

# Hanseníase e HIV: uma análise

Naafs, B.

## RESUMO

Após a introdução do HIV, o número de pacientes com tuberculose aumentou e muitos deles, infectados com o HIV, sofrem de tuberculose. Em outras infecções micobacterianas, também foi demonstrada uma incidência aumentada nos pacientes infectados com o HIV, mas não na hanseníase.

Muitos pesquisadores têm observado isso, mas os resultados têm sido conflitantes. Nos pacientes com HIV, contudo, nunca foi encontrado um aumento maior na prevalência da hanseníase e nem um aumento significativo de soroprevalência para o HIV entre os pacientes com hanseníase.

Na África, durante os últimos 30 anos, tem sido vista uma contínua queda na incidência da hanseníase. Contudo, em anos recentes, esse declínio parece ter feito uma parada e, em algumas áreas, foi observado até um aumento dessa incidência.

O autor considera que o *Mycobacterium leprae* não causa a doença em pacientes já infectados com o HIV, posto que o *Mycobacterium leprae* é virtualmente não tóxico e necessita uma imunidade mediada por células (CMI) mais ou menos funcionante para causar a doença clínica. Contudo, a bactéria se multiplicará, tornando o paciente um portador multibacilar, contribuindo para o "pool" infeccioso micobacteriano. Pessoas não infectadas com o HIV, então, têm mais chance de poderem desenvolver a hanseníase, visto que elas têm um CMI funcionante.

Por isso, o autor prevê um aumento da incidência da hanseníase na próxima década em países endêmicos como o Brasil, onde, no presente, o HIV encontra asilo.

*Descritores: Hanseníase, HIV, Epidemiologia.*

Ben Naafs MD PhD dermatovenereologista  
IJsselmeerziekenhuizen Emmeloord/ Lelystad

Consultor de Dermatologia Tropical e Importada. Departamento de Dermatologia

Centro Médico da Universidade de Leiden (LUMC), Leiden, Holanda

Professor Visitante do Centro Regional de Treinamento em Dermatologia (RDTC) no Centro Médico Cristão de Kilimanjaro (KCMC), Universidade de Tumaini, Moshi, Tanzania.

## INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) alterou a epidemiologia das doenças micobacterianas<sup>5,27</sup> e tem levado a um aumento da gravidade da infecção em numerosas doenças micobacterianas<sup>13</sup>, como aquelas causadas pelo complexo do *Mycobacterium avium intracellulare* (MAC) no mundo industrializado, e pela tuberculose (TB) na África, abaixo do Saara. Nesses lugares, têm sido relatados mais que o dobro do número de casos<sup>27,13</sup>

A interação entre TB e HIV levou a OMS (Organização Mundial da Saúde) a declarar a TB como uma emergência global.

Um aumento semelhante era esperado para o *Mycobacterium leprae*<sup>21</sup>. Isso foi previsto, também, extrapolando-se experimentações em animais. A percentagem de pacientes virchovianos aumentaria entre aqueles infectados com o HIV tendo, em vista que macacos inoculados com o vírus da imunodeficiência dos símios e o *Mycobacterium leprae* haviam desenvolvido a doença na sua forma virchoviana<sup>2,9</sup>. Na verdade, alguns dados epidemiológicos mostram uma pequena tendência para a hanseníase virchoviana<sup>4,10</sup>, mas outros não<sup>18,19,31</sup>.

Analisando-se os dados disponíveis até agora

<sup>1,4,5,8,11,15,17,19,25</sup> parece que o *Mycobacterium leprae* se comporta de maneira diferente daquela do *Mycobacterium tuberculosis*. Muitos estudos epidemiológicos não mostram uma diferença na soroprevalência do HIV entre os pacientes com hanseníase e os controles saudáveis. Não há, também, diferença na prevalência da hanseníase na população infectada com o HIV comparada com aquela de não infectados com o vírus.<sup>11</sup> Esta é uma situação contrária àquela da tuberculose, na qual esta é mais prevalente entre os pacientes infectados com o HIV do que entre a população não infectada, e a soroprevalência para o HIV é muito mais alta entre pacientes de tuberculose do que entre os controles saudáveis<sup>6,7,30,32</sup>. Como podem ser explicadas tais diferenças?

## CONSIDERAÇÕES

A hanseníase é uma infecção causada por uma bactéria aparentemente não tóxica, o *Mycobacterium leprae*. A doença apresenta um espectro clínico que parece ser determinado pela CMI<sup>3,23,28</sup>. Em uma extremidade do espectro, está a hanseníase tuberculóide que apresenta poucas lesões cutâneas bem delimitadas, e lesões nervosas. A hanseníase tuberculóide é acompanhada de uma intensa CMI para antígenos do *Mycobacterium leprae*. Isso foi demonstrado pelos testes de transformação de linócitos (LTT) e testes de inibição de migração de macrófagos (MIT). Na histopatologia, o *Mycobacterium leprae* não é facilmente detectável.

A hanseníase virchoviana representa a outra extremidade do espectro. A pele do paciente é difusamente infiltrada com as bactérias. Em fases mais tardias, podem ser vistos placas e nódulos. Não há sinais de uma CMI ativa, nem *in vitro* pois os antígenos do *Mycobacterium leprae* não estimulam uma reação nos LTT e MIT, e nem na histopatologia. Afirma-se que não há nenhuma outra infecção humana com uma tão perfeita relação parasita-hospedeiro. O paciente virchoviano fornece o meio de cultura ideal, as bactérias se multiplicam sem causar dano e o paciente se mantém aparentemente saudável e dificilmente com algum sinal da doença.

Entre esses dois extremos, muitos pacientes são classificados no grupo dimorfo ou "borderline". Pacientes com aspectos mais tuberculóides são classificados como dimorfos tuberculóides (DT), e aqueles com aspectos mais virchovianos como dimorfos virchovianos (DV). Entre eles, são classificados uns poucos pacientes dimorfos (DD), situados bem no meio do espectro<sup>23,28,29</sup>.

A duração do período de incubação tem causado alguma controvérsia. Citam-se extremos de 3 meses até 60 anos. A maioria dos pacientes tuberculóides, contudo, parece ter um período de incubação entre 2 a 4 anos, e os pacientes virchovianos passam por um "período silencioso" de no mínima 5 a 10 anos. Parece que, quanto menos ativa a CMI, menos sintomas clínicos são observados e mais tardiamente a hanseníase é diagnosticada.

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é causada por um retrovírus, o HIV. O vírus está ligado especialmente ao receptor de CD4, o qual torna a célula T CD4 o alvo principal. Isso faz com que a célula fique funcionalmente defeituosa. Quando o vírus é internalizado e se multiplica dentro do linfócito, esta célula é destruída. O resultado disso é que, durante o curso da infecção pelo HIV, a reatividade imunológica que está relacionada à CMI vai lentamente se deteriorando. Isso pode ser demonstrado com a reexposição antigênica utilizando-se tanto os testes *in vitro*, LTT, como aqueles *in*

*vivo*, cutâneo<sup>16</sup>.

O período de incubação exato não é conhecido, mas o vírus pode ser detectado de 2 semanas até 12 meses, dependendo da carga viral inicial e de fatores ainda desconhecidos. Os primeiros sinais da imunossupressão podem ser notados após 1 a 10 anos ou nunca.

Quando um paciente adquire tanto o HIV, como o *Mycobacterium leprae*, ambas as infecções podem se estabelecer. A infecção pelo HIV lentamente destrói a CMI e o *Mycobacterium leprae* pode, por isso, no mínimo teoricamente, se multiplicar sem resistência.

Parece que o *Mycobacterium leprae* e o *Mycobacterium tuberculosis* são diferentes em sua "toxicidade" para o organismo humano<sup>19,22</sup>. O *Mycobacterium leprae* não causa uma resposta óbvia quando inoculado em indivíduos não expostos previamente, mas o *Mycobacterium tuberculosis* faz isso, mobilizando polimorfonucleares neutrófilos, causando inflamação, infiltração e, às vezes, ulceração. Na tuberculose, ao contrário da hanseníase, os aspectos clínicos não são causados só pela CMI, mas por outros mediadores inflamatórios também.

Um paciente infectado com o HIV, quando adquire a tuberculose, não é capaz de controlar a bactéria. O *Mycobacterium tuberculosis* se multiplica rápido quando comparado com o *Mycobacterium leprae*. Além do mais, como foi mencionado acima, na tuberculose, também mecanismos não relacionados à CMI contribuem para os sintomas clínicos. Por isso, os sintomas e sinais podem aparecer relativamente cedo<sup>19</sup>. O *Mycobacterium leprae* se multiplica muito lentamente<sup>19</sup> uma divisão a cada 15 dias, e não é tóxico, e necessita, com a hanseníase virchoviana como uma exceção, uma CMI mais ou menos funcionante para desenvolver a doença sistêmica. Afirma-se que, sem a CMI, não haveria hanseníase". Quando, durante o curso de uma infecção pelo HIV a CMI diminui, pode-se esperar que os pacientes com HIV infectados pelo *Mycobacterium leprae* desenvolvam a hanseníase somente no início da infecção pelo HIV quando o sistema imune ainda está funcionando. É provável que os sinais clínicos de hanseníase não se desenvolverão mais tarde durante o curso da infecção pelo HIV. Contudo, quando eles se desenvolvem, eles podem ser insignificantes como relatado por Kennedy et al<sup>12</sup>. Pode ser possível que, se o paciente sobreviver 5 a 10 anos, a hanseníase se manifeste como hanseníase virchoviana polar, com uma pele infiltrada, repleta de bactérias, difícil de diagnosticar, e provavelmente um dos menores problemas do paciente. A hanseníase em um paciente infectado com o HIV deveria ser considerada como uma hanseníase que está piorando. Embora um paciente com hanseníase, infectado pelo HIV possa não desenvolver a doença clínica, ele será infeccioso para outras pessoas, disseminando as bactérias, não somente entre os pacientes infectados com

o HIV, mas também entre a população sadia não infectada pelo HIV, e que irão desenvolver a hanseníase clínica.

## DISCUSSÃO

Em alguns países, junto com um aumento na soroprevalência do HIV, a incidência de tuberculose que estava declinando previamente, está aumentando outra vez<sup>30</sup>. Contrastando com esse aumento na incidência da tuberculose, a incidência da hanseníase continuou a cair e isto estava acontecendo por no mínimo três décadas. Recentemente, parecia que a incidência estava caindo, até mais rápido". Muitos autores atribuíram isso ao sucesso do controle da hanseníase, especialmente à introdução da MDT, e outros consideraram que a melhora das condições sócio-econômicas era a responsável. Desde que se demonstrou que o BCG é uma boa vacina contra a hanseníase, tornou-se mais elegante considerar a vacinação pelo BCG ser o principal fator pelo declínio das taxas de detecção". Há, contudo, epidemiologistas que são de opinião que a queda observada na incidência é inteiramente compatível com o declínio normal de uma epidemia, sem que outra explicação seja necessária.

Em alguns países, há alguns anos, o declínio está nivelado ou parou. Em alguns países da África Oriental, pode ser observado até mesmo um aumento do número de casos detectados, que não podem ser explicados pela melhora da detecção<sup>o</sup>.

Se for verdade que os pacientes com HIV infectados com hanseníase tornar-se-ão portadores de *Mycobacterium leprae* contribuindo para o "pool" infeccioso do *Mycobacterium leprae*, pode ser esperado que os indivíduos com saúde, não infectados com o HIV, estarão expostos ao *Mycobacterium leprae* de uma maneira mais acentuada. Estes, então, podem desenvolver a hanseníase fazendo com que a incidência aumente.

Há poucos trabalhos que parecem contradizer a análise acima. Um relato do Haiti demonstra que as recidivas são mais comuns entre os pacientes com hanseníase soro positivos para o HIV do que aqueles que são soro negativos<sup>31</sup>. Pönnighaus observou a mesma tendência em Malawi". Contudo, esses achados podem ser explicados desde que se assuma que os pacientes que

recidivaram, apesar da infecção pelo HIV, tinham uma reatividade imunológica funcionante contra os antígenos do *Mycobacterium leprae*. Por isso que os sintomas clínicos tornaram-se detectáveis imediatamente após o *Mycobacterium leprae* começar a se multiplicar, antes que a CMI tivesse colapsado. Outra explicação, que pode se aplicar no futuro a observações semelhantes, é que, nos pacientes que receberam tratamento antiviral, o sistema imune se recupera e reconhece os determinantes antigênicos do *Mycobacterium leprae*.

Alguns pacientes virchovianos infectados com o HIV podem desenvolver sinais de ENH antes que outros sintomas clínicos de hanseníase se tornem visíveis, e outros podem ter um ENH mais grave quando estiverem em tratamento antimicobacteriano. Isso pode ser explicado pela observação de que no início de uma infecção pelo HIV, pode ser vista uma ativação policlonal de células B. Os anticorpos, então formados, podem se combinar com antígenos do *Mycobacterium leprae* e formarem imunocomplexos, dando lugar ao aparecimento de uma reação ENH.

Há duas publicações de Zâmbia que alegam que as neurites e as reações eram mais graves nos pacientes de hanseníase infectados com o HIV, do que naqueles não infectados<sup>20,33</sup>. A ocorrência de reações reversas (Reações tipo 1) em pacientes com HIV pode ser explicada pela observação de que no início de uma infecção com o HIV, a CMI está ainda presente, embora desequilibrada. Também, outras dermatoses, mediadas imunologicamente, podem ser observadas no início de uma infecção com o HIV, como alopecia areata, erupções bolhosas, erupções por drogas e psoríases, e mesmo outras doenças granulomatosas como o granuloma anular.

Há necessidade de mais investigações para elucidar a relação entre a infecção pelo HIV e a hanseníase. Por isso, outros métodos para a detecção de hanseníase, tais como a sorologia e a reação em cadeia da polimerase, deveriam ser mais aperfeiçoados e utilizados.

## AGRADECIMENTOS

As observações na África puderam ser feitas graças a uma bolsa da QM *Gastmann Wichersstichting* que cobriram as despesas de viagem.