

Jaison A. Barreto
 Carine Veloso de Carvalho
 Milton Cury Filho
 José Antônio Garbino
 Maria Esther Salles Nogueira
 Cleverson Teixeira Soares

HANSENÍASE MULTIBACILAR COM BACILOSCOPIA DOS ESFREGAÇOS NEGATIVA: A IMPORTÂNCIA DE SE AVALIAR TODOS OS CRITÉRIOS ANTES DE SE DEFINIR A FORMA CLÍNICA

RESUMO

Homem de 36 anos de idade, procedente de Bauru-SP, refere que há 4 meses apresenta bolhas periungueais em mão esquerda associadas à perda de sensibilidade local; evolui com reabsorção parcial e progressiva de todas as falanges distais desta mão. Procurou serviço médico por várias vezes, sendo prescritos apenas antibióticos para as infecções nas falanges. Ao exame físico, reabsorção de falanges distais em mão esquerda, ausência alterações motoras de origem neural, presença de múltiplas máculas e placas hipocrômicas em nádegas e membros superiores e inferiores, além de discreta perda de sensibilidade em ambos os pés. As duas primeiras biópsias em duas máculas mostraram quadro compatível com hanseníase indeterminada, com baciloscopia da biópsia negativa, e uma terceira revelou hanseníase na faixa tuberculóide com baciloscopia 1+. As baciloscopias de pontos índices e das lesões foram todas negativas. A reação de Mitsuda foi de 3,5mm, e o Teste MI-Flow mostrou positividade 3+. O quadro neurológico era de uma neuropatia sensitiva do membro superior esquerdo, e o estudo neurofisiológico evidenciou uma mononeuropatia múltipla sensitiva e motora do membro superior esquerdo com comprometimento dos nervos ulnar e mediano. O ramo dorsal do nervo ulnar foi submetido à biópsia que demonstrou quadro histológico inflamatório não granulomatoso, mas com baciloscopia 4+ com muitos bacilos típicos. Discute-se a importância de se avaliar todos os critérios antes de se definir a forma clínica de uma doença sistêmica como a hanseníase.

Palavras-chave: Hanseníase dimorfa, classificação, biópsia, sorologia.

Recebido em 18/09/2006.
 Última correção em 28/01/2007.
 Aceito em 30/01/2007.

Barreto J A, Carvalho CV, Cury Filho M, Garbino JA, Nogueira MES, Soares CT. Hanseníase multibacilar com baciloscopia dos esfregaços negativa: a importância de se avaliar todos os critérios antes de definir a forma clínica. *Hansen Int.* 2007;32(1): 75-9.

HISTÓRIA CLÍNICA

L.A.S.A., 36 anos, masculino, pardo, montador de gesso, natural do Piauí, procedente de Bauru-SP, encaminhado com o diagnóstico de possível "dermatite de contato", refere que há 4 meses vem apresentando bolhas periungueais em mão esquerda, e progressiva reabsorção das falanges distais de todos os dedos; queixa-se de insensibilidade na mesma mão. Refere ter procurado serviço médico, onde foram prescritos vários antibióticos para infecção na mão por diversas vezes. Nega outras doenças, tabagismo ou etilismo. Ao exame físico, o paciente apresentava-se em bom estado geral. Observou-se edema, calor e rubor em terceiro quirodáctilo esquerdo, com drenagem de secreção purulenta; na mesma mão notavam-se edema dos dedos e ulcerações periungueais com reabsorção de falanges distais (FIGURA 1) e discreto espessamento ulnar homolateral. Na nádega direita detectou-se mácula hipocrômica (FIGURA 2); na panturrilha direita e coxa direita (FIGURA 3), placas hipocrômicas xeróticas mal-delimitadas, e nos antebraços placas hipocrômicas mal-delimitadas com perda de sensibilidade térmica (FIGURA 4).

Biópsia: 05/06/2007: Nádega direita e coxa direita: Pele com discreto infiltrado linfo-histiocitário perivas-

cular e perineural, baciloscopia negativa.

Biópsia: 03/07/07: Coxa direita anterior: Pele com discreto infiltrado linfo-histiocitário perivascular e perineural, baciloscopia negativa.

Reação de Mitsuda: 3,5mm.

ML-Flow (exame rápido para anticorpo anti-PGL-1) = 3+.

Baciloscopia de 25/maio: joelho esquerdo, mão esquerda, cotovelo direito, cotovelo esquerdo, orelhas direita e esquerda: todas negativas.

Baciloscopia de 05/junho: lesões em nádega direita, perna direita e coxa direita: todas negativas.

Baciloscopia de 04/julho: coxa esquerda: lesão pósterolateral e pósteromedial e lesão em nádega direita: todas negativas.

Avaliação de sensibilidade: perda total da sensibilidade protetora em mão esquerda e em falanges distais. Mão direita com sensibilidade normal.

Pés: redução discreta da sensibilidade sem perda da sensibilidade protetora.

Devido à discrepância entre os achados na baciloscopia do esfregaço, resultados da histopatologia e o quadro imunológico/sorológico, bem como com a quantidade e morfologia das lesões e extensão do dano



Figura 1. Edema e reabsorção óssea das falanges distais.



Figura 2. Mácula hipocrômica mal delimitada em nádega direita.



Figura 3. Mácula hipocrômica em coxa direita.



Figura 4. Placa hipocrômica mal delimitada em antebraço esquerdo.

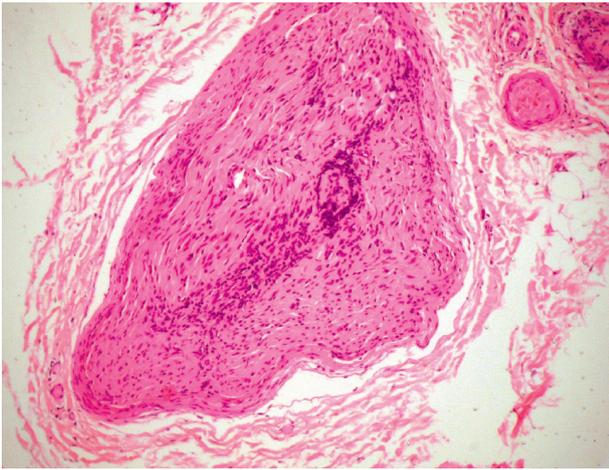


Figura 5. Biópsia de ramo dorsal do nervo esquerdo: infiltrado inflamatório não granulomatoso endoneural (HE, aumento original 100X).

neural, foi procedida a eletroneuromiografia do membro afetado. Esta evidenciou mononeuropatia múltipla do membro superior esquerdo e comprometimento do nervo ulnar no segmento superficial. Este foi submetido à biópsia em 20/09/2007, a qual revelou baciloscopia de 4+, com presença de bacilos típicos, confirmando o diagnóstico de hanseníase multibacilar com quadro não granulomatoso.

Uma nova biópsia da placa em antebraço esquerdo (23/11/2007) revelou quadro granulomatoso tuberculóide, com baciloscopia 1+, compatível com hanseníase na faixa tuberculóide.

DISCUSSÃO

A prevalência da hanseníase vem caindo em todo o mundo, apesar do número de casos novos detectados praticamente não ter diminuído. Os últimos dados acerca da prevalência da hanseníase no Estado de São Paulo, 0,49/10.000 habitantes (2006), sugerem que a doença foi eliminada como problema de saúde pública no Estado, semelhante ao que ocorreu na Índia no mesmo ano. Curiosamente, no segundo semestre de 2007, e em apenas uma semana, dois casos novos de hanseníase em menores de 15 anos e residentes no Estado de São Paulo, um dos quais com neurites múltiplas, foram diagnosticados no Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL). Apesar do ILSL ser Centro de Referência em Dermatologia e Hansenologia, atualmente diagnostica-se a média de um caso novo de hanseníase por semana. Quando são avaliadas as fichas de encaminhamento de pacientes das Unidades Básicas de Saúde, provenientes de diversas cidades do Estado de São Paulo, nota-se que, em cerca de metade dos casos detectados, o diagnóstico de hanseníase sequer foi cogitado no posto de saúde. O caso em questão exemplifica esta dificuldade no diagnóstico nas Unidades Básicas. Este paciente mora

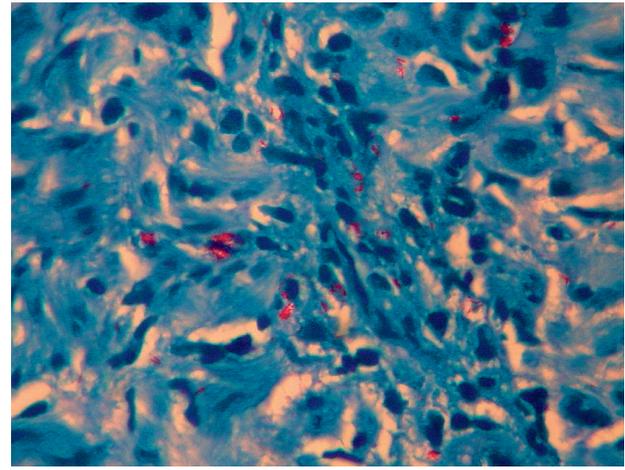


Figura 6. Baciloscopia da biópsia do nervo ulnar mostrando inúmeros bacilos (4+) (Fite- Faraco, aumento original 1.000X).

em uma cidade onde há dois hospitais estaduais que disponibilizam atendimento dermatológico gratuito – sendo um deles referência nacional em hanseníase – e, apesar das máculas, perda de falanges e das alterações de sensibilidade em mão esquerda, a unidade de saúde básica local, por várias vezes, não fez ou mesmo pensou no diagnóstico de hanseníase. Além disso, este caso demonstra que o diagnóstico final, ou classificação da forma clínica da doença, nem sempre é tão simples. Um diagnóstico correto da forma clínica deveria se basear em cinco critérios: Morfologia das lesões, Baciloscopia, Histopatologia, Imunologia (reação de Mitsuda e sorologia) e Evolução clínica¹. Atualmente, em virtude das dificuldades de realização de exames laboratoriais nas Unidades Básicas de Saúde, o diagnóstico em campo, para fins de tratamento, é realizado baseando-se unicamente no critério de contagem do número de lesões. No caso aqui apresentado, o paciente apresentava múltiplas máculas e placas associadas à mononeuropatia múltipla do membro superior esquerdo, o que clinicamente o classifica como multibacilar.

As biópsias realizadas nas lesões maculares mostraram infiltrado discreto, não granulomatoso e perineural, com baciloscopia negativa, sugerindo Hanseníase Indeterminada. A baciloscopia das lesões e de pontos índices também foi negativa, mas o comprometimento de vários troncos nervosos, confirmado pela eletroneuromiografia, a sorologia para PGL-1 (MI-Flow 3+) e a multiplicidade de lesões cutâneas não eram compatíveis com Hanseníase Indeterminada. A biópsia do ramo superficial do nervo ulnar mostrou comprometimento inflamatório não granulomatoso endo e perineural e baciloscopia rica no interior do nervo (4+) (FIGURAS 5 e 6). Uma nova biópsia de placa em antebraço esquerdo demonstrou quadro granulomatoso tuberculóide com envolvimento de ramos nervosos e baciloscopia 1+. Este quadro histológico, associado à reação de Mitsuda de

3,5mm, tornou o conjunto de dados clínicos e anatomopatológicos mais coerentes e compatíveis com hanseníase dimorfa tuberculóide (DT) ². Na verdade, na hanseníase nem sempre lesões cutâneas e neurais apresentam-se em um mesmo estágio evolutivo. Não é incomum que, em um indivíduo com várias lesões de padrão dimorfo tuberculóide, a baciloscopia da biópsia seja diferente em cada uma das lesões, com algumas mostrando raríssimos bacilos, enquanto outras podem demonstrar baciloscopia mais rica. Da mesma forma, nos pacientes dimorfos a baciloscopia dos esfregaços de diferentes pontos de uma mesma lesão ou de pontos índices também é frequentemente diversa.

Em relação a este caso, há discrepância entre o quadro histopatológico e baciloscópico das lesões cutâneas e do tronco nervoso, e algumas inferências, baseadas nos conhecimentos atuais da interação parasita-hospedeiro na hanseníase, podem ser desenvolvidas. Na teoria da deleção clonal, que explica os mecanismos de escape de inúmeros patógenos, admite-se que germes com baixa patogenicidade produzem doenças em indivíduos suscetíveis de forma dependente da quantidade do inóculo, ou seja, uma pequena quantidade do agente poderia ser destruída pela defesa inata do indivíduo, autolimitando a doença ³. Em quantidades maiores, este agente etiológico pouco virulento desencadearia uma resposta inicial, com posterior deleção do clone linfocitário específico, caso não fosse possível a sua eliminação total, visando manter a homeostase imunológica. Este processo de imunossupressão dependente de antígenos duraria até a recuperação imunológica secundária à redução da carga antigênica ⁴.

Sabe-se que a célula de Schwann é uma má apresentadora de antígenos, ou seja, é uma célula apresentadora não profissional, sendo necessária sua estimulação por citocinas como o Interferon gama (IFN γ) para que haja o processamento e apresentação do antígeno pelo seu Complexo Maior de Histocompatibilidade Classe 2 (MHC classe 2). Dentro desta célula, em uma fase inicial, e na vigência de uma resposta imune celular constitucionalmente fraca, o bacilo estaria protegido do sistema imunológico pelos seus mecanismos de escape, como a secreção de lipoarabinomanana (LAM) e glicolípido fenólico (PGL-1) dentro do fagossomo, como no caso deste paciente. Sabe-se que estes lipídeos inibem "in vitro" a resposta imune celular mediada por Interferon gama e neutralizam radicais livres provenientes da ativação dos fagolisossomos, fatores que impediriam a destruição bacilar ou a apoptose da célula parasitada induzidas por citocinas liberadas pelas células mononucleares ^{5,6}. A incapacidade de desencadear localmente uma resposta granulomatosa eficiente e altamente destrutiva contra a célula parasitada explicaria a ausência de granuloma intraneural no tronco nervoso, e poderia também explicar a demora em causar perdas axonais importantes, como

neste caso em que há razoável preservação da função motora apesar da perda de sensibilidade pronunciada. O fato de não se observar granulomas tuberculóides no fragmento neural analisado também poderia ser explicado por reação granulomatosa discreta não estar representada no pequeno fragmento de nervo excisado. O estudo neurofisiológico mostrou somente lesão mielínica nas fibras motoras do nervo ulnar na altura do cotovelo e lesões axonais distais pronunciadas nos nervos ulnar e mediano esquerdo. O fato de se encontrar nervos espessados e com perda subclínica de função, tanto sensitivos como mistos, é descrito na literatura ⁷, mas a correlação anatomopatológica não é referida. Portanto, a biópsia do ramo superficial do nervo ulnar pode ser de grande valia para a classificação clínica, sobretudo quando os dados clínicos e histopatológicos não se coadunam, uma vez que as seqüelas sensitivas são muito pequenas ⁸. Na hanseníase neural pura, onde o diagnóstico é difícil, devido à ausência de lesões visíveis e ao fato da baciloscopia dos esfregaços ser negativa, a sorologia também pode ser uma boa aliada para confirmar o diagnóstico clínico. Em um estudo realizado em 103 pacientes com sinais clínicos e neurofisiológicos de neuropatia periférica, demonstrou-se que 67 pacientes foram diagnosticados como portadores de hanseníase neural pura e 34 com outras doenças neurológicas que formaram o grupo controle. O teste Elisa detectou Anticorpos anti-IgM contra o glicolípido fenólico (anti-PGL-1) em 21% dos pacientes neurais puros (14/67) ⁹. Para estes autores, a detecção dos anticorpos anti-PGL-1 em pacientes com neuropatia periférica é válida como um teste adicional para auxiliar no diagnóstico da hanseníase neural pura.

Estamos, pois, diante de uma situação em que um paciente apresenta, laboratorialmente, baciloscopia dos esfregaços negativa e das biópsias negativas ou 1+, critérios que isoladamente caracterizariam este paciente como paucibacilar, embora ele clinicamente seja multibacilar, devido a presença de lesões múltiplas e com mais de um tronco nervoso comprometido. Estes achados clínicos, aliados ao "status" imunológico medido pela reação de Mitsuda fraca (3,5mm) e pela sorologia fortemente positiva para anticorpo anti-PGL-1 contra a parede celular do *M. leprae* (MI Flow 3+), indicaram que este caso deveria se tratar de um paciente com resistência parcial e com a forma imunologicamente instável da doença (Hanseníase Dimorfa), e, portanto, de hanseníase multibacilar.

O que se pode aprender com este caso? Primeiramente, que não se deve tratar um paciente baseado somente em um exame laboratorial, sobretudo se este exame classifica um caso clinicamente multibacilar como paucibacilar. Segundo, que nenhum critério, analisado de forma isolada, é sempre 100% sensível e específico para se classificar acuradamente a forma

clínica de um caso de hanseníase, quer esse critério seja o número de lesões, a manifestação clínica inicial, o resultado da histopatologia ou da baciloscopia, ou status imunológico/sorológico. Terceiro, que a observação clínica cuidadosa, com o acompanhamento da evolução da doença durante o tratamento, muitas vezes permite a correção de erros na classificação inicial, mesmo que esta tenha se respaldado em dados

laboratoriais considerados padrões, como a biópsia de pele e baciloscopia dos esfregaços.

Agradecimento

Agradecemos o histotécnico Osmar de Abreu Francisco pela pronta preparação das lâminas para a documentação microfotográfica.

BIBLIOGRAFIA

1. Hastings RC, editor. *Leprosy*, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 193-224.
2. Ridley DS. *Skin biopsy in leprosy*, 2nd ed. Switzerland: CIBA-GEIGY; 1987.
3. Starlz TE, Zinkernagel RM. Antigen localization and migration in immunity and tolerance. *N Engl J Med* 1998; 339:1905-13.
4. Khanolkar-Young S, Snowdon D, Lockwood DNJ. Immunocytochemical localization of inducible nitric oxide synthase and transforming growth factor-beta (TFG-) in leprosy lesions. *Clin Exp Immunol* 1998; 113:438-42.
5. Silva CL, Faccioli LH, Foss NT. Suppression of human monocyte cytokine release by phenolic glycolipid-1 of *Mycobacterium leprae*. *Int J Lepr* 1993; 61(1):107-8.
6. Roitt I, Brostoff J, Male D. Imunidade às bactérias e aos fungos. In: *Imunologia* 5^a ed. São Paulo:Manole; 1999. p. 229-42.
7. Marques Jr W. Leprosy neuropathy. *Advances in clinical neurophysiology. Clinical Neurophysiology 2002 (Supplement)*; 54:91-6.
8. Oliveira ALCRD. Ramo cutâneo dorsal do nervo ulnar (RCDU): Alternativa para biópsia diagnóstica em neuropatias periféricas [Tese de Doutorado]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo – USP; 2000.
9. Jardim MR; Antunes SLG; Simons B; Wildenbeest JG; Nery JAC; Illaramendi X; Moraes MO; Martinez NA; Oskam L; Faber WR; Sarno EM; Sampaio EP; Bühner-Sékula S. Role of PGL-I antibody detection in the diagnosis of pure neural leprosy. *Lepr Rev.* 2005 Sep; 76 (3):232-40.

