

Maria Renata Sales Nogueira Costa¹

CONSIDERAÇÕES SOBRE O ENVOLVIMENTO DA CAVIDADE BUCAL NA HANSENÍASE

Considerations on oral cavity involvement in leprosy

RESUMO

As lesões causadas pela proliferação do *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) foram significativamente reduzidas nos últimos anos com a detecção precoce de casos novos. Conseqüentemente, as lesões maxilofaciais e da mucosa bucal passaram ser cada vez menos relatadas. Apesar de ser menos evidente, a infecção da cavidade bucal pelo *M. leprae* pode revelar detalhes importantes a respeito da transmissibilidade e imunopatogenia da hanseníase. A associação entre a infecção da mucosa bucal e a perda óssea alveolar, bem como a participação da resposta imune local na proteção contra a doença, ainda são tópicos de pesquisa não explorados totalmente. Infelizmente, o tratamento da hanseníase não possibilitou a prevenção total de suas seqüelas, nem impediu transmissão dessa doença. As razões acima justificam rever algumas perguntas não respondidas do passado.

Palavras-chave: cavidade bucal, hanseníase, *M. leprae*.

ABSTRACT

Lesions secondary to *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) proliferation have been significantly abbreviated in recent years due to early detection of new cases of leprosy. Consequently, oral and maxillofacial lesions have been each time less reported. In spite of been less evident, the infection of oral cavity by *M. leprae* may reveal important details regarding the transmission and immunopathology of leprosy. The association between oral mucosal infection and alveolar bone loss, as well as the role of local immune response in protection against this

Costa MRSN. Considerações sobre o envolvimento da cavidade bucal na hanseníase. *Hansen. int.* 2008; 33(1):41-4.

pathogen, are still not fully explored. Unfortunately, the treatment of leprosy did not allow the full prevention of sequels neither hindered the transmission of this disease. The reasons above justify reviewing some unanswered questions of the past.

Key-words: oral cavity, leprosy, *M. leprae*.

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa que apresenta características clínicas e imunopatológicas espectrais. Ridley e Jopling^{1,2} propuseram na década de 1960 um esquema classificatório da doença, variável conforme suas características histopatológicas que incluía duas formas polares: tuberculóide e virchoviana, e um grupo dimorfo subdividido em três: dimorfo-tuberculóide, dimorfo-dimorfo e dimorfo-virchoviano. Duas décadas depois, a Organização Mundial de Saúde (OMS/WHO) dividiu os pacientes hansenianos em dois grupos: paucibacilares e multibacilares, permitindo a utilização de dois diferentes algoritmos de tratamento pela poliquimioterapia (PQT), composta por combinações entre as drogas, dapsona, rifampicina e clofazimina^{3,4}. Esses esquemas ainda são

Enviado em: 17/06/2008
Correção em: 20/09/2008
Aceito em: 21/10/2008

¹ Pesquisadora Científica do Instituto Lauro de Souza Lima/CCD/SES-SP; Doutora em Patologia Bucal pela Faculdade de Odontologia de Bauru/USP.

adotados para fins de diagnóstico, tratamento e prognóstico da hanseníase, contribuindo eficientemente para o controle da doença em muitos países.

Como resultado da utilização da PQT em larga escala e detecção precoce dos casos de hanseníase, as lesões causadas pela proliferação do *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) tiveram significativa redução. Consequentemente, algumas manifestações específicas como as lesões viscerais, maxilares e da mucosa bucal, passaram a ser cada vez menos comuns.

A MUCOSA BUCAL NA HANSESÍASE

As lesões hansênicas, quando ocorrem na cavidade bucal evoluem de forma insidiosa e assintomática, formando nódulos eritematosos ou amarelados, geralmente múltiplos, principalmente no palato duro. Os dois terços anteriores da língua podem demonstrar atrofia por regressão papilar e áreas nodulares infiltradas. Complicações locais como úlceras e perfurações nasopalatinas eventualmente se estabelecem em decorrência das reações hansênicas. Em casos extremos o comprometimento da úvula leva à destruição completa da estrutura⁵. As lesões reacionais apresentam características histopatológicas e baciloscópicas semelhantes àquelas observadas na pele e o tratamento desses episódios permite sua regressão. No entanto, a terapêutica local das lesões bucais evita que as mesmas se estendam e se formem lesões extensas e seqüelas capazes de interferir definitivamente na qualidade de vida dos pacientes⁶.

Apesar de alguns estudos clínicos e histopatológicos, aludirem à insignificância epidemiológica da cavidade bucal em relação ao envolvimento pela hanseníase, a exposição local ao *M. leprae* e interações que ocorrem devido a esse contato podem revelar detalhes importantes ao entendimento da transmissibilidade e imunopatogenia dessa doença^{7,8,9}. Um dos aspectos que suscita interesse refere-se à identificação, por PCR (reação em cadeia da polimerase), de fragmentos gênicos do *M. leprae* em indivíduos infectados sem qualquer alteração clínica significativa, como pacientes com a doença em fase precoce e contatos domiciliares. Fatores como a temperatura local, renovação epitelial acelerada em relação à pele e características imunológicas locais estão entre as prováveis justificativas para manutenção do bacilo na área¹⁰.

A rota de entrada do *M. leprae* no organismo humano ainda é fruto de controvérsias, embora evidências indiquem a cavidade nasal como sítio primário de infecção. Pacientes com hanseníase em estágio subclínico ou aqueles que evoluem para cura espontânea podem ser fontes de disseminação bacilífera, apresentando um período transitório de excreção do patógeno via nasal e/ou bucal. Tais características são epidemiologicamente

relevantes, já que praticamente todos os indivíduos de áreas endêmicas apresentam evidências imunológicas e moleculares de exposição ao *M. leprae*¹¹.

Se a infecção inicial da hanseníase ocorre na cavidade nasal e se dissemina para nervos e pele, é razoável que a lesão primária seja altamente bacilífera. A identificação do *M. leprae* na mucosa nasal por PCR dá indícios dessa infecção inicial e sua associação com anticorpos anti-*M. leprae* na saliva permite que se caracterizem grupos de pacientes e contatos que demonstrem resposta protetora ou não à doença¹².

A exposição das mucosas aos antígenos do *M. leprae*, estimula mecanismos inatos para prevenir a adesão dos microrganismos à superfície epitelial, bem como a indução da produção local de anticorpos das classes IgA e IgM, que podem ser identificados na saliva antes mesmo do que no soro. Esses parâmetros, associados à identificação do bacilo por biologia molecular, podem ser utilizados para avaliar a resposta terapêutica e auxiliar na diferenciação entre infecção primária, reativação e reinfeção. Nagao-Dias *et al*¹³ compararam títulos salivares de IgA e IgM anti-PGL1 com IgG sérica anti-PGL1 em pacientes com hanseníase. Os autores não observaram diferenças significantes entre multibacilares e paucibacilares, do mesmo modo que não houve correlação entre anticorpos salivares e séricos. Notaram, porém a persistência das imunoglobulinas estudadas na saliva de pacientes que já haviam encerrado o tratamento, possivelmente causada por exposição recente ou reinfeção ao *M. leprae*¹³.

A relação entre a infecção por *M. leprae* e o desenvolvimento da resposta imune em contatos domiciliares de pacientes com hanseníase, também pode ser avaliada por meio da titulação de anticorpos salivares. Smith *et al*¹⁴ investigaram em três comunidades da Índia com as mesmas características sócio-culturais, a associação entre IgA salivar anti-*M. leprae* e a presença do bacilo em amostras de *swab* nasal, coletadas de contatos domiciliares e indivíduos sem contato com pacientes hansenianos. Apenas 1,6% (n=42) de 2552 *swabs* foram positivos pela técnica de PCR e em 68% das amostras de saliva foram detectadas IgA anti-*M. leprae*. A maior associação de positividade pela presença de anticorpos salivares foi encontrada nos contatos domiciliares, que por sua vez foram negativos na PCR. Nos 42 indivíduos positivos encontrados em todo o estudo, o resultado na maioria dos casos foi transitório e curiosamente ocorreram na estação das águas, levando os autores a sugerirem uma participação sazonal no aumento da exposição e transmissão do patógeno em países endêmicos¹⁴.

As variações sazonais parecem ser parâmetros tênues de associação com a infecção pelo *M. leprae*. Por outro lado, temperaturas baixas – 4°C para conservação e 26°C a 33°C para atividade metabólica – são fatores que sabidamente interferem na capacidade de colonização

deste patógeno¹⁵. A temperatura das áreas bucais envolvidas com mais frequência, palato duro e mole, varia de 32,1°C a 33, 5°C. No palato duro, um sítio especialmente propício ao desenvolvimento do bacilo é a papila incisiva, situada logo atrás dos incisivos centrais superiores, onde a temperatura média se mantém em torno de 27,4°C¹⁶. Outros fatores que contribuem para esse perfil de colonização incluem a possibilidade do bacilo migrar da cavidade nasal, via ducto nasopalatino, para a porção anterior do palato duro, bem como a respiração bucal devido à obstrução nasal que passa a ser frequente em pacientes multibacilares. Essas características podem fornecer dados úteis para estudos que tem por objetivo buscar esclarecimentos acerca do comportamento desse bacilo em diferentes estruturas do corpo humano.

COMPROMETIMENTO ÓSSEO

O comprometimento dos ossos maxilares e nervos faciais, juntamente com a infecção das mucosas da nasofaringe e orofaringe resultam em importantes seqüelas aos pacientes com hanseníase, tanto cosméticas quanto sociais. O envolvimento da inervação facial se manifesta principalmente pelo dano motor de ramos dos nervos trigêmeo e facial¹⁷. Houve, após a PQT, um declínio na necessidade de reconstrução cirúrgica das deformidades faciais de origem neuromotora, justificado também pela melhoria no padrão dos programas de controle da hanseníase em áreas endêmicas¹⁸, embora eventualmente ainda haja indicação cirúrgica restauradora para o comprometimento avançado dos nervos trigêmeo e facial¹⁹.

O conjunto das deformidades maxilofaciais características da doença, foi designado como *facies leprosa* por Christensen *et al*²⁰ após avaliarem esqueletos medievais escavados de cemitérios na Dinamarca. Esses autores descreveram pela primeira vez a tríade de deformidades esqueléticas faciais composta pela reabsorção da espinha nasal anterior, reabsorção do processo alveolar da maxila, confinada a região de incisivos superiores e alterações inflamatórias endonasais, na porção superior do palato duro²⁰.

As alterações na espinha nasal anterior, palato duro, processo alveolar e dentes incisivos superiores são mais evidentes em pacientes virchovianos. Essas alterações são diretamente proporcionais à duração da doença e à falta de tratamento²¹. Um estudo realizado na Malásia por Subramanian *et al*²², comparou as medidas ósseas tomadas em um grupo de pacientes com hanseníase, durante o período de tratamento e após 14 anos da conclusão do mesmo. Entre os resultados, curiosamente observaram que após anos de tratamento os pacientes virchovianos deixaram de ser o grupo mais envolvido pela atrofia do processo alveolar, e que os pacientes dimorfos passaram a apresentar maior comprometimento ósseo alveolar no

mesmo período. Os autores sugerem que os mesmos mecanismos imunológicos que tornaram pacientes infectados pelo *M. leprae* suscetíveis a desenvolver hanseníase virchoviana, acabaram por protegê-los da progressão da perda óssea após o término da PQT. O início e a continuidade da poliquimioterapia provavelmente protegem os pacientes hansenianos contra o avanço da reabsorção óssea nasal e palatina, embora eventos como reações hansênicas possam intensificar o processo reabsortivo devido ao aumento de citocinas pró-inflamatórias que participam da indução à osteoclasia²².

A relação entre a atrofia da espinha nasal anterior e processo alveolar não é direta, apesar de serem eventos coincidentes. A reabsorção do osso alveolar é executada por osteoclastos e não depende da ocorrência de doença periodontal inflamatória nos incisivos superiores, mas pode ser intensificada pela presença do *M. leprae* nas proximidades. No caso da reabsorção da espinha nasal anterior, a osteoclasia também é o principal fator patogênico, porém as infecções secundárias na cartilagem e na porção óssea do septo nasal agravam a destruição desses tecidos. Vale ressaltar que a infecção secundária em extremidades ósseas comprometidas pela hanseníase é uma das causas de mutilações nesses pacientes²³.

A patogênese das deformidades maxilares hansênicas talvez seja multifatorial; causada por alterações ósseas reacionais, pelos efeitos do processo inflamatório crônico no tecido conjuntivo adjacente, por perda de estímulos neurotróficos e pelo envolvimento do nervo nasopalatino, que se origina do nervo esfenopalatino na cavidade nasal e penetra o canal incisivo até se exteriorizar na fossa incisiva¹⁷.

A associação entre a contaminação da mucosa bucal e sua influência na perda óssea alveolar está entre alguns dos tópicos de pesquisa que parecem ter perdido importância em virtude do avanço terapêutico da hanseníase nas últimas décadas. Do mesmo modo que questionamentos sobre quais seriam as características das mucosas nasal e bucal capazes de determinar proteção ou não a esses tecidos nos indivíduos infectados pelo *M. leprae*. Anteriormente só se destacavam as lesões bucais de pacientes multibacilares não tratados em fases avançadas da doença. Com a instituição da PQT, esses aspectos clínicos passaram a ser raramente detectados, levando a certa displicência na investigação da real condição de acometimento bucal nos hansenianos. Talvez esse tenha sido um dos "efeitos colaterais" da terapêutica adotada para hanseníase, pois deixou de lado a investigação de um possível sítio primário de contaminação e via de transmissão da doença. A maioria dos estudos sobre o assunto, revidados na literatura, é superficial e não explora intimamente a participação da resposta imune local das mucosas na proteção contra a doença. A proposta dessa revisão é lembrar apenas, um tema que não deveria ser legado ao ostracismo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Ridley DS, Jopling WH. A classification of leprosy for research purposes. *Lepr Rev* 1962 Apr; (33):119-28.
- 2 Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1966 Jul-Sep; 34(3):255-73.
- 3 World Health Organization (WHO). Chemotherapy of leprosy for control programmes. WHO Technical Report Series, n. 675. Geneva: World Health Organization; 1982.
- 4 Pardillo FE, Fajardo TT, Abalos RM, Scollard D, Gelber RH. Methods for the classification of leprosy for treatment purposes. *Clin Infect Dis* 2007 Apr 15; 44(8): 1096-9.
- 5 Costa A, Nery J, Oliveira M, Cuzzi T, Silva M. Oral lesions in leprosy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003 Nov-Dec; 69(6): 381-5.
- 6 Opromolla DVO, Opromolla MA, Ura S. Lesões dimorfas na cavidade oral. *Hansen. int.* 2003; 28(2):151-5.
- 7 Abreu MA, Michalany NS, Weckx LL, Neto Pimentel DR, Hirata CH, Avelar Alchorne MM. The oral mucosa in leprosy: a clinical and histopathological study. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)*. 2006 May-Jun;72(3):312-6.
- 8 Martins MD, Russo MP, Lemos JB, Fernandes KP, Bussadori SK, Corrêa CT, et al. Orofacial lesions in treated southeast Brazilian leprosy patients: a cross-sectional study. *Oral Dis* 2007 May; 13(3):270-3.
- 9 Abreu MA, Alchorne MM, Michalany NS, Weckx LL, Pimentel DR, Hirata CH. The oral mucosa in paucibacillary leprosy: a clinical and histopathological study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 May; 103(5):e48-52. Epub 2007 Jan 12.
- 10 Santos GG, Marcucci G, Guimarães JJ, Margarido LC, Lopes LHC. Pesquisa de *Mycobacterium leprae* em biópsias de mucosa oral por meio da reação em cadeia da polimerase. *An Bras Dermatol* 2007; 82(3): 245-9.
- 11 Cree IA, Smith WC. Leprosy transmission and mucosal immunity: Towards eradication? *Lepr Rev* 1998; (69):112-21.
- 12 Ramaprasad P, Fernando A, Madhale S, Rao JR, Edward VK, Samson PD, et al. Transmission and protection in leprosy: indications of the role of mucosal immunity. *Lepr Rev* 1997 Dec; 68(4):301-15.
- 13 Nagao-Dias AT, Almeida TL, Oliveira MF, Santos RC, Lima AL, Brasil M. Salivary anti-PGL IgM and IgA titers and serum antibody IgG titers and avidities in leprosy patients and their correlation with time of infection and antigen exposure. *Braz J Infect Dis* 2007 Apr; 11(2):215-9.
- 14 Smith WC, Smith CM, Cree IA, Jadhav RS, Macdonald M, Edward VK et al. An approach to understanding the transmission of *Mycobacterium leprae* using molecular and immunological methods: results from the MILEP2 study. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2004 Sep; 72(3):269-77.
- 15 Truman RW, Krahenbuhl JL. Viable *M. leprae* as a research reagent. *Int J Lepr. Other Mycobact. Dis* 2001; (69):1-12.
- 16 Scheepers A. Correlation of oral surface temperatures and the lesions of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1998 Jun; 66(2):214-7.
- 17 Scollard DM, Skinsnes OK. Oropharyngeal leprosy in art, history, and medicine. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999 Apr; 87(4):463-70.
- 18 Jesudasan S, John SP, Jesudasan K, Christian M, Fritschi EP. An analysis into the trends of reconstructive surgery in Gudiyatham Taluk, a leprosy control area. *Lepr India* 1981 Apr;53(2):213-20.
- 19 Reichart PA, Srisuwan S, Metah D. Lesions of the facial and trigeminal nerve in leprosy. An evaluation of 43 cases. *Int J Oral Surg* 1982 Feb;11(1):14-20.
- 20 Christensen VM, Bakke SN, Melson RS, Waaler E. Changes in the anterior nasal spine and the alveolar process of the maxillary bone in leprosy. *Int J Lepr* 1952 Jul-Sep; 20(3):335-40.
- 21 Freitas JA, Santos WM. Facial bone changes in Virchowian Hansen's disease. *Hansen. Int.* 1986 Jan-Dec; 11(1-2): 24-43.
- 22 Subramaniam K, Nah SH, Marks SC. A longitudinal study of alveolar bone loss around maxillary central incisors in patients with leprosy in Malaysia. *Lepr Rev* 1994 Jun; 65(2):137-42.
- 23 Marks SC Jr, Grossetete G. Facies leprosa: resorption of maxillary anterior alveolar bone and the anterior nasal spine in patients with lepromatous leprosy in Mali. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1988 Mar; 56(1):21-6.