

## SEÇÃO ANÁTOMO-CLÍNICA

CENTRO DE ESTUDOS  
"REYNALDO QUAGLIATO"

(Hospital Lauro de Souza Lima,  
Bauru, São Paulo, Brasil).

REAÇÃO DE TIPO PSEUDO-EXACERBAÇÃO E CARCINOMA BRONQUIOLAR DOS PULMÕES.

Anátomo-patologistas : R. N.  
FLEURY e Marlene de OLIVEIRA  
Clínicos : Isabel C. P. CÂMARA e  
Somei URA

RESUMO — Um paciente, portador de infecção hansênica há 20 anos, e considerado como virchowiano inativado, apresentou nos últimos 4 anos de vida, dois surtos de reação de pseudo-exacerbação (reação reversa), o último deles coincidindo com internação onde foi diagnosticado um carcinoma bronquiolar dos pulmões, cujo agravamento ocasionou o óbito. Discutem-se as dificuldades do diagnóstico clínico diferencial deste tipo de carcinoma pulmonar com outras patologias com características clínicas e evolutivas semelhantes, bem como a dificuldade de se chegar a este diagnóstico apenas pela análise de uma biópsia pulmonar. Em relação às reações de pseudo-exacerbação, duas interpretações são postas em confronto, e é salientada a hipótese destas reações se desenvolverem como resposta a surtos de proliferação bacilar que podem ocorrer em pacientes dimorfos em qualquer fase da evolução da infecção, devido a tratamento inadequado ou resistência medicamentosa. Também analisa-se a eventual relação do último surto reacional com alterações da imunidade celular secundárias ao desenvolvimento da neoplasia pulmonar.

**Palavras-chave:** Hanseníase dimorfa. Hanseníase virchowiana. Reação de pseudo-exacerbação. Carcinoma bronquiolar. Pulmão.

### 1 RESUMO CLÍNICO

Um paciente branco com 61 anos de idade foi internado no Hospital com queixas de dor aguda no peito, principalmente à inspiração, e sem outras queixas. Nos antecedentes referia surtos freqüentes de traqueobronquite e dores na coluna cervical. Foi fumante inveterado até 20 anos atrás, era pintor

e pedreiro e, durante 4 anos, trabalhou em indústria de fabricação de tintas. Vinha sendo acompanhado no Hospital há 20 anos (1961) com o diagnóstico inicial de hanseníase virchowiana confirmado por biópsia. Na evolução apresentou vários surtos de eritema nodoso e após 8 anos de tratamento as baciloscopias tornaram-se negativas, embora referisse surtos de eritema no

doso até 9 anos atrás. Fazia tratamento irregular e há 4 anos (1977) surgiram tubérculos disseminados em tronco e membros e placas eritemato-violáceas e edema nas mãos. Uma biopsia cutânea demonstrou hanseníase dimorfa com 3+ de bacilos. O tratamento foi regularizado e 2 anos após um exame dermatológico referia apenas ptiíriase versicolor. O exame clínico na internação referida demonstrou um paciente em regular estado geral, agitado, gemente, taquidispnéico, acianótico e com mucosas coradas: PA= 18/10 mm Hg, T= 37,8°C, P= 100/m. Não tinha estase jugular e os batimentos cardíacos eram rítmicos auscultando-se um sopro sistólico suave na ponta. O murmúrio vesicular era presente nos campos pulmonares com estertores subcrepitantes nas bases. Não havia anormalidades para o lado do abdome e membros. Na pele observavam-se placas éritematosas indolores, ora de limites nítidos, ora pouco definidos; áreas de eritema difuso e escassas áreas de pele não comprometidas. (Nos dois últimos anos voltou a tratar-se irregularmente). Os exames subsidiários mostraram: Parasitológico: neg., Urina tipo I: proteinúria ++, leucócitos: 6.000 mm<sup>3</sup>, hemácias: 69.000 mm<sup>3</sup>, cilindros granulosos: 500, e hialinos: 250. A hemoglobina era de 14,7 g, hematócrito 41%, leucócitos 7.500 mm<sup>3</sup> — contagem diferencial normal, velocidade de hemossedimentação: (VHS) 79 mm na 1.<sup>a</sup> hora, creatinina: 2,6 mg%, CPK (creatinina fosfoquinase) 10,3u (0-50). Uma radiografia de tórax revelou aumento da trama vaso-brônquica com tendência à cefalização, pequenos focos de condensação nos lobos inferiores, que eram mais extensos e borrados à esquerda, com apagamento da silhueta cardíaca. Uma radiografia de coluna cervical demonstrou pinçamento ao nível das vértebras C6 e C7. Uma biopsia cutânea teve como diagnóstico: hanseníase dimorfa com bacilos-

copia 3+ e predomínio de bacilos típicos. Tratado com antibióticos, broncodilatadores, inalações, evoluiu bem e teve alta um mês após, inclusive com regressão parcial das placas cutâneas. Dois meses após retornou ao hospital queixando-se que durante quadro gripal, ao fazer um esforço (erguer peso) apresentou dor no hemitórax esquerdo, que se acompanhou de dispnéia, piorando à respiração e à tosse. Sentia-se febril. Ao exame físico o estado geral era regular, mostrando-se dispnéico, acianótico, com mucosas coradas e a febril. PA: 12/7 mmHg, e P= 78/m. Não havia estase jugular e a ausculta cardíaca era inalterada em relação ao exame anterior. A percussão demonstrou submacicez nos 2/3 inferiores esquerdos, e 1/3 inferior direito do hemitórax. O murmúrio vesicular era diminuído nas bases, principalmente à esquerda, auscultando-se estertores subcrepitantes nos 2/3 superiores do pulmão esquerdo. O abdome era globoso e nada se evidenciou à palpação. Havia discreto edema de membros inferiores. Os exames subsidiários tiveram os seguintes resultados: Urina- -Proteínas: ++, hemograma: hemoglobina: 13,3 g, hematócrito: 37%, leucócitos: 5.800 mm<sup>3</sup> com 8,5% de bastonetes, granulações tóxicas e alterações degenerativas +, desidrogenase láctica: 43,8u (25-61), CPK: 18,7u (0-36), TGO: 13,0u, TGP: 5,0u. Uma radiografia de tórax mostrou as mesmas alterações da anterior, um pouco mais acentuadas. Permaneceu internado sendo feito tratamento para broncopneumonia apresentando discreta melhora. Várias pesquisas de BAAR e paracoccidíoides no escarro foram negativas. Um mês após a internação surgiram nódulos de eritema nodoso nos braços e antebraços tendo sido tratado com talidomida. O estado geral piorou progressivamente e o paciente foi apresentando palidez. As radiografias de tórax mostraram progressiva intensifi-

cação das imagens de condensação em ambos pulmões que se tornaram confluentes à esquerda respeitando o ápice, permanecendo focais à direita, com alguns aspectos sugestivos de pequenas cavidades no campo médio pulmonar direito. Diante dos dados radiológicos, da manutenção do quadro clínico pulmonar e da piora do estado geral foi levantada a suspeita de neoplasia pulmonar. Dois meses após esta última internação foi submetido a broncoscopia esquerda, biopsia de pequena carina e lavado brônquico para pesquisa de células neoplásicas, fungos e BAAR. Todos estes exames foram negativos. O paciente permaneceu com dispnéia, roncocal, sibilocal e estertores pulmonares. Recebeu alta, a pedido, após 3 meses e meio de internação, retornando 15 dias após com febre, dor torácica, expectoração branca; grande quantidade de estertores, roncocal e sibilocal na ausculta pulmonar. Foi realizada uma biopsia de linfonodo pré-escalênico no 3º dia desta internação e uma biopsia de pulmão esquerdo no 20º dia. Após a cirurgia as manifestações pulmonares se agravaram, e o paciente evoluiu com dores torácicas, dispnéia progressiva, queda do estado geral, palidez, apatia e inapetência. Faleceu no 47º dia desta última internação. Um perfil imunológico (imunidade celular) realizado dois meses antes do óbito teve estes resultados: linfócitos T: 58,5%; PPD: 12 mm; Tricofitina: 27,5 mm; Mitsuda: negativo; Paracoccidioidina: 6,5 mm; DNCB 0,1% : ++.

## 2 RESULTADOS ANATOMOPATOLÓGICOS :

Biopsia cutânea (1977) : granulomas de células epitelióides pouco diferenciadas, com discreto edema inter e intracelular, alternando-se com granulomas virchowianos residuais, pene-

trados por difuso infiltrado linfocitóide ; baciloscopia : 3+ (predomínio de bacilos granulocal). Diagnóstico: hanseníase dimorfa. (Fig. 1).

Biopsia cutânea (1ª internação de 1981) : epiderme retificada, faixa de Unna, e granulomas extensos e confluentes no derma. Os granulomas são constituídos de células epitelióides pouco diferenciadas, com moderado edema inter e intracelular, tendo de permeio células linfocitóides em distribuição difusa ou em focos isolados. Ao lado das células epitelióides são presentes macrófagos contendo grandes vacúolos : baciloscopia: 3+ (predomínio de bacilos típicos) . Diagnóstico: hanseníase dimorfa. (Fig. 2).

Biopsia de linfonodos pré-escalênicos (última internação — 01/82) estrutura conservada, folículos hiperplásicos com centros germinativos; seios medulares dilatados contendo células retículo histiocitárias em arranjo compacto. Muitas destas células contêm pigmento antracótico e pequenos cristais refringentes. Há mareada plasmocitose medular, e em área focal da porção paracortical profunda observam-se pequenos acúmulos de histiócitos de Virchow e grandes vacúolos englobados por gigantócitos de tipo corpo estranho. Baciloscopia: negativa.

Diagnóstico : Linfadenite crônica, com focos esparsos de infiltrado virchowiano residual em área. paracortical. (Fig. 3).

Biopsia de língua de pulmão esquerdo (última internação — 01/82) : a macroscopia demonstrou segmento de pulmão tendo parênquima compacto, de aspécto gelatinoso, de cor cinza-escura e consistência mole. A microscopia evidenciou extensas áreas de parênquima pulmonar onde os reptos alveolares, em ambas as faces, eram revestidos por epitélio cilíndrico con-

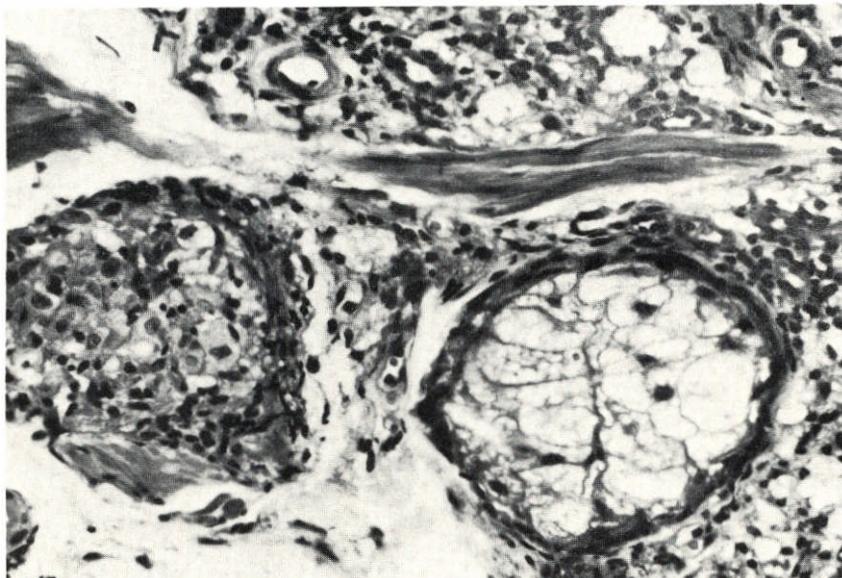


FIGURA 1 — Biopsia cutânea (1977) — Hanseníase dimorfa: granuloma dimorfo (à esquerda), ao lado de glândula sebácea e segmento de músculo eretor. Em torno destas duas últimas estruturas observam-se focos de infiltrado virchowiano regressivo  
H.E. Aumento original X 100.

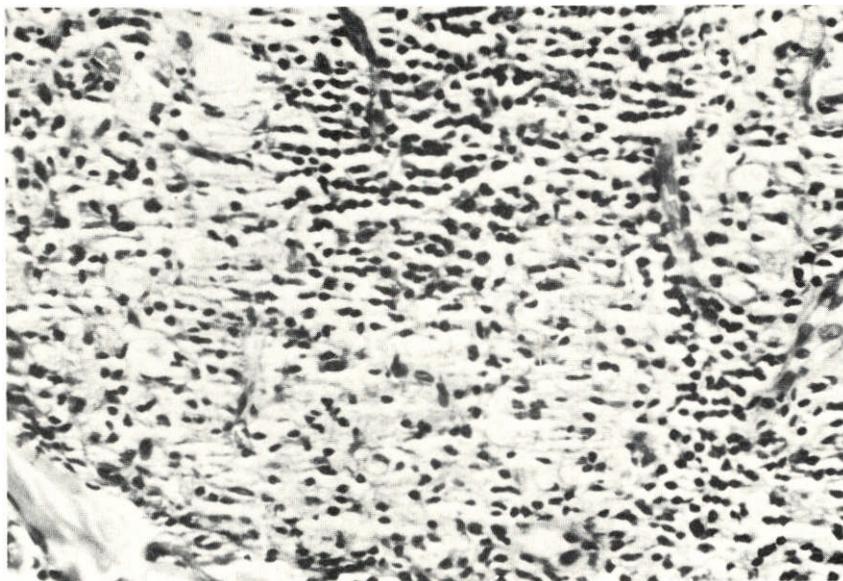


FIGURA 2 — Biopsia cutânea (1981) — Hanseníase dimorfa: granuloma frouxo de células epitelióides pouco diferenciadas, com edema intracelular e focos de infiltrado linfocitóide.  
H.E. Aumento original X 100.

tínuo, com células altas, de citoplasma acidofílico claro e homogêneo, ou por vezes apresentando vacúolos superficiais de aspecto mucóide. Os núcleos são basais, mostrando membrana nuclear delicada e cromatina frouxa e regularmente distribuída. Tanto os alvéolos assim revestidos como os alvéolos vizinhos têm luzes ocupadas por regular quantidade de macrófagos, células epiteliais descamadas e neutrófilos.

Diagnóstico : CARCINOMA BRONQUIOLAR. (Fig. 4 e 5).

### 3 COMENTÁRIOS

Apesar do quadro histológico da biopsia pulmonar mostrar todas as características peculiares ao carcinoma bronquiolar, este diagnóstico não foi feito apenas com base histopatológica porque, eventualmente, adenocarcinomas metastáticos para os pulmões podem reproduzir aspectos histológicos muito semelhantes aos encontrados neste tipo de neoplasia pulmonar. Assim a associação dos dados histológicos com as manifestações clínicas e radiológicas, estas últimas sugestivas de tumor primário pulmonar, é que nos fizeram optar pelo diagnóstico acima. O quadro radiológico referido associado à progressiva deterioração da capacidade ventilatória dos pulmões, com tosse, dispnéia progressiva e hipoxemia é próprio da evolução do carcinoma bronquiolar. Faltou no presente caso a abundante expectoração aquosa freqüente na evolução de pacientes acometidos por esta neoplasia. Se estes dados clínicos e radiológicos são importantes para que se considere este carcinoma como primário do pulmão, não foram suficientes para se cogitar este diagnóstico nas primeiras fases da evolução clínica, visto fazerem parte de uma série de outras afecções carac-

terizadas por comprometimento pulmonar progressivo. Deste modo este paciente, durante um bom período de sua evolução, foi considerado como um bronquítico crônico com surtos de broncopneumonia. Apenas a escassa resposta à terapêutica antibiótica, a progressão de comprometimento pulmonar e a queda do estado geral é que levaram à suspeita de neoplasia e conseqüente investigação neste sentido. O paciente faleceu provavelmente devido a redução da capacidade respiratória conseqüente ao envolvimento tumoral bilateral, certamente associado a focos broncopneumônicos como já sugeria o encontro de exsudato neutrofilico nos alvéolos da biopsia pulmonar (Fig. 4). Em relação à hanseníase vemos um paciente que durante muitos anos foi considerado como portador de hanseníase virchowiana a partir das características das lesões clínicas, dos exames anatomopatológicos e pela evolução com vários surtos de eritema nodoso. Nos últimos 4 anos de sua vida este paciente desenvolve dois surtos reacionais com características dimorfas. Reações deste tipo, desenvolvendo-se em pacientes previamente considerados como virchowianos, foram descritas por Lauro de Souza Lima como reações de pseudo-exacerbação e por Ridley e Jopling como reações reversas. Estes últimos autores e outros consideram que pacientes inicialmente com hanseníase dimorfa podem, devido à diminuição de sua imunidade celular (CMI), sofrer deterioração de sua resistência e progressivamente assumirem características semelhantes aos virchowianos ("downgrading"). Quando tratados eficientemente podem readquirir a CMI, desenvolvendo então estas reações reversas ("upgrading"). No presente caso temos um paciente que desenvolve reação deste tipo muitos anos após ter sido considerado como virchowiano inativo e fazendo uso

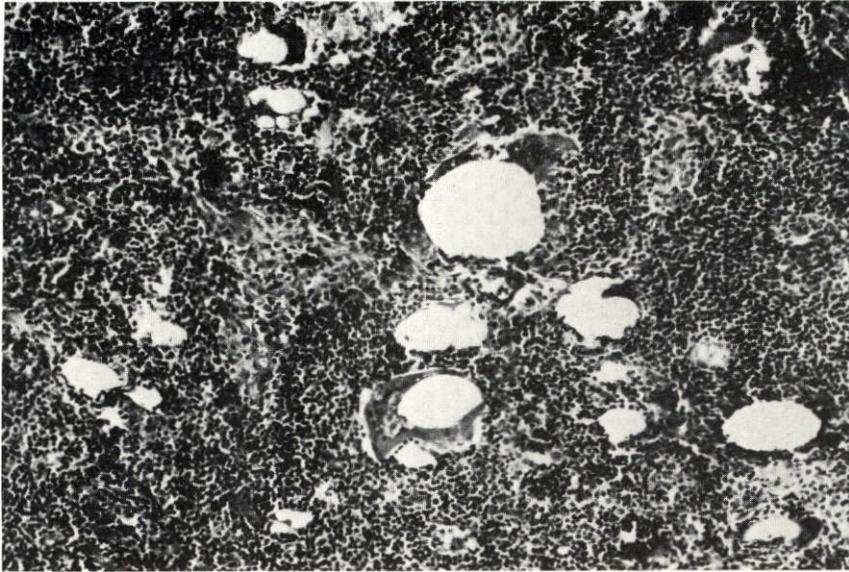


FIGURA 3 — Linfonodo pré-escalênico (01/82): infiltrado tipo virchowiano residual em Áreas focais paracorticais profundas. Vacúolos lipídicos englobados por gigantócitos de tipo corpo estranho.  
H.E. Aumento original X 40.

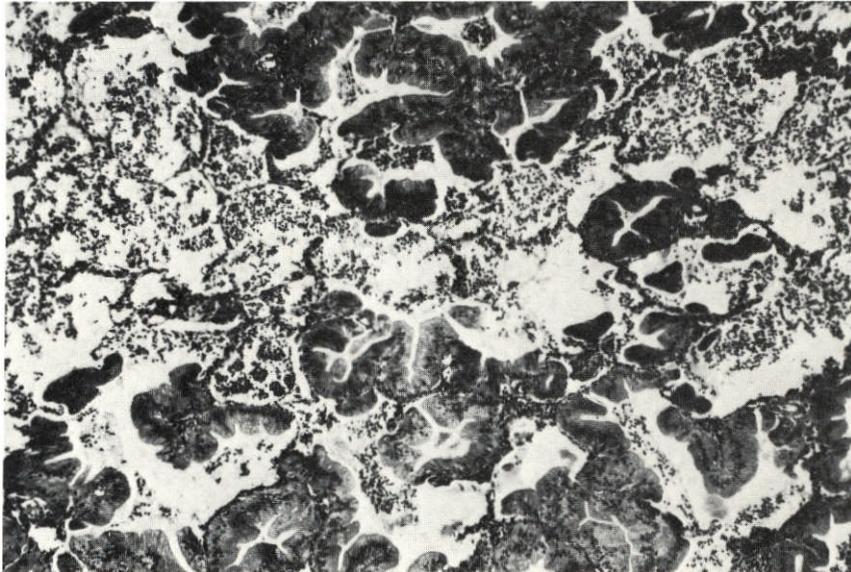


FIGURA 4 — Biopsia pulmonar (01/82) — Carcinoma bronquiolar: revestimento de septos alveolares por epitélio cilíndrico, assumindo no conjunto arranjo pupilar. Exsudato neutro-fílico nas luzes alveolares.  
H.E. Aumento original X 40.

irregular da medicação específica. Assim vista, esta reação lembra mais uma reativação da infecção e, a favor disto, temos a baciloscopia relativamente elevada encontrada nas lesões examinadas. Opromolla & Fleury consideram estas reações como respostas inflamatórias a surtos de proliferação bacilar que podem ocorrer em qualquer fase do tratamento de pacientes dimorfos, devido à resistência medicamentosa ou a tratamento inadequado. Tal como ocorreu neste caso, pacientes dimorfos podem sofrer realmente modificação de suas características baciloscópicas, histopatológicas e clínicas, adquirindo aspectos semelhantes aos de um paciente primariamente virchowiano. Para estes últimos autores isto não significa que haja uma diminuição de CMI, mas que todo paciente dimorfo deve apresentar um certo grau de deficiência na capacidade de lise bacilar pelos macrófagos, permanecendo no foco da infecção sempre uma quantidade de bacilos viáveis, capazes de multiplicação progressiva. A transformação de um histiócito não diferenciado em uma célula epitelióide bem diferenciada, pouco diferenciada, ou nos macrófagos próprios da hanseníase virchowiana está na dependência da interação histiócito-bacilo. Assim nas fases iniciais da infecção em pacientes dimorfos, e portanto nas fases iniciais da proliferação bacilar, a interação referida ainda é favorável aos histiócitos que se transformam em células epitelióides com grau maior ou menor de diferenciação. Como, no entanto, a capacidade apenas parcial de lise bacilar, propicia a permanência de bacilos viáveis, estes proliferam progressivamente, e provocam progressivas alterações no interior dos macrófagos que vão adquirindo características cada vez mais próximas ao macrófago virchowiano. Estas modificações celulares acarretam modificações dos granulo-

mas e das lesões dermatológicas. Pacientes nesta fase evolutiva, se tratados adequadamente, respondem melhor do que aqueles realmente virchowianos, o que demonstra que apresentam melhor resistência que estes últimos. Porém se o tratamento é inadequado, interrompido, ou se há resistência medicamentosa, a qualquer momento poderemos ter novos surtos de proliferação bacilar, nos quais se reproduzem aquelas condições iniciais da infecção e portanto os pacientes, aparentemente virchowianos, desenvolvem reações dimorfas. As modificações evolutivas sofridas pelos pacientes dimorfos, portanto, podem ser explicadas apenas pela capacidade parcial de lise dos macrófagos, parecendo não existir variações qualitativas ou quantitativas de linfócitos T na vigência destes fenômenos. Esta ênfase dada ao papel da capacidade de lise dos macrófagos no desenvolvimento da infecção hanseníca não diminui a importância da ação linfocitária que é fundamental na ativação do histiócito para fagocitose e lise bacilar. É provável que, em determinadas condições, variações da CMI possam provocar alterações no curso da infecção hanseníca. Assim, é comum que surtos tuberculóides reacionais se manifestem em pacientes inativos acometidos por diabetes mellitus, e podemos perguntar até que ponto uma alteração da CMI ocorreu pelo desenvolvimento do carcinoma bronquiolar neste paciente, propiciando uma diminuição da resistência, reativação da infecção e desenvolvimento do último surto dimorfo. Certamente não temos condições de responder a esta pergunta, mas alguns dados sugerem uma resposta negativa, ou seja:

1 Tudo leva a crer que o carcinoma se manteve restrito aos pulmões determinando o óbito pela progressiva redução da capacidade respiratória.

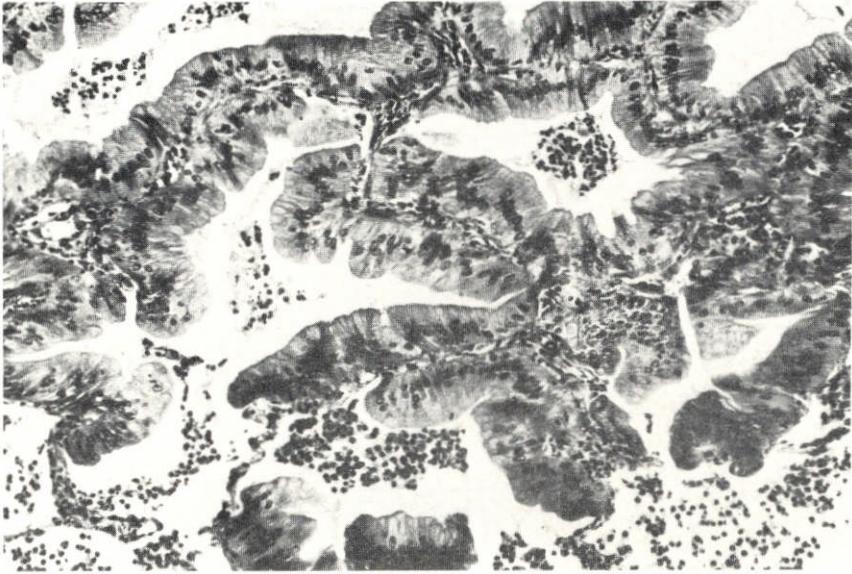


FIGURA 5 — Biopsia pulmonar (01 /82) — Carcinoma bronquiolar: detalhe da figura anterior demonstrando características bem diferenciadas da neoplasia. H.E. Aumento original X 100.

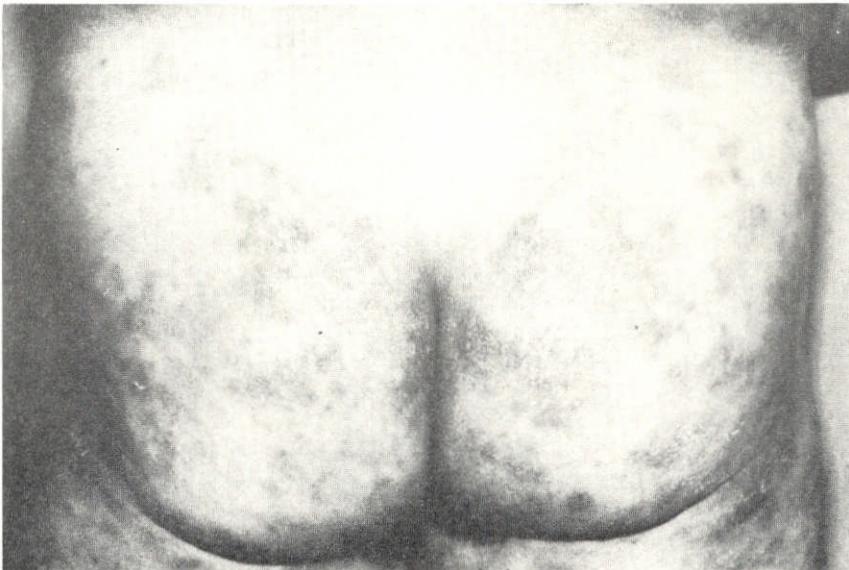


FIGURA 6 — Aspecto das lesões cutâneas em 1961. Lesões nodulares e papulares (residuais reacionais) e nódulos reacionais agudos. (Eritema nodoso). Algumas lesões apresentam descamação superficial.

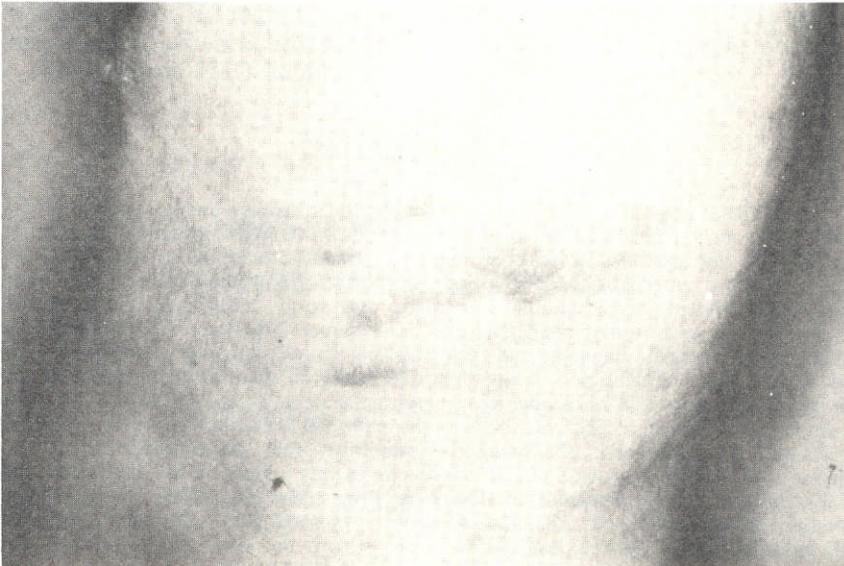


FIGURA 7 - Aspecto das lesões cutâneas em 06/81. Placas eritemato-pardacentas extensas confluentes com limites definidos, na região infra-clavicular e ilhotas de pele aparentemente normal no seu interior. Observam-se sobre as placas lesões papulares isoladas ou confluentes, mais salientes e succulentas.

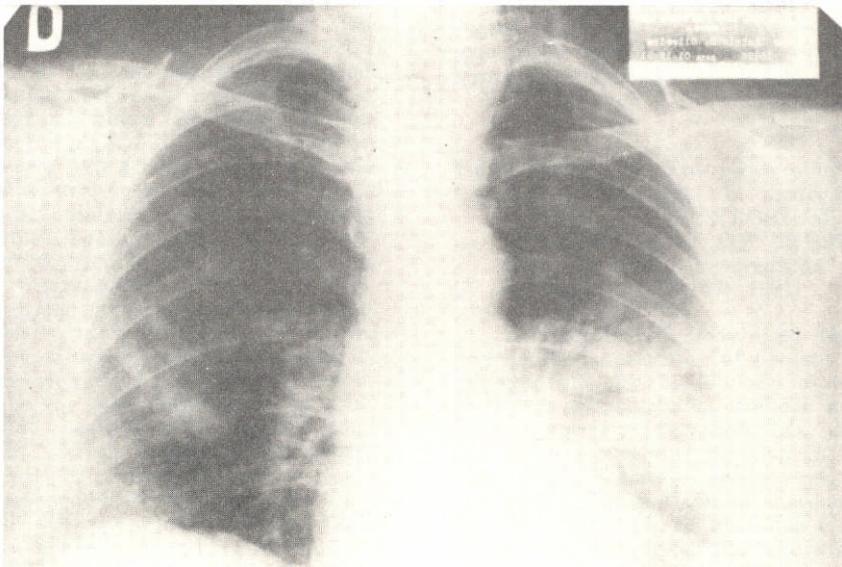


FIGURA 8 — Radiografia de tórax (01 / 12/81). Imagens confluentes de condensação no hemitórax esquerdo e focos de condensação no hemitórax direito. Algumas imagens, no campo médico direito, sugerem cavitação.

2 O linfonodo pré-escalênico não mostra sinais de alteração da resposta imune.

3 O perfil imunológico realizado aproximadamente 2 meses antes do óbito sugere CMI conservada.

**ABSTRACT** — An elderly man with Hansen's disease during a period of twenty years and previously considered as an inactive Virchowian case, presented in the last four years of his life two episodes of reversal reaction (pseudo-exacerbation), the last one at the time of a hospital internation for severe respiratory symptoms. During this internation a diagnosis of bronchiolar carcinoma was made and seven months later the patient died due to progressive respiratory insufficiency. The paper discusses the problems involved in making a differential diagnosis between this particular form of carcinoma and other diseases with similar clinical and X-ray characteristics, as well as the difficulties involved in arriving at the diagnosis of bronchiolar carcinoma only by the means of an evaluation of a single lung biopsy. In relation to the reversal reaction episodes, two different interpretations are contrasted: one being the possibility that these reactions can result as consequences of bacillary growth which can occur in any phase of the infections course in borderline patients due to irregular treatment or drug resistance. The paper also analyses the possible relations between the last reactional episode and secondary immunological changes brought about by the lung tumor.

**Key-words:** Dimorphous hanseniasis. Virchowian hanseniasis. Reversal reaction. Bronchiolar carcinoma. Lung.