.19
3. Marchi MNA de, Caldart ET, Martins FDC, Freire RL. Spatial analysis of leishmaniasis in Brazil: a systematized review. *Rev Inst Med trop S Paulo.* 2019;61:e68. DOI: 10.1590/S1678-9946201961068
4. Meireles CB, Maia LC, Soares GC, Teodoro IPP, Gadelha MDSV, da Silva CGL, et al. Atypical presentations of cutaneous leishmaniasis: a systematic review. *Acta Trop.* 2017;172:240-54. DOI: 10.1016/j.actatropica.2017.05.022
5. van Griensven J, Carrillo E, López-Vélez R, Lynen L, Moreno J. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(4):286-99. DOI: 10.1111/1469-0691.12556

6. Von Stebut E. Immunology of cutaneous leishmaniasis: the role of mast cells, phagocytes and dendritic cells for protective immunity. *Eur J Dermatol.* 2007;17(2):115-22. DOI: 10.1684/ejd.2007.0122
7. Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol.* 2004;5(3):266-71. DOI: 10.1038/ni1037
8. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):425-33. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x
9. Pokutnaya D, Shirzadi MR, Salari E, Molaei G. Cutaneous Leishmaniasis during Pregnancy, Preterm Birth, and Neonatal Death: A Case Report. *Iran J Parasitol.* 2020;15(4):608-14. DOI: 10.18502/ijpa.v15i4.4875
10. Morgan DJ, Guimaraes LH, Machado PR, D'Oliveira A Jr, Almeida RP, Lago EL, et al. Cutaneous leishmaniasis during pregnancy: exuberant lesions and potential fetal complications. *Clin Infect Dis.* 2007;45(4):478-82. DOI: 10.1086/520017
11. de Vries HJC, Schallig HD. Cutaneous Leishmaniasis: A 2022 Updated Narrative Review into Diagnosis and Management Developments. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(6):823-40. DOI: 10.1007/s40257-022-00726-8
12. Graça GC, Volpini AC, Romero GA, Oliveira Neto MP, Hueb M, Porrozzi R, et al. Development and validation of PCR-based assays for diagnosis of American cutaneous leishmaniasis and identification of the parasite species. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012;107(5):664-74. DOI: 10.1590/s0074-02762012000500014
13. Almeida OL, Santos JB. Advances in the treatment of cutaneous leishmaniasis in the new world in the last ten years: a systematic literature review. *An Bras Dermatol.* 2011;86(3):497-506. DOI: 10.1590/s0365-05962011000300012