

PERFIL HEMATOLÓGICO DE PACIENTES DE HANSENÍASE COM EPISÓDIOS REACIONAIS DE ERITEMA NODOSO

Telma Cristina de Freitas*
Raul Negrão Fleury**

RESUMO - Neste trabalho foram avaliados os parâmetros hematológicos de dezoito pacientes com eritema nodoso hansênico.(ENH). Oito desses pacientes tiveram ENH intenso e moderado e dez pacientes tiveram ENH leve.

Os resultados mostraram que os pacientes com ENH intenso e moderado, tiveram alterações significativas nos resultados hematológicos: deficiência de ferro, um tempo aumentado de lise de euglobulina e hiperfibrinogenemia. Contudo, nenhuma alteração foi observada nos outros parâmetros estudados (tempo de protrombina, corpos de Heinz e produtos de degradação do fibrinogênio) em todos os casos de ENH.

Palavras-chave: Eritema nodoso hansênico. Resultados hematológicos.

1. INTRODUÇÃO

A maior causa de alterações mórbidas em pacientes virchovianos são os estados reacionais. Eles representam um episódio agudo que interrompe a evolução lenta, insidiosa e crônica da hanseníase. Hoje são descritos três tipos de reações: o eritema nodoso hansênico(ENH), a reação reversa e o fenômeno de Lucio.

O ENH ocorre principalmente nos pacientes virchovianos, mas também são atingidos pacientes dimorfos-virchovianos.

O ENH caracteriza-se por nodulações eritematosas dolorosas que se desenvolvem na pele aparentemente normal. Outros sintomas são febre, anorexia e mal-estar.

Os achados hematológicos no ENH são escassos na literatura. Geralmente eles se relacionam com as alterações do processo da coagulação e fibrinólise.

Com este trabalho pretendemos fazer uma avaliação dos resultados hematológicos nos pacientes de hanseníase com ENH, para entender seus mecanismos e sugerir uma terapêutica para as complicações do ENH.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados dezoito pacientes do Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, Brasil, com ENH. Clinicamente definimos três graus de intensidade do ENH:

Leve: alguns nódulos cutâneos sem supuração; os pacientes estão bem;

Moderado: numerosos nódulos cutâneos, alguns com supuração, e leve alteração do estado geral;

Intenso: numerosos nódulos cutâneos com supuração e/ou necrose. O estado de saúde do paciente é mau. (As neurites e sintomas viscerais não foram utilizados neste trabalho

Fotos e referências bibliográficas inseridas na versão inglesa do trabalho

*Médica Hematologista, Mestre em Patologia Bucal - Bauru- SP

**Diretor do Serviço de Epidemiologia e Médico Patologista do Instituto Lauro de Souza Lima - Baum - SP

porque eles ocorrem em todos os graus e. às vezes, são a única manifestação do ENH).

Nós estudamos dois grupos de pacientes:

I. Oito pacientes virchovianos com ENH moderado e intenso;

II. Dez pacientes virchovianos com ENH leve;

Todos os pacientes foram submetidos à anamnese, avaliação clínica, exames baciloscópicos e histopatológicos para caracterizar o estado reacional da hanseníase.

Estudo dos resultados hematológicos (os testes foram realizados com controles normais):

1. Contagem de glóbulos vermelhos, hemoglobina, hematócrito e contagem de leucócitos;

2. Contagens diferenciais de leucócitos e contagem de plaquetas corados pelo Wright-Giemsa;

3. Contagem de reticulócitos: a contagem de reticulócitos foi realizada por contagem manual, com coloração pelo azul de metileno;

4. Férrio sérico e Capacidade Total de Ligação do Ferro: utilizamos o "Labtest kit". Os valores normais para o ferro sérico são 50 ug/dl e 150ug/dl para a capacidade total de ligação do ferro (TIBC);

5. Corpo de Heinz: usamos o teste acetilfenilhidrazina;

6. Estudo da medula óssea: a aspiração da medula óssea foi realizada pela aspiração da medula externa. Esfregaços da medula óssea foram corados com Wright-Giemsa e os esfregaços foram examinados para avaliação quantitativa das séries de hemácias e de leucócitos, nas reações de ENH;

7. Tempo de protrombina: usamos a técnica de QUICK;

8. Tempo da tromboplastina parcial ativada: utilizamos a técnica de BELL-ALTON;

9. Teste qualitativo de produtos de degradação do fibrinogênio (FDP): o FDP foi detectado pelo teste de precipitação com sulfato de protamina;

10. Teste do fibrinogênio: a medida do fibrinogênio consiste de precipitação plasmática por coagulação pelo calor, centrifugação e

observação do volume final do sedimento em um tubo calibrado onde 45m% do fibrinogênio sérico corresponde a uma divisão de 0,005 (valores normais estão entre 150-400 mg%);

11. Tempo de lise de euglobulina: este é um teste muito eficiente para ativadores plasmáticos do plasminogênio: utilizamos a técnica de BUCKELL. Em condições normais a lise ocorre entre duas e quatro horas,

3. RESULTADOS

Os resultados das contagens de hemoglobina, leucócitos, plaquetas e reticulócitos estão na tabela 1. O ferro sérico, a capacidade total de ligação do ferro, tempo de protrombina, tempo parcial de tromboplastina ativada e tempo de lise de euglobulina estão na tabela 2.

Não encontramos Corpos de Heinz nos pacientes que estudamos. Os produtos de degradação da fibrina foram negativos também.

A análise estatística comparada dos dois grupos está na tabela 3.

Estudo da medula óssea: Os pacientes com ENH moderado e intenso apresentaram uma medula celular e hiperplástica, com predomínio de precursores. Detectamos megaloblastos em todos os estágios do desenvolvimento do eritrócito. O citoplasma nos estágios muito iniciais era intensamente basofílico. Os eritrócitos ortocromáticos apresentaram citoplasma abundante, que parece maduro, enquanto que o núcleo parece imaturo; essas anormalidades caracterizam a transformação megaloblástica. A leucopoiese e os megacariócitos estavam pouco afetados, mostrando apenas hiperplasia (fig. 1 e 2).

Os pacientes com ENH leve, apresentaram medula óssea normal (fig. 3 e 4).

4. DISCUSSÃO

Com este trabalho estabelecemos um perfil dos pacientes com ENH. Alguns dos aspectos observados levam-nos a futuras observações, visando entender as alterações em pacientes com ENH. Algumas dessas observações estão ainda em andamento.

A anemia, reticulocitose e a hiperplasia da medula óssea, principalmente a hiperplasia

Tabela 1 - Parâmetros hematológicos para ENL*

Paciente	ENL	Hb (g%)	Ht (%)	WC (/mm ³)	GB.** (%)	PLAO.*** (/mm ³)
1	INTENSO	5,60	19	12300	10,00	640000
2	INTENSO	6,00	20	14700	10,50	600000
3	INTENSO	5,50	19	19000	5,00	600000
4	INTENSO	7,90	27	16400	5,00	280000
5	INTENSO	8,00	27	21400	7,00	600000
6	MODERADO	8,50	27	20200	12,00	950000
7	MODERADO	8,40	28	13000	6,00	420000
8	MODERADO	9,00	30	17500	7,00	520000
	MEDIA	7,36	24,63	16812,50	7,81	576250,00
	DESV PAD	1,42	4,50	3323,27	2,67	193016,47
9	LEVE	11,30	35	18700	2,00	320000
10	LEVE	10,40	32	14200	2,50	220000
11	LEVE	9,80	30	10000	1,80	581300
12	LEVE	12,00	37	12600	0,50	300000
13	LEVE	12,20	38	21600	2,00	300000
14	LEVE	12,40	38	14300	0,80	280000
15	LEVE	12,60	38	18600	0,80	320000
16	LEVE	10,80	33	9300	7,00	270000
17	LEVE	11,20	34	5400	0,70	280000
18	LEVE	13,30	39	5300	2,20	420000
	MÉDIA	11,60	35,40	13000,00	2,03	329130,00
	DESV PAD	1,09	3,06	5586,09	1,89	102167,68

* Erythema nodosum leprosum. ** Reticulócito *** Plaquetas DESV PAD = Desvio padrão

eritróide, com aspectos megaloblásticos no ENH intenso e moderado, sugerem uma anemia hemolítica.. Entre as anemias hemolíticas, selecionamos a anemia hemolítica adquirida, porque todos os pacientes que estudamos foram seguidos no Instituto Lauro de Souza Lima. Eles não tinham nenhuma manifestação de anormalidades hereditárias antes do ENH.

Considerando a admitida patogênese do ENH, a hemólise pode ter origem imunológica ou microangiopática. Desta maneira, do mesmo modo que em outras doenças com base imunológica, a diminuição do número de células T supressoras poderia facilitar a auto-agressão por clones perigosos, que causariam hemólise por auto-anticorpos. Sen et al. descrevem um caso de um paciente com ENH e hemólise, que teve um resultado positivo no teste de Coombs.

Por outro lado a lesão vascular intensa

encontrada no ENH pode sugerir um tipo de anemia hemolítica microangiopática que tem lugar durante essas ocorrências.

A demonstração de complexos imunes no ENH é inconsistente. A alteração da proporção de células T auxiliares/T supressoras, com redução das células T supressoras, seria o primeiro ponto no processo patogênico, permitindo o aumento da quantidade e/ou afinidade de anticorpos precipitantes pelos antígenos do *M.leprae*. Isto levará a formação de complexos imunes, cuja localização pode ser intra ou extravascular; daí o estímulo, através de vários mecanismos, de reações inflamatórias agudas ou subagudas em focos inflamatórios específicos (pele, nervos, vasos), ou em lugares onde os complexos imunes ficam retidos (glomérulos renais). Cada episódio de ENH tem extensão e intensidade variáveis, e, nas ocorrências mais

Tabela 2 .Outros parâmetros para ENL *

PATIENT	ENL	EUGL. LYSIS** (minutos)	FIBRIN.*** (mg%)	IRON (ug/dl)	TIBC° (ug/dl)	PT°° (%)	APTT°°° (sec.)
1	INTENSO	440	405	42	458	100	37
2	INTENSO	400	585	44	430	100	23
3	INTENSO	450	585	29	499	100	40
4	INTENSO	490	720	36	446	100	44
5	INTENSO	354	675	58	440	100	25
6	MODERADO	270	650	42	429	100	26
7	MODERADO	280	630	46	428	86	36
8	MODERADO	310	460	51	441	100	41
MÉDIA		374,25	588,75	43,50	446,38	98,25	34,00
DESV PAD		83,16	107,23	8,82	23,55	4,95	8,14
9	MILD	270	495	71	398	100	34
10	MILD	200	360	58	390	100	34
11	MILD	190	315	26	521	100	26
12	MILD	200	225	92	302	100	29
13	MILD	240	360	95	298	100	26
14	MILD	195	495	66	390	84	28
15	MILD	150	450	72	321	86	37
16	MILD	240	495	62	336	100	34
17	MILD	200	405	73	354	100	15
18	MILD	120	450	89	317	100	15
MÉDIA		200,50	405,00	70,40	362,70	97,00	27,80
DESV PAD		443,62	90,00	20,12	66,90	6,34	7,71

* Erythema nodosum leprosum. ** Euglobulin Lysis Time *** Fibrinogênio

°Capacidade de ligação do ferro total. °°Tempo de protrombina. °°°Tempo da tromboplastina parcial ativada. DESV PAD = Desvio padrão

Tabela 3 .Análise estatística

PARÂMETROS	GRUPO 1°		GRUPO 2°		T	P
	MÉDIA	DESV PAD	MÉDIA	DESV PAD		
Hb	7,36	1,42	11,60	1,09	-7,17	S*
Ht	24,60	4,50	35,40	3,10	-6,04	S
RETICUL.	7,81	2,70	2,00	1,88	5,38	S
PLAQUETAS	576250	193016	329130	102167	3,50	S
WC	16812	3323	13000	5586	1,70	NS**
FERRO	43,50	8,80	70,40	20,10	-3,50	S
TIBC	446,30	23,50	362,70	66,90	3,35	S
FIBRIN.	588,70	107,20	405,00	90,00	3,90	S
EUGL. LISE	374,30	83,10	200,50	43,60	5,72	S

* S = p<0,001; ** NS = Não significativo °ENH intenso/moderado; °°ENH leve

sérias, há uma intensa vasodilatação, tumefação endotelial na região veno-capilar, exsudação serosa, fibrinosa e neutrofílica no tecido intersticial, às vezes com necrose e formação de abscesso. Nos locais onde a inflamação é maior há uma grande redução do fluxo veno-capilar, e também há formação de "roleaux" de eritrócitos, aumento da viscosidade sanguínea, alterações endoteliais secundárias a anoxia e trombose. A exsudação pode distender as paredes dos vasos sanguíneos maiores da derme e da hipoderme, causando dissociação da parede muscular, lesão endotelial e trombose.

A anemia hemolítica microangiopática pode ser encontrada em algumas doenças, onde os pequenos vasos são danificados por mecanismos imunes. Algumas doenças do tecido conjuntivo, caracterizadas por vasculite, como o lúpus eritematoso, síndrome de Sjögren e periarterite nodosa, ocasionalmente podem levar a anemia hemolítica microangiopática. A fragmentação de eritrócitos pode ser encontrada em associação com polimiosite, esclerodermia, granulomatose de Wegener e arterite de células gigantes. Alguns pacientes mostraram depósitos de fibrina nas lesões vasculares. Nessas doenças, os complexos-imunes circulantes iniciam o processo de coagulação, provavelmente atuando sobre as plaquetas. Isto resulta na formação de depósitos de fibrina, que estimula a proliferação de células endoteliais. A formação dos depósitos de fibrina e as alterações endoteliais, incluindo os danos sobre essas células causados pelos complexos-imunes, são responsáveis pela fragmentação de eritrócitos que ocorre em doenças que são caracterizadas pela presença de complexos imunes circulantes.

Todos os pacientes estudados neste trabalho mostraram uma normalização dos níveis de hemoglobina com a remissão do ENH, sem qualquer tratamento específico para anemia. Testamos os pacientes para verificar a presença de corpos de Heinz, visando excluir a deficiência de G-6-PD como uma causa de sua anemia, pelo fato de tomarem sulfona, a qual causa um intenso "stress" oxidativo.

Os pacientes com hanseníase, que às vezes são também portadores da deficiência de G-6-PD podem, enquanto estão usando sulfona,

que é um "stress" oxidativo, desenvolver anemia, normalmente na forma crônica, com redução moderada ou leve dos níveis de hemoglobina. Desta maneira, esta súbita queda de hematócrito durante a evolução do ENH, não pode ser explicada somente pela deficiência de G-6-PD, associada com o uso de dapsona, posto que a maioria dos pacientes estava já tomando a sulfona antes da ocorrência do ENH.

A ocorrência de leucocitose é facilmente compreensível, posto que há vários fatores concomitantes que levam à leucocitose causada pela neutrofilia: o processo inflamatório e a formação de depósitos de complexos-imunes, bem como o grande estímulo que ocorre na medula óssea, em situações de hemólise.

A mesma explicação (estimulação) pode ser responsável pelo aumento do número de plaquetas, em pacientes com anemia secundária ao ENH.

Pudemos observar um aumento do tempo de lise de euglobulina, que era muito evidente nos pacientes com ENH intenso ou moderado, refletindo dessa maneira uma diminuição na fibrinólise. Sob condições normais, a fibrinólise é um processo finamente regulado. Em alguns tecidos, incluindo as plaquetas e endotélio, encontramos um inibidor do ativador tecidual do plasminogênio e uroquinase, denominado PAI-1. A interleucina 1 e o fator de necrose tumoral (TNF), diminuem a secreção do ativador tecidual do plasminogênio e aumentam a elaboração de PAI-1 em culturas de tecido. SARNO et al relatam que 50% dos pacientes virchowianos com ENH mostraram altos níveis de TNF e IL-1, concluindo que o TNF e a IL-1 podem estar envolvidos na reação hanseníca. As interleucinas (TNF e IL-1) são secretadas por macrófagos ativados, durante reações inflamatórias agudas. Em nosso trabalho encontramos um aumento do tempo de lise de euglobulina, que confirma os resultados de trabalhos anteriores. O aumento de TNF e IL-1 pode sugerir que este é um dos mecanismos responsáveis pela diminuição da atividade fibrinolítica nos pacientes com ENH.

Com relação ao tempo de protrombina (TP) e tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT) os resultados encontrados neste trabalho

foram diferentes daqueles mencionados por MUKHERJEE; GHOSH S., que encontraram a APTT aumentada em 50% dos casos; e daqueles mencionados por WIRAVAN et al; que observaram aumento nos valores de APTT em 85% dos casos. O TP não mostrou alterações em nenhum dos trabalhos. Em nosso trabalho, ambos os parâmetros (TP e TTPA) tinham resultados dentro dos padrões normais, que é compatível com a ausência de sangramento ou púrpura nesses pacientes. Por outro lado, em observações prévias do Serviço de Patologia do Instituto, notamos que os acidentes tromboembólicos eram muito freqüentes. A trombose seria causada pela associação da diminuição da atividade fibrinolítica, relatada neste trabalho, com a lesão vascular, que ativa a coagulação através de vias intrínsecas e extrínsecas. A via intrínseca da coagulação seria ativada pela exposição de colágeno atuando como um fator de contato, enquanto a via extrínseca seria ativada pela secreção de tromboplastina dos tecidos danificados pelo processo inflamatório

Pudemos notar que nossos pacientes mostraram baixos níveis de ferro sérico e a capacidade total de ligação do ferro não foi alta, como acontece freqüentemente nas anemias por deficiência de ferro. Na maioria dos casos, a capacidade total da ligação do ferro foi normal, ou nos mais altos níveis da normalidade. Esses achados são compatíveis com aqueles encontrados em pacientes que eram portadores de doença crônica. Nestes, encontramos uma diminuição da concentração de ferro sérico, uma

redução da capacidade total da ligação do ferro e uma saturação subnormal de transferrina. Em pacientes com infecção, a hipoferrêmia se desenvolve logo no início da moléstia, freqüentemente dentro de 24 horas, e é observada mesmo em doenças febris, agudas, autolimitadas ou após uma única injeção de vacina contra o tifo. O grau de hipoferrêmia está relacionada a gravidade da doença subjacente. Desta maneira, quando isso ocorre com pacientes com ENH, temos duas causas superimpostas para a ocorrência da hipoferrêmia: a hanseníase como doença primária e o ENH como uma manifestação aguda do processo inflamatório. Os resultados que obtivemos nos levam a futuras investigações, visando analisar o tipo de hemólise que acontece nos casos com ENH. Eles também sugerem que o principal tratamento, na fase aguda da anemia, é o suprimento de folatos, posto que eles são o fator limitante durante uma grande estimulação da medula óssea.

Outra conclusão importante se relaciona com a profilaxia dos acidentes tromboembólicos nos casos mais graves de ENH, quando toda a atividade fibrinolítica está profundamente danificada. Todas as drogas que levam ao encurtamento das reações agudas de ENH, precisam ser tomadas nos estágios iniciais, principalmente aquelas que diminuem o processo inflamatório agudo, posto que os principais eventos no ENH, estão diretamente relacionados com o processo inflamatório agudo generalizado nesses pacientes.