

RECIDIVA OU REAÇÃO REVERSA?

Diltor V.A. Opromolla

RESUMO – É descrito o caso de uma mulher de 88 anos, portadora de hanseníase BT que foi internada no Instituto "Lauro de Souza Lima", apresentando grandes placas eritematosas em todo o corpo que apareceram abruptamente. Ela, em 1935, já havia sido internada neste Instituto apresentando um quadro semelhante, menos intenso e que desapareceu espontaneamente em 2 anos. Na primeira vez puderam ser demonstrados bacilos somente em uma punção de linfonodo, mas no segundo surto foram visto bacilos em todas as lesões. Em ambas as ocasiões o exame histopatológico das lesões revelou a presença de granulomas tuberculoides. Geralmente este tipo de fenômeno reacional tem uma duração de vários meses e o intervalo entre um e outro pode oscilar entre dois a tres meses até uns poucos anos (cinco anos em um caso descrito por Wade). Em nosso caso o intervalo entre os dois surtos reacionais foi extremamente longo, 40 anos. Ahamos difícil admitir que o too de fenômeno reacional descrito seja devido a uma rein fecção, devido ao too de lesões observadas e o aparecimento de algumas delas junto ao local das lesões regredidas do primeiro surto. Consideramos mais provável que o aparecimento do segundo surto neste caso, está relacionado com a multiplicação de bacilos persistentes que foram destruidos pelo sistema imune, liberando antígenos que desencadearam uma reação de hipersensibilidade retardada cuja expressão clínica foram as lesões cutâneas reacionaisisso poderia explicar qualquer outro surto agudo rotulado como reação reversa que ocorra antes, durante ou após a interrupção da terapêutica. Desta maneira não haveria necessidade em diferenciar reação reversa de recidiva após o término do tratamento e seria então importante reavaliar o real efeito da quimioterapia nesses casos reacionais.

Palavras chave: reação reversa, recidiva, reinfecção.

1. INTRODUÇÃO

As reações mediadas por células, na hanseníase, tem recebido vários nomes: reação reversa, reação "borderline", reação tuberculoide, tuberculoide reacional, reação "upgrading" ou reação "downgrading", reação leprófica tipo I de Jopling. Essas reações se caracterizam por eritema e edema das lesões pré-existentes tuberculoides ou dimorfias e o aparecimento de lesões novas, de caráter agudo e em número variado.

As vezes as lesões reacionais constituem a única manifestação da doença. Nesses casos, quase sempre, placas e nódulos

eritematosos aparecem abruptamente em pele aparentemente normal ou que apresentava somente uma área circunscrita, hipocrômica ou não, com distúrbio de sensibilidade. As lesões em geral são numerosas, ocorrem em todo o tegumento e apresentam algumas localizações características na face, em torno dos olhos, nariz e boca, e regiões palmo-plantares. Esses surtos agudos regridem depois de algum tempo e há casos que apresentam uma tendência a repetição dos mesmos, com ou sem tratamento. Nessa situação o intervalo entre os surtos pode variar bastante, desde poucos meses até alguns anos. Não há um consenso quanto ao significado dessas reações. Naafs⁶ diz que o

resultado de uma reação reversa não é sempre uma melhora ou cura da doença como o nome sugere. Depois que uma reação desaparece o paciente pode estar curado ou pode estar mais tuberculoide ou mais virchoviano. Ele acha que podem estar em jôgo antígenos protetores e não protetores. Uma reação de melhora ("upgrading") é uma reação dirigida contra antígenos protetores que estão relacionados com a resistência a infecção, enquanto que uma reação de piora ("downgrading") está dirigida a antígenos não protetores.

Tivemos a oportunidade de observar uma paciente em que as lesões reacionais eclodiram 40 anos após ter apresentado manifestações semelhantes e que regrediram espontaneamente. As novas lesões vieram acompanhadas do reaparecimento de bacilos alcose-acido resistentes e em maior número do que na primeira vez. Esses fatos que constituem o motivo desta apresentação, falam a favor de que essas reações estejam de algum modo relacionadas com a multiplicação de bacilos.



Fig. 1. Placas eritematosas disseminadas apresentadas pela paciente em 1935.

2. DESCRIÇÃO DO CASO

L.M.A. fem. branca foi internada no Instituto "Lauro de Souza Lima" em setembro de 1935, com 48 anos de idade. Na ocasião apresentava máculas eritematosas extensas de limites mais ou menos nítidos, na face, tronco e membros (Fig. 1). Havia perturbação da sensibilidade ao nível das lesões. Os linfonodos inguinais estavam aumentados de volume. A baciloscopia foi negativa no muco nasal e em lesões cutâneas, mas foram encontrados bacilos álcool-acido resistentes em punção ganglionar. Uma biópsia mostrou infiltrado com características que se aproximavam daquelas do tipo tuberculoide (Foto 1). Já em janeiro de 1936 as lesões estavam em regressão e recebeu alta em setembro de 1938 sem lesões em atividade. A partir de então, nunca mais apresentou lesões cutâneas que lembrassem hanseníase e não recebeu mais nenhum tratamento para a moléstia. Em dezembro de 1974, com 88 anos de idade, foi novamente internada em nosso Instituto com



Foto 1. Novo surto com lesões em placas em 1974.

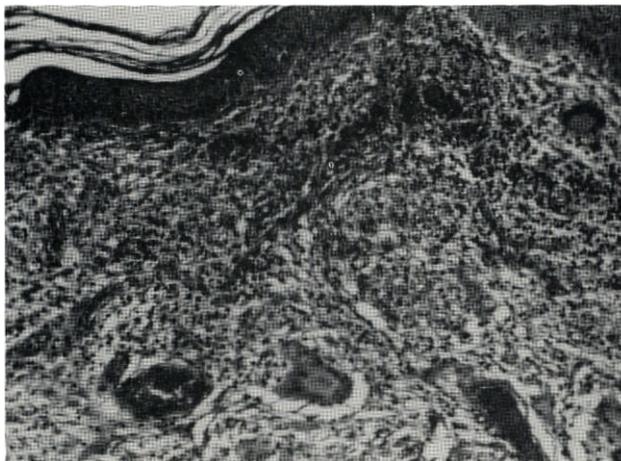


Foto 2. Biópsia de pele em 1935 - Reação inflamatória ,ronica granulomatosa frouxa, com edema intersticial!, numerosos gigantácitos. HE: aumento original: 40 x.

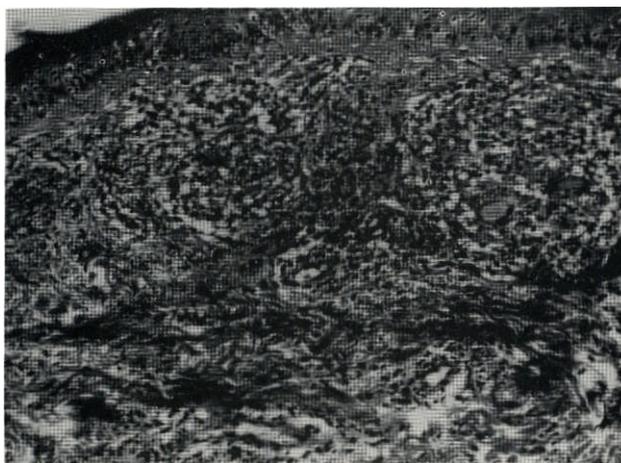


Foto 3. Biópsia de pele 1974 - Reação inflamatória granulomatosa frouxa, com edema intersticial, numerosos gigantácitos. HE: aumento original: 40 x.

história de diabete, hipertensão arterial e o aparecimento há 1 mês de lesões cutâneas disseminadas. Ao exame apresentava grandes placas eritematosas, de limites nítidos, contornos irregulares e circunscrevendo area central de pele aparentemente normal, na face, tronco e membros (Foto 2).As mãos estavam infiltradas e o nervo cubital direito era mais calibroso que o esquerdo, mas não referia dor a palpação de ambos.A baciloscopia realizada em esfregaços retirados de 6 lesões, mostrou-se positiva com

uma ou duas cruces em cada uma com raros bacilos típicos. Foram realizadas também três biópsias que apresentavam todas o mesmo aspecto (Foto 3). Epiderme sem alterações e no derme, em torno de vasos e anexos, observava-se infiltrado inflamatório que em algumas areas era representado por histiácitos e raros linfócitos em meio a intenso edema e tendo um arranjo frouxo. Por vezes as células histiocitárias tinham características epitelióides e esboçavam arranjo granulomatoso. Em alguns focos o arranjo

granulomatoso era nítido, bem definido, com a presença de gigantócitos tipo Langhans. A baciloscopia nas biópsias variava de uma a três cruzes

3. DISCUSSÃO

Nas duas ocasiões a paciente apresentou um quadro reacional, mas a baciloscopia em 1935 só foi positiva na punção de um linfonodo sendo negativa nas lesões, e a de 1974 foi positiva em todas as lesões examinadas. A histologia no primeiro surto já apresentava granulomas tuberculoides da mesma forma que no segundo, só que neste o infiltrado era mais intenso.

Apesar do tempo que separa um surto do outro, tem-se a impressão de que são idênticos, com variação apenas na sua intensidade. Se usássemos a classificação de Ridley e Jopling essa paciente seria provavelmente um caso BT, mas Wade a definiria como um tuberculoide major e segundo a classificação de Madri ela seria um caso tuberculoide reacional.

Seja como for, esses casos reacionais, em que as lesões agudas constituem a única manifestação da doença, quando as lesões regredem é como se o paciente tivesse se curado e muitas vezes é isso mesmo que acontece.

Autores como Wade e Souza Lima^{7,9,10,11}, documentaram muito bem esses casos na era pré-sulfônica. Segundo eles em alguns pacientes as lesões reacionais desaparecem definitivamente após um ou mais surtos e em outros, com a repetição dos mesmos, as lesões vão modificando os seus caracteres morfológicos e acabam assumindo aspectos semelhantes ao das lesões virchovianas. Os surtos reacionais tem uma duração variável. Souza Lima e Souza Campos⁷ dizem que em uma série de casos, encontraram este tempo variando de um mínimo de três meses a um máximo de 24, em pacientes que não tiveram a sua evolução interrompida pela repetição dos surtos agudos. O intervalo entre os surtos também varia de meses a alguns anos. Wade¹⁰ descreveu um caso que apresentou um intervalo de cinco anos entre um episódio reacional e outro.

Com relação a baciloscopia durante os surtos, Souza Lima e Souza Campos⁷ acham que a presença de bacilos nas lesões reacionais é a regra, e dizem que esta positividade apresenta um caráter que a distingue da positividade das lesões da forma virchoviana; nestas ela permanente, naquelas é transitória, não parecendo haver relação entre sua intensidade e a do surto, decrescendo a medida que decrescem os fenômenos da reação. Lowe falando da regressão das máculas espessas vermelhas que esses casos apresentam diz que a melhora clínica é acompanhada de acentuada diminuição do número de bacilos e finalmente do seu desaparecimento.

Hoje, mesmo sob a ação da terapêutica vemos os surtos se repetirem 2 a 3 meses após o desaparecimento do primeiro e as vezes até 1 ano depois. Os surtos sucessivos podem apresentar um número maior de lesões mesmo que o indivíduo não tenha feito uso de corticoesteróide, o que em caso afirmativo poderia fazer pensar em um efeito "rebote".

A nossa paciente apresentou um surto reacional 40 anos após o primeiro. Este regrediu espontaneamente depois de alguns meses e ela recebeu alta. Não fez nunca mais uso de qualquer medicamento, mesmo depois que as sulfonas foram introduzidas no Brasil, e negou o reaparecimento de lesões na pele até há algumas semanas antes da segunda internação.

Teria ela se infectado novamente? Esta é uma hipótese que não pode ser descartada, embora seja difícil admitir uma nova infecção originando o mesmo tipo de lesões do primeiro surto apesar de mais exuberantes e numerosas, e muitas delas se localizando em áreas limítrofes daquelas mais antigas.

Mas, é possível admitir-se também que houve uma reativação de sua doença. Na tuberculose, o indivíduo pode apresentar um complexo primário originado na infância, e, anos depois, após uma intercorrência clínica ou o uso de corticoesteróides, pode sofrer o que se denomina de infecção endógena, com reativação da tuberculose. Isso pode ocorrer porque o *M. tuberculosis* permaneceu quiescente no foco primário pulmonar. Há outros exemplos como esse, relacionados com fungos. Lacaz (3) cita que

em 1960, Oliveira e Baptista registraram em Coimbra (Portugal) caso de paracoccidiodomicose em paciente que havia residido oito anos no Brasil trabalhando na lavoura e no corte de madeira nas florestas do Estado de São Paulo. Vinte e três anos depois, em Portugal, desencadeou-se a doença sob a forma de lesões mucosas, ganglionares e pulmonares. Os autores sugerem então que o período de latência, no presente caso, foi longo, o parasita ficando em equilíbrio com o hospedeiro provavelmente sob a forma de um processo pulmonar que regrediu espontaneamente e que se reativou anos depois. Eld cerca de 14 casos como este descritos na literatura³.

O que ocorreu na paciente em estudo pode ser explicado com base nesses fatos. Alguns bacilos permaneceram metabolicamente inativos, persistentes, após a regressão das lesões em 1935 e voltaram a se multiplicar quando o doente, 40 anos depois, idosa (88 anos) com problemas cardíco-vasculares e uma hiperglicemia, se bem que discutível, apresentava já uma provável alteração imunológica. O fato dos bacilos terem reaparecido em maior número do que na primeira vez depois de tanto tempo, fala a favor de que houve realmente uma multiplicação do *M. leprae* e sugere que o quadro reacional esteja relacionado de alguma forma com essa multiplicação.

Poder-se-ia pensar que os bacilos voltando a se multiplicar, estimulam o sistema imune, que apesar de alterado consegue destruí-los na sua maior parte, tanto é que a baciloscopia neste caso revelou apenas raros bacilos com morfologia íntegra, dando origem a antígenos que desencadeariam uma reação de hipersensibilidade retardada que se traduziu clinicamente pelas lesões cutâneas observadas.

Se isso realmente ocorreu, a mesma explicação poderia ser dada para aqueles quadros reacionais que se repetem após períodos menores do que em nosso caso e mesmo, porque não, para todos aqueles surtos rotulados como reação reversa.

Na hanseníase virchoviana antes do início da terapêutica, o número de bacilos existentes é cerca de 10^{11} mas somente 10^5 são considerados vivos (2). Isso faz crer que

o organismo humano não seja um "habitat" ideal para o *Klebsiella*. A explicação para esse fato poderia ser os níveis mais baixos no bacilo de enzimas como a superóxido-dismutase e a peroxidase comparadas com os de outras micobactérias, e ausência de catalase. Esse ambiente impróprio deve também gerar um certo número de germes persistentes ou seja, germes que permanecem metabolicamente inativos e incapazes de se multiplicar nesse ambiente hostil.

Observando-se a várias formas clínicas da hanseníase, em quais delas deveríamos encontrar uma percentagem maior de bacilos persistentes? Certamente nas formas dimorfas e tuberculoides porque o "habitat" é inadequado não só devido as deficiências enzimáticas do bacilo mas também devido a um sistema imune mais ou menos atuante.

Todas as manifestações que ocorrem em paciente dimorfo e tuberculoides se caracterizam pela agudização de lesões pre-existentes e aparecimento de novas lesões de caráter agudo com eritema e edema predominantes ou simplesmente o surgimento abrupto de lesões reacionais com morfologia dimorfa em casos aparentemente virchovianos. Parece não haver nenhuma diferença nessas reações mesmo que se queira fazer conotações com uma situação "downgrading" ou "upgrading". Segundo Naafs⁶, uma reação reversa em pacientes não tratados pode ser devida a multiplicação de bacilos que aumentam a carga antigênica, sensibilizando desta maneira o sistema imune mediado por células. As reações reversas em pacientes BT e BB em tratamento poderiam ser explicadas, de acordo com 61e, pela sensibilização do sistema imune pelos antígenos liberados de bacilos mortos ou que estão sendo destruídos. Mas, em nossa opinião todas essas reações refletem a multiplicação de bacilos que permaneciam persistentes por períodos variáveis e que uma vez destruídos, os seus produtos desencadeariam os surtos reacionais mesmo na vigência do tratamento ou após o seu término.

Esses fatos, uma vez comprovados, poderiam ter implicações terapêuticas importantes.

Durante o tratamento as drogas podem ou não atuar sobre os germes e se atuam, sua

ação pode não ser completa. Que os bacilos podem ser destruídos mesmo na ausência da terapêutica é sugerido pelo seu desaparecimento ou diminuição do seu número, como já comentamos, e pela morfologia dos mesmos durante o surto. Bungeler e Alayon' falando da baciloscopia nos cortes histológicos de biópsias de casos reacionais dizem que os bacilos quase sempre apresentam alterações degenerativas acentuadas. Seja pela ação do organismo, seja pelo efeito terapêutico, muitos dos bacilos que voltam então a se multiplicar são destruídos e consequentemente liberam antígenos.

Para as drogas atuarem integralmente, elas precisam apresentar características especiais, isto é sua atividade sera tanto maior quanto mais rápida for o início de sua atuação terapêutica. Na tuberculose admite-se que exista uma pequena população de bacilos persistentes (além de outras) que são encontradas no cdseo e que costumam se multiplicar eventualmente durante um período muito curto, cerca de 30 minutos. Contra essa população, drogas altamente bactericidas como a isoniazida não tem ação porque sua atividade só se inicia depois de 12 horas. Somente a rifampicina pode destruir esses germes porque sua ação se inicia em 15

minutos⁸.

Na hanseníase, a sulfona e a clofazimina provavelmente não teriam tempo de atuar sobre o M.leprae antes das reações ocorrerem, permitindo que o organismo atue primeiro. A própria rifampicina, se for administrada uma vez por mês como nos esquemas preconizados pela OMS, poderia não atuar sobre os bacilos que se multiplicam se o período de multiplicação for curto e não coincidir com o momento da dose mensal.

Esses fatos sugeririam a necessidade de adequar a terapêutica para esses casos reacionais. Aqui não se trata de ver se o paciente pode tornar o remédio diariamente ou não, mas de procurar que os medicamentos atuem efetivamente sobre os germes, administrando-os de maneira contínua ou intermitente.

Finalmente, se a multiplicação bacilar for mesmo à causa das reações reverses, um enfoque diferente deverá ser dado naturalmente àquelas reações que ocorrem após o término do tratamento primeiro eliminando a necessidade da distinção do que é reação reversa ou recidiva, e em segundo lugar exigindo uma reavaliação do real efeito da quimioterapia nesses casos.

SUMMARY- *A woman, eighty eight years old, was admitted in the "Lauro de Souza Lima" Institute presenting acute, large, erythematous "BT" plaques in her body. She was previously admitted at the Institute in 1935, forty years ago, presenting similar although less intense lesions that disappeared spontaneously after 2 years. In the first reactional episode bacilli were found only in a lymph node puncture. During the second reaction bacilli could be found in all lesions. Histopathology showed tuberculoid granulomas in both episodes. Usually, this sort of acute phenomenon has a duration of several months and the gap between the first and the next is from 2-3 months to several years (5 years in a case described by Wade). In our case the interval between the two eruptions was extremely large, 40 years! We may consider in this case the possibility of a reinfection but it is difficult to admit this fact due to the type of the new lesions observed and the appearance of some lesions near the site of the former ones. We believe that it is easier to accept the hypothesis of a relapse. In this sense, we believe that persisting bacilli multiply after 40 years, are destroyed, in part or totally, by the immune system and resultant antigens elicit a delayed hypersensitivity reaction presenting acute cutaneous lesions as clinical expression. If this is true, we can extrapolate this fact to explain all the reversal reactions occurring before, during and after treatment. Thus, after completion of treatment, there is no need to differentiate between reversal reaction and relapse and, moreover, it will be necessary to reappraise the effect of chemotherapy in such cases.*

Key words: reversal reaction, relapse, reinfection.

O autor agradece o Serviço de Patologia do Instituto de Saúde do Estado de São Paulo pela lamina relative a biópsia realizada em 1935, e ao Dr. Raul Negrão Fleury médico-patologista do Instituto "Lauro de Souza Lima" pelos laudos histopatológicos e pelas fotografias das lâminas correspondentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BONGELER, ALAYON apud LIMA, L.S., CAMPOS, N.S. Lepra Tuberculoid: estudo clinico histopatológico. São Paulo: **Renascença**, 1947. p. 183.
2. GROSSET, J.H. Recent developments in the field of multidrug therapy and future research in chemotherapy of leprosy. **Leprosy Rev.**, **57**, p. 223-234, 1986. Supplement 3.
3. LACAZ, C.da S., PORTO, E. & MARTINS, J.E.C. Micologia Médica São Paulo: **Sarvier**, 85.Ed., 1991, pg. 263-264.
4. LIMA, L. DE S.& CAMPOS, N.DE S. Lepra tuberculoid: estudo clinico-histopatológico. Sao Paulo: **Renascença**, 1947.
5. LOWE, J. A study of macules in nerve leprosy with particular reference to the tuberculoid macule. **Leprosy in India**, **V 8**, n. 3, p.97- 112, July, 1936.
6. NAAFS, B. Reactions in leprosy. Biol. **Mycobac.**, **3**, p.360-402, 1989.
- 7.
8. ROSEMBERG, J. Quimioterapia da tuberculose. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, **v.29**, n5/6, p.90-100, maio/junho, 1983.
9. WADE, H. W. & RODRIGUEZ, J.N. Borderline tuberculoid leprosy. **Int. J. Leprosy**, **v.8**, n.3, p.307-332, July-September, 1940.
10. WADE, H.W. & RODRIGUEZ, J.N. Development of major tuberculoid leprosy. **Int. J. Leprosy**, **v.7**. n.3, p.237-340, July- September, 1939,
11. WADE, H.W. Tuberculoid changes in leprosy. II. Lepra reaction in tuberculoid leprosy. **Int. J. Leprosy**, **v.2**, n3, p. 279-292, August- October, 1943.

OPROMOLLA, D.V.A. & FLEURY, R.N. Classification of leprosy. In: INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 110., Mexico City, 13-18/1978. Proceedings. Amsterdam: **Excerpta Medica**, 1980, p. 254- 260.