

Letícia Arsie Contin¹
 Wladimir F. B. Delanina²
 Jaison Antônio Barreto²
 Maria Esther S. Nogueira³
 Suzi O. T. Berbert de Souza⁴

ERITEMA POLIMORFO HANSÊNICO ULCERADO “AB INITIO”: UMA APRESEN- TAÇÃO ATÍPICA DE HANSENÍASE NA FAIXA VIRCHOWIANA

*“Ab initio” ulcerated erythema multiforme-like type 2 reaction:
 an atypical presentation of leprosy in the lepromatous range*

RESUMO

Paciente masculino, caucasiano, 49 anos, procedente do interior do estado de São Paulo, referiu estar em tratamento de hanseníase multibacilar há 2 meses, e que sua doença foi descoberta por meio de baciloscopia e biópsia de pele. Relatou que há 2 anos notou alteração de sensibilidade na parte distal lateral do pé esquerdo, associada a máculas eritematosas e hipocrômicas hipostésicas no mesmo membro. Evoluiu com linfonodomegalia axilar e inguinal, placas eritematosas anulares bem delimitadas, disseminadas e dolorosas, algumas com ulceração central, além de nódulos dolorosos em membros, febre alta e mal estar geral. Internado em hospital geral, recebeu antibioticoterapia empírica, sem melhora do quadro, sendo então encaminhado para um infectologista que fez o diagnóstico de hanseníase na faixa virchowiana em reação. Iniciou tratamento com PQT-MB e prednisona, com melhora parcial das lesões, porém com desencadeamento de diabetes mellitus pelo corticoesteróide, e foi encaminhado para o Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL). Na admissão, ao exame físico, além das placas, nódulos e discreta linfonodomegalia inguinal e axilar, o paciente não apresentava os sinais clássicos de hanseníase virchowiana, como infiltração difusa, madarose, desabamento nasal, perda de sensibilidade protetora em membros ou espessamento de nervos consistentes. O exame histopatológico do bordo de uma placa mostrou quadro de hanseníase na faixa vir-

Contin LA, Delanina WFB, Barreto JA, Nogueira MES, Souza SOTB. Eritema polimorfo hansênico ulcerado “ab initio”: uma apresentação atípica de hanseníase na faixa virchowiana. *Hansen. Int.* 2008; 33(1): 35-40.

chowiana e reação Tipo 2 no derma superficial (eritema polimorfo hansênico), baciloscopia de 5+ (bacilos granulados). A baciloscopia de pontos índices foi positiva em 6 pontos, 3 a 4+, bacilos granulados. A dosagem de IgM anti-PGL-1 (glicolípido fenólico 1) por ELISA foi de 0,241 e o teste ML-Flow (teste de fluxo lateral para o *M. leprae*) foi de 4+. O hemograma mostrou anemia importante (Ht=25%) e leucocitose com desvio a esquerda e grânulos tóxicos, VHS 101mm. O exame bacteriológico colhido de uma lesão ulcerada revelou *S. aureus* coagulase negativo. Foi reduzida a prednisona e acrescentada talidomida 300mg/dia com rápida involução das lesões. Discute-se a demora no diagnóstico, tanto diante das manifestações iniciais como diante do quadro reacional, a conduta terapêutica após o diagnóstico, e a patogênese da reação tipo 2 enquanto manifestação inicial, ou seja, antes do tratamento específico. Palavras-chave: Hanseníase virchowiana, Eritema nodoso hansênico, Poliquimioterapia.

Recebido em 22/08/2007.

Última correção em 24/01/2008.

Aceito em: 02/02/2008.

1 Médica residente “Instituto Lauro de Souza Lima”, Bauru, SP.

2 Dermatologista e hansenologista “Instituto Lauro de Souza Lima”, Bauru, SP.

3 Pesquisadora Científica “Instituto Lauro de Souza Lima”, Bauru, SP.

4 Infectologista, Secretaria Municipal de Saúde, Rio Claro, SP.

ABSTRACT

A 49 years old white man comes from a city of the inner part of the state of São Paulo with the diagnosis of multibacillary leprosy under treatment for 2 months. He reported that 2 years before he noted loss of sensitivity on his left foot which was associated with several red and hypopigmented macules with disturbance of skin sensitivity. The disease evolved with axillary and inguinal lymphadenopathy, as well as tender sharp borders' plaques and ill-defined nodules, some of them ulcerated, and high degree fever also occurred. He was then admitted into a general hospital, and empirical antibiotics were started, without improvement of symptoms. An evaluation by an infectologist was requested, and the diagnosis of reactional multibacillary leprosy was made after skin smears and skin biopsy were performed. Multibacillary multidrug therapy (MDT-MB) was started, as well as prednisone, with clinical improvement, but diabetes mellitus induced by prednisone occurred, and the patient was referred to the "Instituto Lauro de Souza Lima" (ILSL). At admission, on the physical examination, other than the plaques, nodules and mild inguinal and axillary lymphadenopathy, the patient did not present classical findings of lepromatous leprosy, i.e., madarosis, diffuse infiltration of skin, saddle nose, well-defined enlargement of peripheral nerve trunks or even important disturbance of sensitivity on his limbs. Histopathologic examination of a skin biopsy collected from the border of a plaque showed leprosy on the lepromatous range with Type 2 reaction, and the infiltrate was distributed mainly in the superficial dermis (erythema multiforme-like ENL), bacilloscopy 5+ (fragmented bacilli). Bacilloscopy of skin smears collected from index points was positive in all the 6 points, showing 3-4+, with fragmented bacilli. ELISA for IgM anti-PGL-1 (phenolic glycolipid-1) was 0,241 and ML-Flow test (lateral flux test for *M. leprae*) was 4+. Hemogram showed severe anemia (Ht=26%), leucocytosis with left deviation with toxic granules inside the neutrophils, and the ESR=101mm. Bacteriological examination of a swab collected from an ulcerated lesion showed *S. aureus* coagulase negative. Prednisone was reduced and thalidomide 300mg/day was added, with fast involution of the lesions. It is discussed the delay in the diagnosis despite the initial clinical findings, as well as the typical type 2 reactional features, the therapeutic procedures, and the pathogenesis of the type 2 reaction occurred before the beginning of Multidrug therapy (MDT). Key-words: Lepromatous leprosy, Erythema nodosum leprosum, Multidrug therapy

RELATO DE CASO

Homem, 49 anos, caucasiano, natural do estado da Bahia e procedente do interior do estado de São Paulo, é encaminhado devido à reação hansênica em placas e queda do estado geral. Refere estar em tratamento

de hanseníase multibacilar há 2 meses, e que há 2 anos notou alteração de sensibilidade na parte distal lateral do pé esquerdo, seguida do aparecimento de máculas eritematosas e hipocrômicas, hipoestésicas, localizadas no mesmo membro. Mais recentemente surgiram placas eritematosas, algumas anulares, bem delimitadas, disseminadas, dolorosas, e nódulos dolorosos nos membros. Algumas destas lesões apresentaram ulceração central (Figuras 1, 2 e 3), e a erupção acompanhou-se de linfonomegalia axilar e inguinal, febre alta e mal estar geral. Desde os primeiros sintomas, foi atendido em vários serviços ambulatoriais, inclusive dermatológicos, não se chegando ao diagnóstico e, após o episódio mais agudo, foi internado em hospital geral e submetido à antibioticoterapia de forma empírica, sem melhora do quadro clínico. Durante esta internação, foram solicitadas sorologias para hepatites B, C, HIV, brucelose, mononucleose, paracoccidiodomicose, herpes simples 1 e 2 IgM, além de VDRL, FTA-Abs, baciloscopia de escarro (2 amostras), cultura para micobactérias, parasitológico direto de raspado de lesão para leishmaniose, sendo que todos estes exames resultaram negativos. A sorologia para leishmaniose foi reagente 1/8, e um PCR para leishmaniose tegumentar humana foi positivo, porém com cultura para leishmanias negativa. Uma cultura de biópsia de pele de lesão foi negativa para micobactérias e positiva para *Staphylococcus coagulase* negativo. A função hepática estava normal, e o hemograma demonstrou discreta anemia com microcitose (Hb = 10,8g%, HT: 33,8%, VCM: 73), além de leucocitose com desvio à esquerda e presença de grânulos tóxicos (15.800/ml; bastões = 7%). Finalmente, a hipótese de hanseníase foi sugerida por um infectologista, e o resultado de uma baciloscopia de pontos índices foi positivo em todos os pontos (3 a 4+). Uma biópsia de pele confirmou o diagnóstico de hanseníase na faixa virchowiana em reação, e foi iniciado o tratamento com PQT-MB e prednisona 40mg/dia, com melhora parcial das lesões. Após dez dias, o paciente passou a apresentar poliúria, polidipsia, polifagia, astenia e perda ponderal. Em um serviço de pronto-socorro, foi constatada glicemia de 600mg%, sendo feita a hipótese de desencadeamento de diabetes mellitus pelo corticoesteróide, e o paciente foi então encaminhado para o ILSL. Na admissão, ao exame físico, a maioria das lesões ulceradas mostrava cicatrização exuberante; apresentava placas anulares eritema polimorfo *simile* nódulos eritematosos e discreta linfonomegalia inguinal e axilar bilateral. O paciente também não apresentava sinais característicos de hanseníase virchowiana, como infiltração difusa, madarose, desabamento nasal, perda de sensibilidade protetora em membros (figuras 4, 5 e 6), ou espessamento de nervos consistentes; por este motivo, foi cogitada a possibilidade de reação hansênica tipo 1 e 2 (reação mista), ou apenas uma reação tipo eritema polimorfo hansênico. O exame histopatológico do bordo de uma placa mostrou quadro



Figuras 1, 2 e 3. Nódulos e placas anulares eritematosas, algumas com ulceração, de limites bem definidos, em membros e tronco, próprias de reação hansênica tipo 2 (eritema polimorfo-símile).

Figures 1, 2 and 3. Erythematous well defined annular plaques and nodules, some ulcerated, in upper limbs and trunk, features of leprosy with type 2 reaction (erythema multiforme-like).



Figuras 4, 5 e 6. Aspectos clínicos na admissão no ILSL: placas anulares com bordos internos descamativos em frente; placas em membros com comprometimento de região palmar; lesões em alvo altamente sugestivas de eritema polimorfo; note a ausência de madarose, desabamento nasal ou incapacidade visual.

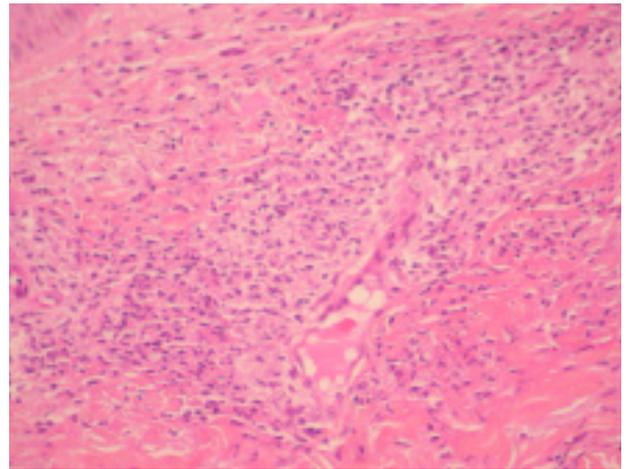
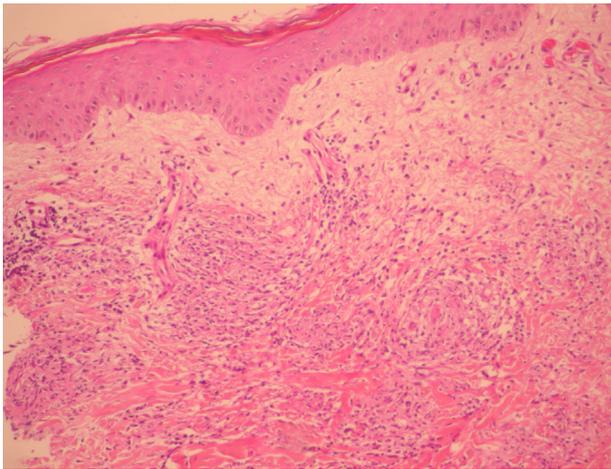
Figures 4, 5 and 6. Clinical aspects on admission in ILSL: annular plaques with descamative inner border; plaques in upper limbs with lesions in palms; target lesions highly suggestive of erythema multiforme; note the absence of madarosis, saddle nose or visible disability.

de Hanseníase na faixa virchoviana e reação tipo 2 assentada predominantemente na derme superficial (eritema polimorfo hansênico), com baciloscopia de 5+ (bacilos granuloso) (figuras 7, 8 e 9). A baciloscopia de pontos índices foi positiva em 6 pontos, 3 a 4 +, bacilos granuloso. A dosagem de IgM anti-PGL-1 (glicolípido fenólico 1) por ELISA foi de 0,241 e o teste ML-Flow (teste de fluxo lateral para o *M. leprae*) foi de 4+. O hemograma mostrou anemia importante (Ht=26%) e leucocitose com desvio à esquerda com granulações tóxicas (19.100/ml; bastões = 8%), VHS 101 mm. Exames laboratoriais para função hepática e renal estavam normais; a glicemia de jejum foi de 200mg%, com glicosúria 3+, e uma hemocultura resultou negativa. O exame bacteriológico colhido de uma lesão ulcerada revelou *S. aureus* coagulase negativo. Uma radiografia de tórax não mostrou alterações. O resultado do mapeamento sensitivo-motor demonstrou sensibilidade normal em mãos e pés, representadas por sensibilidade a partir do verde nas mãos e azul nos pés. Foi então reduzida a prednisona e acrescentada talidomida 300mg/dia, com rápida involução das lesões.

DISCUSSÃO

Este caso mostra alguns aspectos interessantes. Um indivíduo apresenta alterações muito características de Hanseníase (perturbação da sensibilidade e máculas eritematosas e hipocrômicas no membro inferior esquerdo), e não procura atendimento, embora tivesse acesso ao ambulatório da fábrica onde trabalhava. Aproximadamente dois anos após os primeiros sintomas, a doença exterioriza-se sob a forma de Eritema polimorfo hansênico com todo o cortejo sintomatológico característico. Em consultas ambulatoriais, inclusive dermatológicas, e na internação hospitalar, a etiologia hansênica deste episódio não é cogitada, até que um infectologista levanta a suspeita e, por meio da baciloscopia e biópsia cutânea, chega ao diagnóstico. Outro aspecto interessante é o desenvolvimento de reação tipo 2 prévia ao tratamento com características de Eritema polimorfo hansênico. Por último, o uso de corticoesteróides desencadeia diabetes mellitus, provavelmente latente.

Em relação às manifestações iniciais, possivelmente o indivíduo foi submetido a exames médicos para admiss-



Figuras 7 e 8. Biópsia de pele realizada no ILSL: Eritema nodoso hansênico (ENH): biópsia de pele com discreta hiperplasia epitelial e hiperqueratose, edema do derma superficial e infiltrado histiocitário não epitelióide, com vasodilatação, tumefação endotelial e diapedese de neutrófilos (HE, aumento original 50x e 200x, respectivamente).

Figures 7 and 8. Skin biopsy made in ILSL: Erythema nodosum leprosum (ENL): skin biopsy showing mild epithelial hyperplasia and hyperkeratosis, edema of superficial dermis and non epithelioid histiocytic infiltrate, with dilatation of capillaries, endothelial swelling and diapedesis of neutrophils (HE, original field 50x and 200x, respectively).

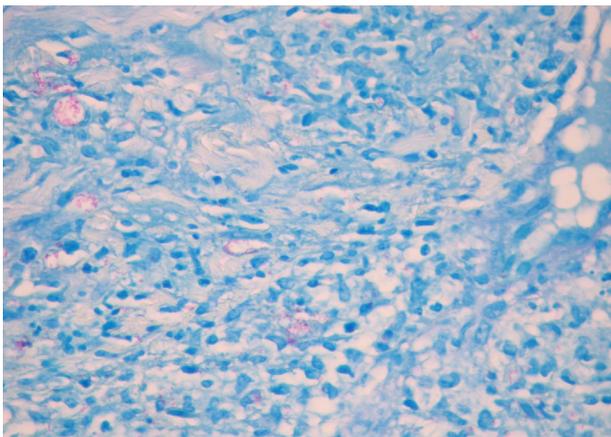


Figura 9. Biópsia de pele mostrando infiltrado macrófago multivacuolado e presença de rica bacilosopia (5+), com bacilos granulosos (Fite-Faraco, aumento original 1000x).

Figure 9. Skin biopsy showing multivacuolated macrophage infiltrate and presence of rich bacilloscopy (5+), with granular bacilli (Fite-Faraco, original field 1000x).

são no trabalho, mas, por algum motivo, não informou ao médico as alterações que referiu na anamnese dirigida realizada no ILSL, quando o diagnóstico de hanseníase já era conhecido. Não se pensou em hanseníase quando a doença exteriorizou-se sob a forma de Eritema polimorfo hansênico, com febre e comprometimento do estado geral. Nesta ocasião, o doente foi bem atendido e a etiologia do processo bem pesquisada, o que se deduz pela complexidade dos exames laboratoriais realizados, mas o diagnóstico não foi definido. Faltou a noção de que a hanseníase deve sempre ser cogitada em nosso meio, sobretudo diante de erupções dermatológicas genera-

lizadas acompanhadas de comprometimento sistêmico. Felizmente, após algum tempo, um infectologista fez o diagnóstico de hanseníase em reação e estabeleceu o tratamento apropriado, mas, infelizmente, após dez dias o paciente desenvolveu quadro clínico exuberante de diabetes mellitus, fato que sugere diabetes mellitus latente e agravado por uma dose relativamente baixa de prednisona (40 mg). Não sabemos qual foi o diagnóstico do tipo de reação hansênica no local de origem, embora a reação tipo 2 devesse ter sido suspeitada, principalmente pelo cortejo sintomatológico acompanhante. Se isto ocorreu, o corticoesteróide foi introduzido juntamente com a PQT-MB possivelmente pelo caráter destrutivo das lesões cutâneas.

A patogênese da reação tipo 2 provavelmente está ligada a condição de hipersensibilidade humoral, estimulada pela grande quantidade de antígenos micobacterianos provenientes da morte e fragmentação bacilar¹, a qual é provocada principalmente pela introdução do tratamento específico. Os anticorpos permeiam o interstício tecidual e formariam complexos imunes com os antígenos originados do *M. leprae*, havendo então fixação de complemento no local e conseqüente quimiotaxia de polimorfonucleares para fagocitose do complexo antígeno-anticorpo-complemento². Esta reação pode ocorrer, além da pele e nervos periféricos, em todas as localizações orgânicas comprometidas pelo infiltrado específico e/ou bacilos. Aceitando-se esta hipótese patogênica, fica difícil entender o desenvolvimento de reação tipo 2 prévia ao tratamento, como o que ocorreu neste caso, e em outros descritos na literatura, pois que não é incomum a reação tipo 2 manifestar-se sob a forma de Eritema polimorfo hansênico antes do início

da PQT-MB³. Podemos sugerir algumas hipóteses para justificar esta situação: sabe-se que há morte e fragmentação bacilar espontânea na evolução de formas altamente bacilíferas da hanseníase. Isto é comprovado pela baciloscopia e em biópsias cutâneas de casos não tratados, onde, ao lado de bacilos íntegros, há sempre um percentual importante de bacilos fragmentados. É possível que, em alguns indivíduos com padrão de reatividade humoral mais exacerbada, a quantidade de antígenos gerados pela fragmentação espontânea de bacilos seja suficiente para desencadear a formação de complexos imunes necessários ao desenvolvimento da reação tipo 2. Outra possibilidade é que a morte e fragmentação bacilar, necessárias ao desenvolvimento da reação tipo 2, seja gerada pelo uso de antibióticos por via sistêmica para tratamento de infecções intercorrentes em um indivíduo com hanseníase multibacilar não diagnosticada. Algumas drogas da família das quinolonas, macrolídeos, tetraciclina e sulfas, por exemplo, embora não possuam a mesma eficácia bactericida da rifampicina contra o *M. leprae*, podem destruir um percentual de bacilos e gerar antígenos suficientes para o desencadeamento da reação humoral⁴. Rea et al (1972) notaram que pacientes com ENH tinham imunidade mediada por células aparentemente normal em comparação com virchowianos polares⁵. Mais recentemente, alguns trabalhos sobre a patogênese da reação tipo 2 sugerem que há participação da imunidade celular no desencadeamento desta reação^{1,6}. Segundo Ridley, a maioria dos casos classificados como "virchowianos" não são polares, realmente, e sim resultam de natural piora evolutiva (de forma progressiva e insidiosa, ou sob a forma de reações de *downgrading*) de indivíduos dimorfos^{7,8}. A ausência dos estigmas clássicos de hanseníase virchowiana neste paciente, bem como a presença de múltiplas placas na fase inicial da doença e a atual carga bacilar falam a favor de uma hanseníase não polar, decorrente da degradação de uma hanseníase inicialmente dimorfa, possivelmente um dimorfo-virchowiano inicial⁷. Assim, a morte de bacilos induzida por uma imunidade celular parcial, em um ambiente onde há uma grande quantidade de antígenos, seria a causa do desenvolvimento da reação Tipo 2 Eritema polimorfo-símile como primeira manifestação da doença, e isto não é ocorrência incomum³. Esta imunidade celular também poderia justificar o afluxo de histiócitos jovens, pouco diferenciados, nas lesões de reação tipo 2, os quais são detectados antes e durante

o desenvolvimento dos fenômenos exsudativos. Este afluxo histiocitário pode representar uma tentativa de reação granulomatosa induzida pela imunidade celular, com capacidade de romper os macrófagos do infiltrado virchowiano e liberar antígenos no interstício, precipitando a reação tipo 2. A este respeito, nas biópsias colhidas na cidade de origem do paciente e em nosso Instituto, chama a atenção o predomínio de histiócitos jovens sobre as células de Virchow. Os fenômenos agudos exsudativos próprios da reação tipo 2 são representados por edema intersticial intenso, tumefação endotelial no território vênulo-capilar com alguns vasos ocupados por trombos de fibrina, e diapedese inicial de neutrófilos (Figuras 7, 8 e 9).

Outro dado interessante neste caso foi a intensa positividade do teste ML-Flow (4⁺) em comparação com a fraca intensidade de resposta ao ELISA para anticorpo anti-PGL-1 (0,241), muito próximo ao *cut off* (0,200). Uma possível explicação está na concentração diferente de açúcares utilizados no teste ELISA (ND-O-BSA) e ML-Flow (NTP-BSA), sendo que a placa recoberta com ND-O-BSA tem menos açúcar (parte antigênica) quando comparado ao NTP-BSA, conseqüentemente, a quantificação sorológica pelo ELISA pode apresentar resultados mais baixos⁹. Por último, cumpre diferenciar a reação de Eritema polimorfo hanseníco da reação reversa que ocorre em indivíduos dimorfos, já que ambas caracterizam-se pela formação de placas bem delimitadas que podem ou não sofrer ulceração. Pacientes na faixa virchowiana com reação Tipo 2, como neste caso, geralmente não apresentam neurite severa⁷, apesar do importante comprometimento sistêmico, e os sintomas regredem rapidamente com talidomida sem necessidade de introdução de corticóides. Isto pode auxiliar na diferenciação da reação tipo 1, onde há frequentemente o inverso. Além disso, as lesões de reação reversa geralmente não apresentam sintomatologia dolorosa local tão intensa quanto as lesões da reação tipo 2, têm uma tonalidade variando entre violácea a ferruginosa⁷ e são frequentemente descamativas, embora possam ocorrer manifestações sob a forma de placas ou nódulos, com ou sem ulceração das lesões, tanto em reações tipo 1 quanto de tipo 2¹⁰. Em casos onde a reação tipo 2 regride, mas a neurite permanece, há que se pensar em reação tipo 1 dentro do ramo nervoso (reação mista)⁷, justificando-se a introdução da prednisona.

REFERÊNCIAS

- 1 Kahawita IP, Lockwood DNJ. Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008; (102):329-37.
- 2 Opromolla DVA, ed. *Noções de Hansenologia*. Bauru: Centro de Estudos "Dr. Reynaldo Quagliato"; 2000.
- 3 Machado AM. Eritema multiforme na hanseníase: uma reação tipo 2. Estudo histomorfométrico da vasculopatia do quadro reacional. [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2000.
- 4 Jacobson RR. Treatment of leprosy. In: Hastings. RC, editor. *Lepros*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 317-49.
- 5 Rea TH, Levan NE, Schweitzer RE. Erythema nodosum leprosum in the absence of chemotherapy: a role for cell-mediated immunity. *Lancet* 1972; (2):1252.
- 6 Moraes MO, Sampaio EP, Nery JAC, Saraiva BCC, Alvarenga FBF, Sarno EM. Sequential erythema nodosum leprosum and reversal reaction with similar lesional cytokine mRNA patterns in a borderline leprosy patient. *Br J Dermatol* 2001; (144): 175-81.
- 7 Pfaltzgraff RE, Ramu G. Clinical Leprosy. In: Hastings RC, editor. *Leprosy*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 237-87.
- 8 Ridley DS. *Skin biopsy in leprosy*. 2nd ed. Switzerland: CIBA-GEIGY; 1987.
- 9 Bühner-Sékula S, Sarno EN, Oskam L, Koop S, Wichers I, Nery JAC, et al. The use of ML Dipstick as a tool to classify leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2000; (68):456-63.
- 10 Ramu G, Dharmendra. Acute exacerbations (reactions) in leprosy. In: Dharmendra. *Leprosy*. v.1. Bombay:Kothari Medical Publishing House; 1978. P.108-39.