

Dr.^a Consuelo Maria Santos de
Albuquerque Nascimento¹
Dr. Raul Negrão Fleury²
Dr. Jaison Antônio Barreto³

REAÇÃO REVERSA COM VASCULITES GRANULOMATOSAS E LESÕES CUTÂNEAS NECROSANTES E ULCERATIVAS

Reversal reaction with granulomatous vasculitis and necrotizing cutaneous lesions

RESUMO

Um indivíduo com 49 anos de idade recebe o diagnóstico de Hanseníase Virchoviana sub-polar. Ele referiu, durante os prévios 11 anos, sintomas, principalmente neurológicos, característicos de hanseníase, mas este diagnóstico não foi definido nos serviços médicos que freqüentou. Após 6 meses de poliquimioterapia passou a apresentar neurites que foram tratadas como reação tipo 2. Em um último episódio apresentou febre, mal estar, mialgias e lesões necróticas e ulcerativas nos membros, nádegas, dorso, pavilhão auricular esquerdo. O aspecto clínico destas lesões era semelhante as lesões observadas no fenômeno de Lúcio e no Eritema nodoso necrosante. As biópsias mostram alterações da microvasculatura superficial, necrose epidérmica e dérmica, similares a estas reações, mas as alterações básicas são vasculites granulomatosas no derma profundo e tecido celular sub-cutâneo. Estes aspectos clínicos e histopatológicos são interpretados e discutidos como reação tipo 1 (reação reversa) com envolvimento vascular predominante.

Descritores: Hanseníase; reação reversa; vasculites granulomatosas.

ABSTRACT

A diagnostic of sub-polar lepromatous leprosy was performed in a 49 years old male. He referred having

Nascimento CMSA, Fleury RN, Barreto JA. Reação reversa com vasculites granulomatosas e lesões cutâneas necrosantes e ulcerativas. *Hansen Int* 2006; 31(1): 41-6.

symptoms for 11 years, mainly neurologic, characteristic of leprosy, but the definitive diagnosis was not performed in any of the previous medical evaluations. After 6 months of multidrugtherapy he presented neuritis treated as type 2 reaction. In a last episode the patient presented with fever, malaise and a crop of necrotic lesions, and ulcerations in the limbs, buttocks, back and left ear. The clinical aspect of these lesions was similar to lesions found in Lucio's phenomenon and Necrotizing Erythema nodosum leprosum. The biopsies showed changes in the superficial microvasculature and necrosis of dermis and epidermis similar to these reactions, but the basic vascular changes were granulomatous vasculitis in the deep dermis and sub-cutis. The clinical and histopathological features were interpreted as type 1 reaction (reversal reaction) with predominant vascular involvement.

Key-word: Leprosy, reversal reaction, granulomatous vasculitis.

Recebido em 05/04/2006.
Última revisão em 13/02/07.
Aceito em 19/02/07.

- 1 Médica Residente em Dermatologia do 2.º ano do Programa de Residência Médica do Instituto "Lauro de Souza Lima", Bauru, SP. Contato: sielosantos@hotmail.com.
- 2 Médico Patologista e Pesquisador Emérito do Instituto "Lauro de Souza Lima". Doutor em Patologia. Contato: rfleury@ils.br.
- 3 Médico Dermatologista e Diretor Técnico do Serviço de Epidemiologia do Instituto Lauro de Souza Lima. Bauru, SP. Mestre em Pesquisas Laboratoriais em Saúde Pública. Contato: jbarreto@ils.br.



Figura 1: Lesões ulcero-necróticas, com bordos irregulares, fundo arroxeado ou de coloração purpúrica.

Figure 1: Necrotic cutaneous lesions, with irregular edges and purpuric hue in the thigh.

RELATO DO CASO

CP, 49a, pardo, lavrador aposentado, natural de Nova Esperança - PR, procedente de cidade do oeste paulista. O paciente relata início dos sintomas em 1992, com diminuição da sensibilidade em mãos e pés. Procurou assistência médica por dor articular em 1995, sendo diagnosticado "gota". Em 1996, foi investigado por neurologista devido hipoestesia de membros inferiores e superiores, sem conclusão diagnóstica. Em 1997, apresentou osteomielite de hálux com edema local. Refere piora progressiva, com aparecimento de feridas plantares indolores. Em 2003, foi encaminhado ao Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL), com queixa de retração dos dedos das mãos e alterações de sensibilidade de mãos e pés. Nesta ocasião, apresentava infiltração cutânea difusa de tronco e face, madarose e placas eritematosas em coxas e abdômen. O teste de Mitsuda foi negativo, baciloscopia do esfregaço de 2+ a 3+ e histopatológico compatível com Hanseníase na faixa virchoviana ativa e em progressão. Iniciou tratamento com poliquimioterapia (PQT) para multibacilar em julho



Figura 2: Lesão necrótica, arroxeada, em hélix da orelha esquerda.

Figure 2: Necrotic lesion in the left ear.

de 2003. A partir do sexto mês de tratamento, apresentou neurites de repetição, sendo tratado com prednisona e talidomida. Finalizou a PQT em agosto de 2005, e suspendeu a talidomida em dezembro de 2005. Em março de 2006 apresentou dor em nervo ulnar direito, com dor e edema em membros inferiores. Foi reintroduzida a talidomida (100mg/dia) e prednisona 15mg, além de amitriptilina 50mg/dia. Vinte dias após apresentou febre baixa (37,6° C), dores no corpo, tontura, mal-estar, lesões arroxeadas em membros superiores, inferiores, nádegas, dorso e orelha, e ulcerações em ambos os pés.

Relatou ser ex-etilista e era tabagista; negou casos de hanseníase na família. Ao exame físico, apresentava-se em regular estado geral, febril (37,8° C), hipocorado. Observou-se madarose parcial, e havia lesões úlcero-necróticas com bordas irregulares, com fundo arroxeado, medindo de 0,5 mm a 4 cm em membros superiores, inferiores, nádegas, tronco e orelha esquerda, e ulcerações em dorso de ambos os pés (Figuras. 1, 2, 3, 4).

Apresentava ulceração em glândula com fundo purulento, edema de mãos e pés 2+/4+, garra ulnar direita e esquerda. A baciloscopia de pontos índices mostrou-se 2+,



Figura 3: Lesões úlcero-necróticas, arroxeadas, com bordos irregulares em nádegas.

Figure 3: Necrotic lesions in the buttocks.

com bacilos granulados. Sorologia para FAN e VDRL foram negativas, o VHS era de 88mm, com Hb=9,7g/dl. A biópsia de lesão necrótica em coxa direita em 28/03/2006, mostrou Hanseníase virchoviana subpolar regressiva com necrose epidérmica e ulceração (Figura. 9) e as biópsias de lesões nodulares não ulceradas nos braços direito e esquerdo, em 31/03/2006, evidenciaram Hanseníase virchoviana sub-polar em regressão, com reação reversa e vasculites granulomatosas (Figuras. 5, 6, 7, 8), baciloscopia 3+, com bacilos granulados nos granulomas. Foi administrada prednisona, na dose de 40mg/dia e cefalexina (2g/dia). Evoluiu com melhora da febre e das dores em dois dias, e houve ulceração das lesões necróticas, com cicatrização posterior lenta e progressiva. Exames: proteínas de fase aguda aumentadas (alfa1glico=177,6, PCR=45), tempo de protrombina: normal, funções renal e hepática normais, mucoproteínas=5,7, reação de Rubino negativa, anti-DNA negativo.

DISCUSSÃO

Este caso mostra alguns aspectos comuns na evolução dos pacientes hansenianos em nosso país, e um aspecto absolutamente inusitado, mas compreensível dentro da evolução imunopatológica de hanseníase. Um indivíduo apresenta durante mais de dez anos sintomatologia caracterizada por alterações da sensibilidade em extremidades, quadro articular e feridas plantares. Esta sintomatologia pode estar presente em algumas doenças, relativamente freqüentes, mas seria de se esperar que o diagnóstico de hanseníase fosse aventado, tendo em vista a alta prevalência desta doença em nosso país. Por vezes o comprometimento neurológico é preponderante, frente ao quadro dermatológico, pouco expressivo e, em alguns pacientes multibacilares, reações tipo 2; desenvolvem-se antes do tratamento sob a forma de equivalentes reacionais (neurites, artrites, linfadenite, etc.)! Quando o paciente foi encaminhado ao ILSL apre-



Figura 4: Áreas de exulcerações com crostas aderidas e áreas úlcero-necróticas com coloração arroxeadada (ou purpúricas), de vários tamanhos em coxa.

Figure 4: Necrotic lesions, some ulcerated, on the thigh.

sentava, além das alterações de sensibilidade referidas, retração dos dedos das mãos, infiltração cutânea e placas eritematosas em coxas e abdômen. O diagnóstico na época foi de Hanseníase ativa na faixa virchoviana, com baciloscopia 4+ e presença de bacilos íntegros (típicos). Instalou-se a poliquimioterapia e a partir do 6.º mês de tratamento, apareceram episódios de neurites, interpretados como reação tipo 2. Três meses após a alta medicamentosa apresenta dor em nervo ulnar direito, edema e dor em membros inferiores. Reintroduzida a medicação anti-reacional (talidomida, prednisona e amitriptilina) o paciente evoluiu, 20 dias após, com febre, dores no corpo, outros sintomas gerais, lesões necróticas e ulcerações nos membros, nádegas, dorso, pavilhão auricular (Figuras. 1, 2, 3, 4).

Neste contexto estas lesões sugeriam fortemente Eritema nodoso necrosante, que por vezes, mostra aspectos clínicos muito semelhantes ao Fenômeno de Lúcio. As biópsias, no entanto, não confirmaram este diagnóstico. Observou-se envolvimento granulomatoso da parede de vasos arteriais e venosos do derma profundo e tecido celular sub-cutâneo (Figura. 5).

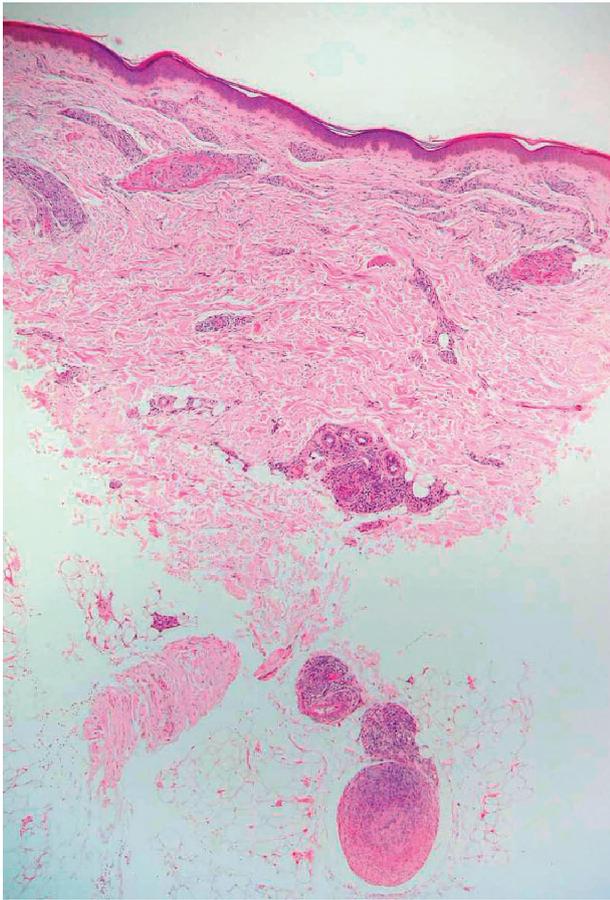


Figura 5: Biópsia de pele. Aspecto geral. Reação reversa com vasculites granulomatosas em derma profundo e subcutâneo. HE. Aumento original: 20x.

Figure 5: Skin biopsy. Reversal reaction. Granulomatous vasculitis in deep dermis and sub-cutis. HE. Original magnification: 20x.

Os granulomas espessavam uniformemente a parede vascular e reduziam as luzes. Nestes granulomas predominavam células histiocitárias volumosas de citoplasma abundante claro e homogêneo, núcleos vesiculosos (Figura. 6 e 7), com baciloscopia em torno de 2+ a 3+, todos bacilos granulosos. Havia pequenos focos granulomatosos epitelióides superficiais, um deles agredindo músculo eretor. Em uma pequena artéria do derma profundo, a reação granulomatosa tinha padrão mais tuberculóide, inclusive com gigantócitos, e oclusão subtotal das luzes (Figura. 8).

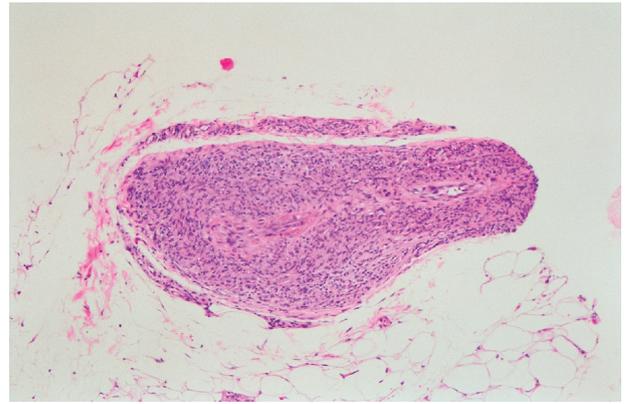


Figura 6: Vaso subcutâneo. Panarterite granulomatosa com aumento uniforme de espessura da parede vascular, e intensa redução da luz. HE: aumento original: 80x.

Figure 6: Sub-cutis. Granulomatous panarterites with uniform enlargement of the vessel coat and virtual lumen. HE. Original magnification: 160x.

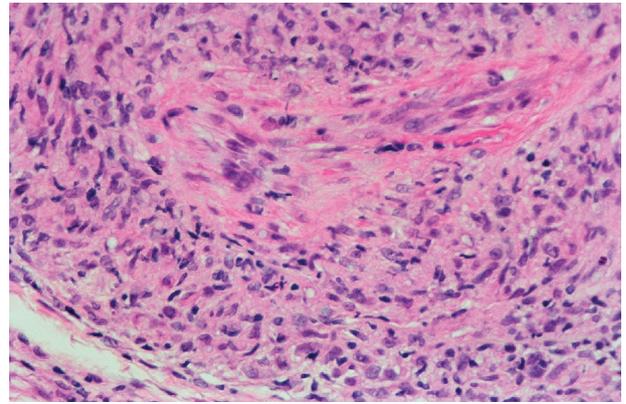


Figura 7: Detalhe da figura anterior. HE. Aumento original: 160x.

Figure 7: Close view of the figure 6. HE. Original magnification: 160x.

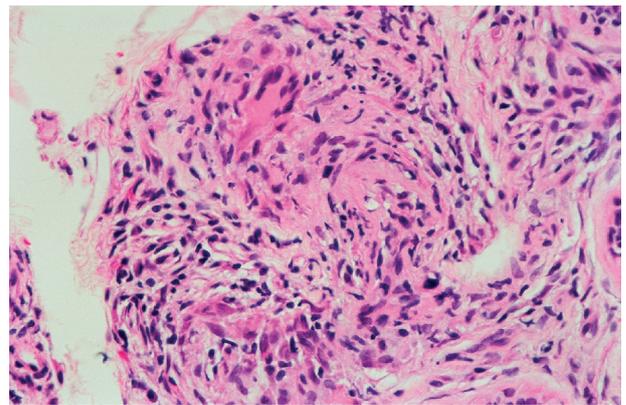


Figura 8: Vaso de derma profundo. Arterite granulomatosa com células epitelióides em arranjo tuberculóide e gigantócitos. HE. Aumento original: 160 x.

Figure 8: Deep dermis. Granulomatous arterites, epithelioid and giant cells. HE. Original magnification: 160x.

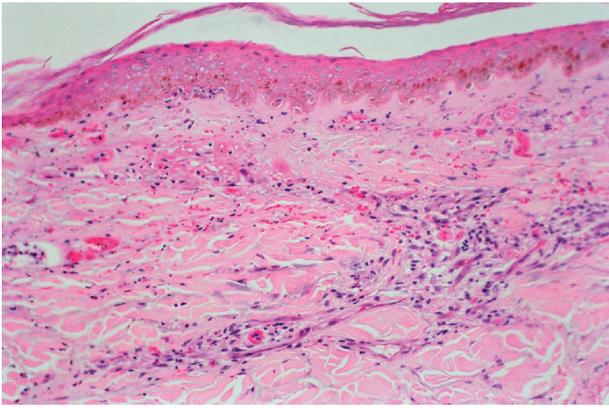


Figura 9: Biópsia de pele: Necrose envolvendo epiderme e derma com fragmentação nuclear e extravasamento de hemácias. HE. Aumento original: 40x.

Figure 9: Skin biopsy: Necrotizing lesion. Necrosis of epidermis and dermis, with nuclear debris and red cells extravasation. HE. Original magnification: 160x.

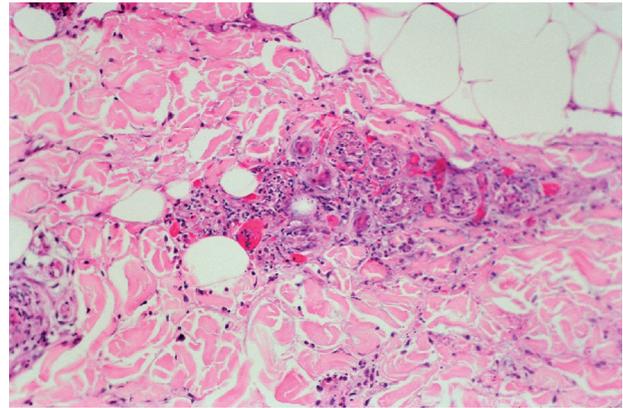


Figura 10: Derma profundo. Necrose de glândula sudorípara, com afluxo e fragmentação de neutrófilos. Trombose de pequenos vasos. HE. Aumento original: 160x.

Figure 10: Detail of the previous figure. Sweat gland necrosis, neutrophils afflux, nuclear debris and small vessels thrombosis. HE. Original magnification: 160x.

presente caso há uma reação granulomatosa da parede de vasos do derma profundo e sub-cutâneo, por vezes nitidamente tuberculóide. Tudo aponta para o envolvimento inflamatório de vasos profundos como causa de necrose e ulceração nestas três condições. É possível que o envolvimento específico dos vasos crie uma deficiência do sistema circulatório cutâneo nas localizações afetadas, e que alterações da crase sanguínea, levem a trombose, com conseqüente agravamento das condições circulatórias, isquemia e necrose.

Portanto este padrão de reação granulomatosa vascular afasta Eritema nodoso necrosante. O Fenômeno de Lúcio, por sua vez, ocorre na Hanseníase Virchowiana difusa, em indivíduos não tratados e os granulomas que infiltram a parede dos vasos profundos, têm grande quantidade de bacilos típicos e não formam estrutura tuberculóide.⁴ Este paciente, principalmente pelo grau de comprometimento neurológico, na época do diagnóstico não era um virchowiano polar, mas sim, um dimorfo que, em sua prolongada evolução pré-tratamento, degradou, adquirindo características clínicas, baciloscópicas e histopatológicas semelhantes aos virchowianos. É provável que a eficiente ação bacteriostática/bactericida da poliquimioterapia tenha

possibilitado recuperação imune e reações granulomatosas se estabeleceram nos locais contendo antígenos bacterianos (reação reversa). Esta reação pode se manifestar sob a forma de neurites de repetição, mas, neste último episódio, houve envolvimento granulomatoso vascular associado. É muito comum, que em biópsias cutâneas de pacientes virchowianos pós tratamento, bacilos (granulosos) apenas sejam detectados na parede muscular de pequenas artérias do derma profundo e sub-cutâneo. Por outro lado, episódios tardios (anos após a alta) de Eritema nodoso hansênico, caracterizam-se por arterites agudas necrosantes e exudativas muito semelhantes e Poliarterite nodosa cutânea, onde bacilos granulosos são detectados na parede muscular das artérias envolvidas.⁶⁻⁷ Da mesma forma, antígenos bacilares podem permanecer nas paredes dos vasos cutâneos em indivíduos dimorfos degradados. A recuperação imune (reação reversa) nestes casos, justifica o envolvimento granulomatoso vascular. Esta é, no entanto, uma ocorrência que raramente é detectada em biópsias de rotina. Um caso com arterites granulomatosas generalizadas em reação reversa, levando ao óbito, foi discutida em seção anátomo-clínica, desta revista, em 1.980.⁸

BIBLIOGRAFIA

1. AZULAY RD. Doença auto-agressiva hansênica. An Bras Dermatol 1981; 56(3):159-64, 1981.
2. LATAPI F, CHEVEZ ZAMORA A. The "spotted" leprosy of Lucio (la lepra manchada de Lucio): an introduction of its clinical histological study. Int J Lepr 1948; 16:421-9.
3. HARTER P, TRINK-KIN-MONG-KLON. Formes escariotiques d'érythema nodosum leprosum et leur relations avec le phenomene de Lucio. Bulletin de la societe de pathologie exotique 55 1962; 55:993-1024.
4. CALUX MJF. Contribuição ao estudo do Eritema necrosante (Fenômeno de Lúcio) na hanseníase. [Tese] São Paulo: Universidade de São Paulo: Faculdade de Medicina, 1989.

5. JOPLING WH. Handbook of leprosy. London: William Heine-
mann Medical Books, 1971.
6. FLEURY RN, URA S, BORGES, MB, GHIDELLA CC, OPROMOLLA
DVA. Panarterites cutâneas como manifestações tardias do
eritema nodoso hansênico. Hansen int 1999;24(2):109-14.
7. FLEURY RN, URA S, MARTELLI AC, DELANINA WFB, OPRO-
MOLLA DVA. Manifestação tardia do Eritema nodoso han-
sênico, com arterites necrosantes e exsudativas, arterites
cicatriciais, livedo reticular, nódulos e placas reacionais com
focos de necrose. Hansen int 2001;26(1):37-42.
8. FLEURY RN, ZORZETO V, TONELLO CS, PERNAMBUCO JCA.
Surto de pseudoexacerbação em paciente dimorfo com
vasculites granulomatosas específicas disseminadas. Hansen
int 1980;5(1), 44-52.