

Diagnóstico clínico diferencial entre reações Tipo 1 e Tipo 2

Differential clinical diagnostic between type 1 and type 2 reactions.

Ben Naafs¹

Cacilda da Silva Souza²

Cássio César Ghidella³

Jaison Antonio Barreto⁴

João Regazzi Avelleira⁵

José Cabral⁶

Marisa Göbbel⁷

Esta seção destina-se a apoiar clínicos, não hansenólogos, trabalhando com hanseníase em unidades básicas de saúde. Portanto é eminentemente prática, e foi baseada nas respostas de hansenólogos experientes, a questionário proposto pela Editoria do periódico.

O texto preparado a partir destas respostas foi submetido aos mesmos profissionais para eventuais comentários e correções. Usamos apenas informações destes profissionais para elaboração do texto abaixo, mas acrescentamos bibliografia pertinente elaborada pela Dr^a Cacilda da Silva Souza.

Na hanseníase, em geral, e provavelmente devido à baixa antigenicidade do *Mycobacterium leprae*, as lesões cutâneas e neurais têm evolução lenta e progressiva, com escassos sinais inflamatórios. No entanto, em qualquer fase evolutiva, mas principalmente durante o tratamento específico, podem ocorrer episódios reacionais, onde as lesões se tornam mais eritematosas, edematosas e aparecem novas lesões. Em episódios de maior intensidade, pode ocorrer necrose e ulceração das lesões. Estas alterações inflamatórias afetam também os nervos periféricos, com tumefação, dor, distúrbios motores e de sensibilidade nos territórios inervados.

O quadro estrutural das reações dos indivíduos classificados como tuberculóides e dimorfos consiste de granulomas de padrão tuberculóide, com graus variados de diferenciação das células epitelióides, associado à congestão e edema intersticial. Os granulomas mostram-se mais extensos do que nas manifestações não reacionais, são confluentes, podendo haver deposição intersticial de fibrina e necrose, principalmente ao longo do trajeto de nervos cutâneos, e, mais raramente, ulceração (reação tipo 1 de Jopling).

O quadro estrutural das reações nos pacientes virchovianos, e menos comumente nos dimorfos virchovianos, é a inflamação aguda, assendada sobre granulomas virchovianos regressivos, com congestão, edema, deposição intersticial de fibrina, afluxo de neutrófilos, necrose tecidual e abscedação. São frequentes as trombose de vênulas e, mais raramente, há vasculites agudas com necrose cutânea e ulceração (reação tipo 2 de Jopling ou Eritema Nodoso Hansênico). Estas reações têm diferentes patogêneses, aspectos clínicos e tratamentos. A reação tipo 1 é uma exacerbação da reação imune celular, própria dos indivíduos tuberculóides e dimorfos. A reação tipo 2 é uma inflamação aguda, com afluxo de neutrófilos para fagocitose de complexos imunes e, portanto, representa hipersensibilidade imune humoral.

A maior parte dos episódios reacionais desenvolve-se durante o tratamento específico. Assim, um indivíduo normalmente oligossintomático, e em processo de regressão das lesões específicas, em dias ou poucas semanas, apresenta recrudescimento das lesões pré-existentes e/ou aparecimento de novas lesões, por vezes acompanhadas de dores neuríticas e/ou perda de funções sensitivo-motoras das extremidades. É uma situação angustiante, pois sugere ao paciente ineficácia ou mesmo ação deletéria do tratamento. As dores neuríticas, os sintomas sistêmicos e, por vezes, as evidências de comprometimento de outros órgãos nas reações tipo 2 geram angústia, ansiedade e até mesmo depressão. Situação semelhante (ou pior) se delineia em reações pós-alta medicamentosa. Nestas circunstâncias, o médico precisa chegar ao diagnóstico correto para a conduta terapêutica adequada e tranquilização do paciente, esclarecendo-o que não se trata de recidiva, e que o tratamento vai prosseguir normalmente, com alta no prazo previsto.

Para um médico bem treinado e com experiência em hanseníase não há, em geral, dificuldades na distinção entre reações tipo 1 e tipo 2. A reação tipo 1 instala-se em indivíduos previamente diagnosticados como tuberculóides ou dimorfos, é mais ou menos progressiva (no prazo de uma a duas semanas), normalmente sem comprometimento do

¹ M.D., Ph.D., Dermatovenereologist, Department of Dermatology and Venereology, Dijkzigt Hospital, Erasmus University Rotterdam, The Netherlands. Department of Dermatology and Venereology, Academic Hospital Leiden, The Netherlands. Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru/SP, Brasil. * B. Naafs: Gracht 15, 8485KN Munnekeburen, The Netherlands. benaafts@dds.nl

² Prof^a Dr^a da Divisão de Dermatologia do Departamento de Clínica Médica, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP e Coordenadora da Liga de Combate à Hanseníase "Luiz Marino Bechelli". Av. Bandeirantes, 3900. Campus Monte Alegre. Ribeirão Preto/SP. CEP: 14048-900. cssouza@fmrp.usp.br

³ Dermatologista do Centro de Saúde de Rondonópolis/MT

⁴ Dermatologista e Hansenologista do Instituto "Lauro de Souza Lima". Bauru/SP

⁵ Dermatologista. Diretor do Instituto Estadual de Dermatologia Sanitária do Estado do Rio de Janeiro. IEDS-RJ. Rua Godofredo Viana, 64. Jacarepaguá, Rio de Janeiro. CEP 20.231-092. Tel 2423.3069; 2423.3065 avelleira@unikey.com.br

⁶ Dermatologista. Médico do PSF de Cuiabá/MT

estado geral. Observa-se eritema e tumefação nas lesões pré-existentes, cujos limites se tornam mais evidentes e definidos, e novas lesões aparecem. Pode haver um certo grau de hiperestesia ou parestesia nestas lesões, mas não há dor espontânea ou ao toque, e a temperatura das lesões pode ser, nas fases iniciais, discretamente aumentada em relação à pele normal. Os nervos podem se tornar dolorosos, espontaneamente ou à palpação, por vezes com sensação de espessamento ao exame físico. Raramente, indivíduos em reação tipo 1 podem apresentar febrícula ou leve comprometimento do estado geral. Em alguns casos mais graves, há edema intenso de face e de extremidades e, em outros, as lesões cutâneas podem apresentar bolhas, necrose e ulceração.

Há reações tipo 1 onde se observa apenas o comprometimento de nervos, e a sintomatologia já referida não é acompanhada por lesões cutâneas. Por vezes, a única manifestação da reação tipo 1 é o aparecimento mais ou menos rápido de alterações motoras e sensitivas nas extremidades. As reações tipo 1 podem se estender por meses ou até anos, mas em geral regredem entre 4 e 6 meses, deixando como seqüelas máculas ou áreas atróficas. As reações tipo 2 ocorrem em indivíduos previamente classificados como virchovianos, em geral em torno do 4^o ao 6^o meses de tratamento; mais raramente, podem ser a primeira manifestação da doença, ou aparecer após a alta medicamentosa. Há um período prodrômico, em que o paciente sente mal-estar geral, febre, adinamia, inapetência e, por vezes, dores articulares. Em poucos dias, novas lesões aparecem sobre lesões virchovianas regressivas ou sobre pele aparentemente sã. São pápulas, nódulos e placas eritematosas, dolorosas ao toque e com temperatura sensivelmente mais elevada do que a pele adjacente. Estas lesões podem se tornar hemorrágicas, vésico-bolhosas, pustulares ou ulcerativas. Os sintomas gerais do período prodrômico se acentuam, as lesões permanecem por algumas semanas, e regredem deixando seqüelas de acordo com a intensidade das lesões agudas; em geral, resta apenas hiperemia local. Dependendo da intensidade das lesões, há edema de extremidades, podendo haver também intenso processo destrutivo ósteo-articular ("mão ou pé reacional"). Também nas extremidades, em áreas de lesões confluentes, pode-se desenvolver paniculite difusa, que quando regride deixa indurações extensas da pele e do tecido celular subcutâneo. Neurites podem acompanhar os episódios de reação tipo 2, têm instalação abrupta, sintomatologia exuberante, mas o dano neurológico é de instalação mais lenta em relação à reação tipo 1. Os sintomas podem regredir espontaneamente em 2 a 4 semanas, e o tratamento com corticóides pode preservar o nervo.

A falta de resistência imune celular, nos indivíduos com hanseníase virchoviana, permite que os bacilos atinjam várias localizações orgânicas, onde

também se desenvolvem lesões granulomatosas semelhantes às aquelas cutâneo-neurais. As reações tipo 2 podem se manifestar nestas localizações, produzindo inflamações e manifestações clínicas, como artrites e artralguas, periostites, linfadenomegalia dolorosa, orquites, iridociclites, episclerites, lesões em mucosa oral, nasal, faríngea e laringea, hepatoesplenomegalia, hematúria e proteinúria. Após o advento da poliquimioterapia tem-se a impressão de que a frequência e intensidade destas manifestações viscerais diminuiu, mas ainda se observa o comprometimento inflamatório de mucosas de vias respiratórias altas, artrites, linfadenites, episclerites e iridociclites. Mais raramente, sinais e sintomas de envolvimento inflamatório isolado de qualquer dessas localizações podem ser a única manifestação da reação tipo 2 (equivalente reacional). Os episódios de reação tipo 2 perduram em média de três a quatro semanas, mas novos surtos frequentemente aparecem, com lesões recentes coexistindo com lesões antigas. Por vezes, o eritema nodoso hanseniano torna-se crônico por meio de episódios subentrantes.

Tendo em vista os quadros clínicos acima definidos, o diagnóstico diferencial entre reação tipo 1 e tipo 2 é relativamente simples, porém há determinadas situações em que se torna mais difícil, ou seja:

1. Em quadros de reação tipo 1 desenvolvidos de maneira mais rápida, com múltiplas lesões nodulares eritemato-edematosas pequenas e generalizadas.
2. Episódios de reação tipo 2 de pequena intensidade, com sintomas gerais mais leves e não tão evidentes.
3. Episódios de reação tipo 2 com manifestações cutâneas tipo eritema polimorfo, as quais podem ser confundidos com lesões de hanseníase dimorfa reacional.
4. Reações com envolvimento exclusivamente neural.

Nestas situações, alguns critérios de observação clínica podem auxiliar o diagnóstico diferencial:

1. Avaliar a história pregressa da doença, buscando-se a correta classificação clínica, ou seja, se trata de caso de hanseníase dimorfa (onde é mais provável a reação tipo 1) ou de hanseníase virchoviana (reação tipo 2).
2. Inquirir sobre a ocorrência de episódios reacionais prévios, que podem ser mais característicos que o atual.
3. Procurar, no exame físico, algumas características da hanseníase virchoviana, como, desabamento de pirâmide nasal,

obstrução nasal, infiltração de lóbulos de orelhas, ginecomastia, despilificação, etc.

4. Observar que nas reações tipo 1 há recrudescimento das lesões pré-existentes e aparecimento de novas lesões. Nas reações tipo 2 novas lesões surgem sobre lesões virchowianas regressivas, as quais não se reativam.
5. As lesões das reações tipo 1, em geral, não são dolorosas (espontaneamente ou ao toque).
6. De modo geral, na reação tipo 1, os sintomas gerais são discretos e não se observa comprometimento inflamatório de articulações, vísceras, mucosas e olhos.
7. As reações tipo 2 têm aparecimento mais abrupto (dias) enquanto que as reações tipo 1 são de instalação mais lenta (semanas).
8. Nas reações com comprometimento puramente neural é interessante tentar definir, por meio da história e do exame físico (item 1), qual provável forma clínica de hanseníase ou quais foram as características dos episódios reacionais prévios. Em geral, a neurite da reação tipo 2 tem instalação abrupta, mas os danos neurológicos são de evolução mais lenta enquanto a neurite da reação tipo 1, por vezes, de modo abrupto, determina comprometimento motor e sensitivo severo ("mão é pé caído"). A neurite da reação tipo 1 é constante, enquanto que na reação tipo 2 passa por episódios de exacerbação e remissão. De qualquer maneira, frente a neurites, indica-se a instalação precoce de corticosteróides em doses imunossupressoras.

As reações tipo 1 que se desenvolvem após a alta medicamentosa, principalmente as mais tardias, necessitam ser diferenciadas de recidivas. Havendo dúvidas diagnósticas, a biópsia é imperativa, basicamente para pesquisa de bacilos típicos que indicam proliferação bacilar recente. Alternativamente, pode-se realizar a inoculação de material de biópsia em pata de camundongo, a qual se presta tanto para verificação de resistência medicamentosa quanto para confirmação da viabilidade dos bacilos. Os critérios clínicos para definição de resistência ou recidiva, de modo simplista, baseiam-se na precocidade e velocidade da instalação de novas lesões, bem como a resposta aos corticosteróides. Lesões de aparecimento muito tardio, progressivo e que não respondem aos corticosteróides caracterizam, em geral, recidiva.

Na vigência do tratamento podem ocorrer, embora raramente, reações de hipersensibilidade à sulfona. Estas têm morfologia muito distinta tanto de reações tipo 1 quanto de reações tipo 2. Não há neurite associada, as lesões em geral se localizam em áreas fotoexpostas e se acompanham de prurido. São pápulas e placas eritemato descamativas desde o início,

com escamas úmidas, próprias de processos eczematosos, ou secas, em casos de reações predominantemente fototóxicas.

Bibliografia

Becx-Bleumink M, Berhe D. Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy: experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia. *Int j lepr* 1992; 60(2):173-184.

CNDS/CENEPI/FNS/Ministério da Saúde (BR). Guia de controle da hanseníase. 2ed., Brasília (DF); 1994. 156 p.

Britton WJ. The management of leprosy reversal reactions. *Lepr rev* 1988; 69:225-234.

Fleury RN. Patologia e manifestações viscerais. In: Opromolla DVA, editor. *Noções de hansenologia*. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato; 2000. p.63-71.

Foss NT, Oliveira EB, Silva CL. Correlation between TNF α production, increase of plasma C-reactive protein level and suppression of T lymphocyte response to concanavalin A during erythema nodosum leprosum. *Int j lepr* 1993; 61:218-25.

Groenen G, Janssens L, Kayembe T, Nollet E, Coussens L, Pattyn SR. Prospective study on the relationship between intensive bactericidal therapy and leprosy reactions. *Int j lepr* 1986; 54:236-44.

Harboe M. Overview of host-parasite relations. In: Hasting RC, editor. *Leprosy*, 2nd edition. New York: Churchill Livingstone; 1994. p.87-112.

Hogeweg M, Kiran KU, Suneetha S. The significance of facial patches and type I reaction for the development of facial nerve damage in leprosy. A retrospective study among 1226 paucibacillary leprosy patients. *Lepr rev* 1991; 62:143-9.

Job C. Pathology of leprosy. In: Hasting RC, editor. *Leprosy*, 2nd edition. New York: Churchill Livingstone; 1994. p.193-224.

Languillon J, Carayon A. Examens de laboratoire dans la lèpre. In: Languillon J. *Précis de Léprologie*. 2^a édition. Paris: Masson; 1986. p.225-244.

Manandhar R, LeMaster JW, Roche PW. Risk factors for erythema nodosum leprosum. *Int j lepr* 1999; 67:270-8.

Nery JAC, Garcia CC, Wanzeller SHO, Sales AM, Gallo MEN, Vieira, LMM. Características clínico-histopatológicas dos estados reacionais da hanseníase em pacientes submetidos à poliquimioterapia (PQT). *An Bras Dermatol* 1999; 74:27-33.

Opromolla DVA. Manifestações clínicas e reações. In: Opromolla DVA, editor. *Noções de hansenologia*. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato; 2000. p.51-8

Pfaltzgraff RE, Ramu G. Clinical leprosy. In: Hasting RC, editor. *Leprosy*, 2nd edition. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 237-287.

Rea TH Elevated platelet counts and trombocytosis in erythema nodosum leprosum. *Int j lepr* 2002; 70:167-173.

Rea TH: Decreases in mean hemoglobin and serum albumin values in erythema nodosum leprosum. *Int j lepr* 2001; 69: 318-324.

Souza CS. As formas clínicas da hanseníase e seus diagnósticos diferenciais. *Medicina (Ribeirão Preto)* 1997; 30:325-34.

Souza CS, Pena GO, Gonçalves HS, Avelleira, JCR Foss NT, Talhari S. Manejo das reações hansênicas. In: *Manual de Condutas*. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia; 2004. p.93-109.

Van Brakel WH, Khawas IB, Lucas SB. Reactions in leprosy: an epidemiological study of 386 patients in west Nepal. *Lepr rev* 1994; 65:190-203.