

Leticia Fogagnolo¹

Antônio Carlos Ceribelli Martelli²

Raul Negrão Fleury³

Dejair Caitano do Nascimento⁴

Suzana Madeira Diório⁵

RECIDIVA DE HANSENÍASE APÓS 24 DOSES DE POLIQUIMIOTERAPIA MULTIBACILAR

Relapse in leprosy after 24 months of who multidrug therapy

ABSTRACT

The WHO multidrug therapy has changed the leprosy scenario since its implementation, with a low relapse rate. However, it is still a challenge the duration of treatment for effective cure in patients with high bacillary load. We report in this article a relapse in a patient 9 years after he had finished the therapy. It is also discussed the diagnostic criteria for leprosy relapse and the possibility that some patients require a longer treatment than the usually preconized.

Leticia F, Martelli ACC, Fleury RN, Nascimento DC, Diório SM. Recidiva de hanseníase após 24 doses de poliquimioterapia multibacilar. *Hansen Int* 2009; 34(1): 49-53.

INTRODUÇÃO

A eficácia da poliquimioterapia preconizada pela Organização Mundial de Saúde para tratamento da hanseníase, é inegável. Entretanto persiste dúvida quanto ao tempo efetivamente necessário para cura de pacientes com alta carga bacilar⁹. Relatamos paciente do sexo masculino com recidiva há 9 anos, pós término de 24 doses de PQT multibacilar (PQT-MB) para tratamento de hanseníase na faixa virchowiana, até 1999. Em 2006, apresentou infiltração cutânea, cuja biópsia mostrou bacilos íntegros. Nova biópsia foi realizada para inoculação em pata de camundongo pela técnica de Shepard.

Na pata do camundongo foram identificados bacilos viáveis, sensíveis a dapsona e rifampicina. Na ocasião deste resultado, o paciente apresentava ao exame físico placas castanho-reticulares no tronco e hipocrômico-infiltradas e nódulos nos membros, sendo confirmada hanseníase virchowiana ativa, com baciloscopia 6+ e bacilos íntegros, em novo exame histopatológico.

A recidiva da hanseníase baseia-se em critérios clínicos, baciloscópicos, histopatológicos e por inoculação na pata do camundongo e o Ministério da Saúde a define como sinais de atividade clínica após alta por cura. São causas: tratamento incorreto, persistência bacilar ou resistência medicamentosa⁹. Persistência é provável no caso descrito. Destacamos a importância de exames subsidiários no diagnóstico da recidiva e os fatores de risco para sua ocorrência. Discutimos a possibilidade

Recebido em 04/04/2009.

Última correção: 07/07/2009.

Aceito em: 23/07/2009.

1 Médica residente de dermatologia. Instituto Lauro de Souza Lima- Bauru-SP-Brasil. E-mail: leticiafog@uol.com.br

2 Dermatologista. Instituto Lauro de Souza Lima- Bauru-SP-Brasil email: martelli1@terra.com.br

3 Médico Patologista. Doutor em Patologia. Professor Assistente Doutor Aposentado do Departamento de Patologia da Faculdade de Odontologia de Bauru, Universidade de São Paulo. Médico Patologista Aposentado e Pesquisador Emérito do Instituto "Lauro de Souza Lima", Bauru, SP e-mail: rfleury@ils.br

4 Doutor em Farmacologia e pesquisador científico do Instituto Lauro de Souza Lima-Bauru-SP-Brasil email: dnascimento@ils.br

5 Pesquisadora Científica e Mestre em Doenças Tropicais. e-mail: micro@ils.br

Correspondência: Leticia Fogagnolo. Rodovia Comandante João Ribeiro de Barros, km 225/226 CEP: 17034-971. Bauru-SP-Brasil. Email: leticiafog@hotmail.com

de que alguns pacientes exijam tratamento de maior duração que o usualmente preconizado.

Descritores: Hanseníase; Recidiva; Terapia/ combinada.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 60 anos de idade, pardo, lavrador, procedente de São José do Rio Pardo-SP, realizou tratamento para hanseníase na faixa virchowiana com 24 doses de PQT Multibacilar até 1999. Iniciou acompanhamento no serviço no fim de 2006, quando apresentava desabamento da pirâmide nasal, mada-rose, infiltração cutânea difusa discreta e ausência de espessamento neural. Biópsia das lesões interrogou recidiva da doença, pela presença de bacilos pouco corados no endotélio vascular (figuras 1A e 1C). A inoculação na pata do camundongo pela técnica de Shepard mostrou bacilos viáveis, sensíveis a dapsona e rifampicina. O paciente havia evoluído, na ocasião do resultado daquele exame, com placas acastanhadas de aspecto reticular no tronco e membros e eritemato-hipocrômicas e infiltradas nos membros (figuras 2 e 3), cuja biópsia identificou hanseníase ativa, com baciloscopia 6+ e bacilos íntegros (fig. 1B e 1D). A baciloscopia realizada nas lesões foi positiva para 2 a 5+ e na lesão do braço esquerdo havia muitas globias. Hanseníase entre seus comunicantes foi afastada e desta forma confirmou-se o diagnóstico de recidiva, 9 anos após o término do tratamento da doença.

A PQT-MB foi reintroduzida, e após 40 dias houve queda súbita da hemoglobina sérica para 6.6 (g/dl), associada à elevação discreta de reticulócitos e LDH; não houve elevação de bilirrubinas. Endoscopia digestiva alta e colonoscopia não identificaram fontes de sangramento. A dapsona foi suspensa do esquema poliquimioterápico e o paciente foi submetido à transfusão de hemácias, evoluindo com melhora. Após 2 meses, a dapsona foi reintroduzida na dose de 50mg/dia e posteriormente ajustada para 100mg/dia, sem surgimento de qualquer intercorrência. Dois meses após início do tratamento com a PQT-MB, o paciente já apresentava regressão parcial das lesões cutâneas e segue em tratamento com PQT/OMS Multibacilar.

DISCUSSÃO

A introdução da Poliquimioterapia (PQT) foi o mais importante avanço no manejo e controle da hanseníase¹. A preocupação da Organização Mundial de Saúde com a resistência do *Mycobacterium leprae* às drogas monoterápicas, persistência bacilar e recidiva fez com que fosse recomendado o uso desta terapia combinada a partir da década de 80, cuja eficácia e segurança foram comprovadas.^{1,2} Entretanto, a definição de cura para a hanseníase é vaga e persiste o questionamento

sobre o tempo realmente efetivo para cura dos pacientes com alta carga bacilar.

Até o ano 2000 era realizado o esquema de duração fixa de tratamento, com 24 doses de PQT/MS para os multibacilares. A partir do ano 2000 foi admitido, no Brasil, alta destes pacientes por cura após a 12ª dose do esquema PQT/OMS, podendo ser completada em até 18 meses independentemente do número de faltas consecutivas à Unidade Básica de Saúde.³ O paciente multibacilar, sem melhora clínica ao final deste tratamento, pode realizar um segundo ciclo de 12 doses baseado em sinais de atividade da doença, mediante exame clínico e avaliação baciloscópica e histopatológica.⁴ Supõe-se que a recidiva com 12 doses pode ser mais freqüente que com 24 doses, pois, ainda que a taxa de recidiva seja baixa, são descritos casos mesmo após 24 doses.^{3,5,6}

Os critérios para o diagnóstico da recidiva variam na literatura e sua definição é clínica, baciloscópica, histopatológica e por inoculação⁹.

Para o Ministério da Saúde considera-se recidiva os casos que apresentam sinais de atividade clínica da doença, com alterações cutâneas e/ou neurais, após a alta por cura. São critérios clínicos o aparecimento de novas lesões ou aumento das pré-existentes, eritema e infiltração ou ulceração não traumática nas lesões, desde que seja excluída reação hansênica. Também são sinais de atividade o espessamento ou hiperalgesia de nervos e troncos nervosos previamente normais; parestesia de músculos anteriormente não afetados e novas áreas anestésicas ou exacerbação da alteração da sensibilidade em lesões prévias.⁴

No caso em questão, 7 anos após o primeiro tratamento, o paciente apresentava infiltração cutânea discreta, cuja biópsia mostrou bacilos pouco corados no endotélio vascular, sugerindo recidiva. As células fagocíticas dos multibacilares não apresentam competência para processamento dos bacilos por elas englobados e nas fases mais ativas da infecção podem ser encontrados bacilos no endotélio vascular, músculos eretores, bainha epitelial do pêlo, parede muscular dos vasos e ramos nervosos, de modo que a presença de bacilos no endotélio reforça a hipótese de recidiva⁷. Embora primeira biópsia mostrasse bacilos pouco corados, o que indica inviabilidade bacilar, sua presença no endotélio sugere doença ativa e este fato foi corroborado posteriormente com a evolução de sinais clínicos e histopatologia com bacilos viáveis no endotélio compatíveis com recidiva. Adicionalmente a inoculação na pata do camundongo mostrou ausência de crescimento bacilar no grupo tratado com rifampicina, e isto é mais um achado favorável à hipótese de recidiva.

A recidiva em hanseníase pode ocorrer por tratamento incorreto, persistência bacilar ou resistência medicamentosa.^{6,8} Esta é mais comum em pacientes submetidos a tratamento monoterápico com sulfona e raramente quando empregada em associação à Clo-

fazimina ou Rifampicina. O tratamento com a poliquimioterapia baseia-se na capacidade do componente dapsona-clofazimina em eliminar os possíveis mutantes resistentes à rifampicina. Embora isso seja verdadeiro em pacientes com baixo índice bacilar, o mesmo pode não ocorrer em pacientes que podem ter até 10^{12} bacilos, como os virchowianos.³ O alto índice bacilar, pré-tratamento, correlaciona-se com maior taxa de recidiva e este é provavelmente o mecanismo implicado no caso apresentado.^{5,7-10}

No tocante à anemia deste paciente, não foi possível confirmar que era uma anemia hemolítica secundária à dapsona, e por isso esta droga foi re-introduzida em doses gradativas, sem alterações subsequentes.^{4,11}

No caso apresentado, salientam-se as particularidades do diagnóstico e manejo da recidiva na hanseníase e a possibilidade de que alguns pacientes multibacilares exijam tratamento de duração maior que o usualmente preconizado, sendo insuficiente o esquema poliquimioterápico com número fixo de doses para estes pacientes.

Sendo assim, um indivíduo com alterações clínicas, baciloscópicas, histopatológicas e com presença de bacilos sensíveis à medicação específica na pata do camundongo e ausência de casos de hanseníase em nível de comunicantes domésticos, confirma hipótese de recidiva sem resistência medicamentosa.

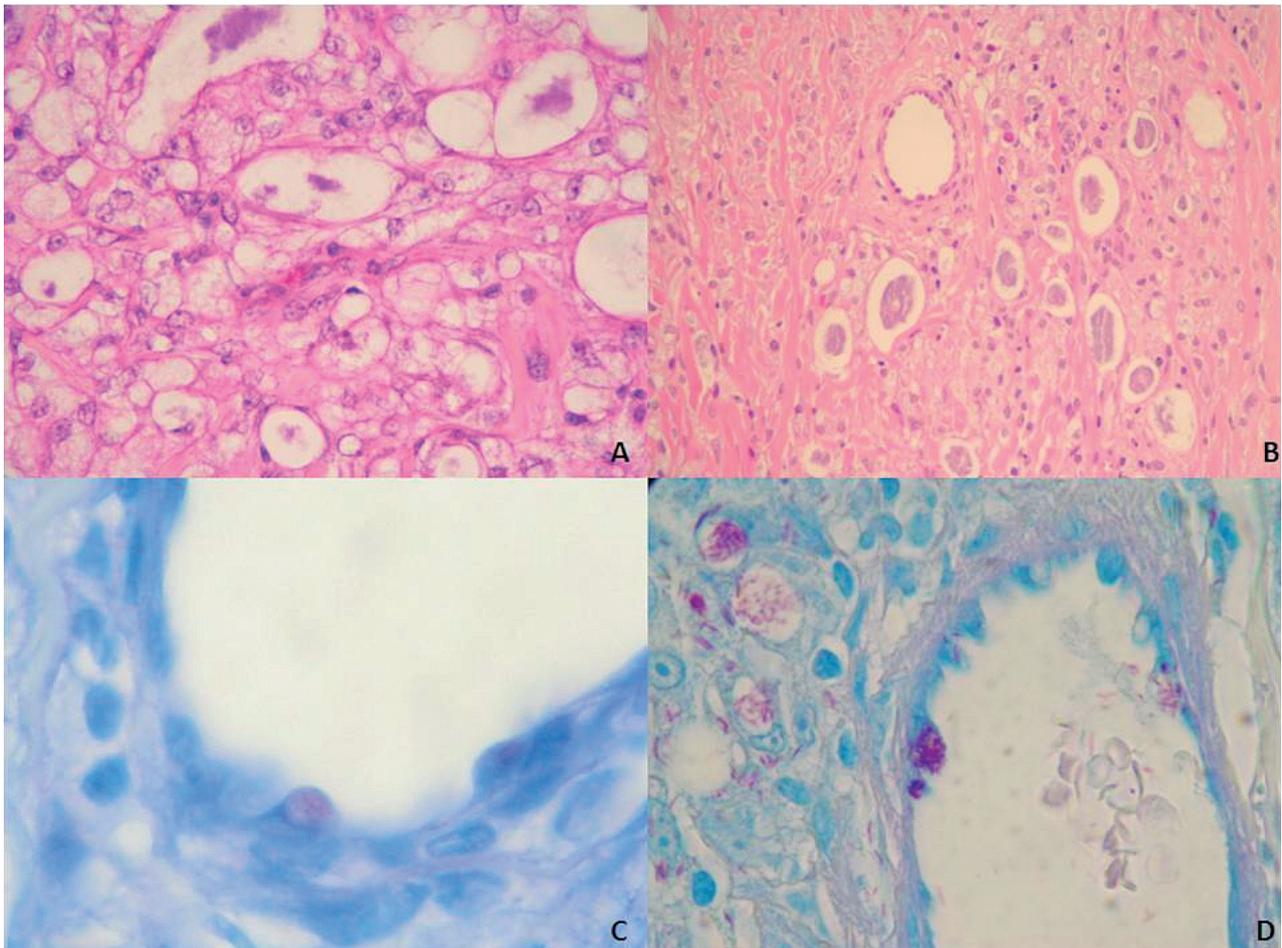


Figura 1. A - Macrófagos englobando material basofílico em seu interior em biópsia de pele de 2006 (HE. Aumento original 200x)
B- Pele com infiltrado inflamatório crônico e grandes vacúolos contendo material basofílico no interior- biópsia de 2008 (HE. Aumento original 200x)
C- Bacilos pouco corados no endotélio vascular em biópsia de 2006. (HE. Aumento original 400x)
D- Bacilos bem corados (íntegros) no endotélio (biópsia de 2008). (HE. Aumento original 400x)



Figura 2. Placas castanho-reticulares e lesões eritemato-hipocrômicas infiltradas nas pernas



Figura 3. Placas castanho-reticulares no braço esquerdo

REFERÊNCIAS

- 1 Jain S, Sehgal VN. Multidrug therapeutic challenges in leprosy. *Int J Dermatol*. 1997;36:493-6
- 2 Water MF. Chemotherapy of Leprosy- current status and future prospects. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993;87:500-503
- 3 Avelleira J.C.R. et.al. Persistência de bacilos viáveis em pacientes de hanseníase multibacilar altamente bacilíferos após doze doses do esquema poliquimioterápico (PQT/OMS) *Hansen Int* 2003;28(1):44-8
- 4 Ministério da Saúde. Guia para o controle da hanseníase. Brasília: Departamento de Atenção Básica, Secretaria de Políticas de Saúde, Ministério da Saúde. 2002
- 5 Editorial. Does there exist a subgroup of MB patients at greater risk of relapse after MDT? *Lepr Rev* 2001;72:3-7
- 6 Poojabyalaiah M, Marne R, Varikkodan R, Bala N, Dandakeri S. Relapses in multibacillary leprosy patients after multidrug therapy. *Lepr Rev* 2008;79:320-4
- 7 Trindade MAB, Fleury RN, Alchorne MMA. Evolução histológica de reativações da hanseníase durante ou após o tratamento. Tese. São Paulo, 1996
- 8 Kaimal S, Thappa DM. Relapse in leprosy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009; 75(2):126-35
- 9 Gallo MEN, Oliveira MLW. Relapses and reinfection in leprosy. *Medicina, Ribeirão Preto* 1997;30:351-7
- 10 Shetty VP, Wakade AV, Ghate SD, Pai VV, Ganapati RR, Antia NH. Clinical, histopathological and bacteriological study of 52 referral MB cases relapsing after MDT. *Lepr Rev* 2005;76:241-52
- 11 Hall RP. Dapsone. In: Wolverton SE, ed. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*. Philadelphia (PA): W.B Saunders Company; 2001. p230-50.

