

Jaison Antônio Barreto¹
 Fernanda Chagas de
 Alencar Marinho²
 Letícia Arsie Contin²
 Maria Esther S. Nogueira³

REAÇÃO REVERSA NODULAR TARDIA SIMULANDO RECIDIVA: A IMPORTÂNCIA DA HISTÓRIA CLÍNICA E DOS EXAMES LABORATORIAIS

Late nodular reversal reaction mimicking relapse: the importance of clinical history and laboratory findings

RESUMO

Um homem de 51 anos recebe o diagnóstico de hanseníase dimorfa em 2005. Na ocasião apresentou 3 lesões em placas foveolares e algumas pequenas pápulas no tronco posterior. A histopatologia mostrou quadro ativo de Hanseníase dimorfa-virchoviana com baciloscopia de 5+ (presença de bacilos típicos). A reação de Mitsuda foi negativa, a dosagem de IgM anti-PGL-1 (glicolípido fenólico 1) por ELISA foi de 0,003 e o teste ML-Flow (teste de fluxo lateral para o *M. leprae*) foi negativo. Submeteu-se a poliquimioterapia (PQT) para multibacilar (24 doses). Nove meses após a alta medicamentosa, inicia episódio reacional caracterizado por tumefação e eritema das placas pré-existentes, e múltiplos nódulos eritematosos generalizados em face, tronco e extremidades. A histopatologia demonstrou padrão granulomatoso dimorfo-tuberculóide reacional com 1+ de bacilos granulosos. Discute-se o diagnóstico diferencial entre recidiva e reação reversa, a reativação com múltiplos nódulos semelhantes a hansenomas e os valores de IgM anti PGL-1 e o teste de ML-Flow negativo por ocasião do diagnóstico da doença.

Descritores: Hanseníase dimorfa, Hipersensibilidade tipo IV, Poliquimioterapia

ABSTRACT

A 51 years old man has the diagnosis of borderline leprosy

Recebido em 29/09/2006.

Última correção em 10/11/2007.

Aceito em: 15/12/2007.

1 Dermatologista e hansenologista "Instituto Lauro de Souza Lima"

2 Médica residente "Instituto Lauro de Souza Lima"

3 Pesquisadora Científica "Instituto Lauro de Souza Lima"

Barreto J A, Marinho F C A, Contin L A, Nogueira M E S. Reação reversa nodular tardia simulando recidiva: a importância da história clínica e dos exames laboratoriais. *Hansen Int* 2007; 32 (2): 197-202.

in 2005. On this time he presented 3 honeycombed plaques and some little papules on the back. The histopathology showed active borderline-lepromatous leprosy, bacilloscopy 5+, with viable bacilli. Mitsuda reaction was negative, the dosage of IgM anti-PGL-1 (phenolic glycolipid 1) by ELISA was 0,003 and ML-Flow test (lateral flux test to *M. leprae*) was negative. Multidrugtherapy (MDT) for multibacillary leprosy was started for 24 months. Nine months after finished treatment, reversal reaction characterized by exacerbation of previous lesions and appearance of multiple erythematous nodules on face, trunk and extremities. The histopathology showed reactional borderline-tuberculoid pattern, with bacilloscopy 1+, granular bacilli. It is discussed the differential diagnosis between relapse and reversal reaction, the reactivation of the disease with multiple nodules mimicking lepromas and the low values of IgM anti-PGL-1 and the negative ML-flow test on the diagnosis.

Key-words: Borderline leprosy, Type IV Hypersensitivity, Polychemotherapy

RELATO DE CASO

Homem, 51 anos, pardo, encaminhado por suspeita de recidiva de hanseníase. Em maio de 2005, procurou atendimento médico e recebeu o diagnóstico de hanseníase dimorfa-virchoviana (MHDV). Na época, apresentava três placas eritemato-violáceas hipoestésicas em braços e abdome, e numerosas minúsculas pápulas em tórax e membros (Figuras 1, 2 e 3). Referiu que sua mãe e irmão foram tratados de hanseníase. A biópsia de placa em tronco revelou hanseníase dimorfa-virchoviana (DV), baciloscopia 5+ com bacilos típicos (Figuras 4 e 5). A reação de Mitsuda foi negativa; a dosagem de IgM anti-PGL-1 por ELISA foi de 0,003, e o teste ML-Flow¹ foi negativo. A dosagem de imunoglobulinas no soro foi normal, com IgG total = 1009,8mg% (Normal = 565 a 1765mg%) e IgM total = 135,8mg% (Normal = 50 a 300mg%). O mapeamento sensitivo-motor demonstrou

discreta diminuição de sensibilidade em mãos e pés, representadas por sensibilidade a partir do fio roxo (2g). Apresentava ainda diabetes mellitus não controlada e hipertensão arterial. Foi tratado com poliquimioterapia multibacilar (PQT-MB) por 24 meses. Não houve qualquer manifestação reacional durante este período. Após nove meses do término da PQT, houve aparecimento súbito de edema e eritema das lesões prévias (placas em abdome e braços) e de múltiplos nódulos eritemato-violáceas indolores em face, tronco e extremidades (Figuras 6, 7 e 8), associado à febre não aferida e dor à palpação de nervo ulnar à esquerda. O exame anátomo-patológico do material de biópsia obtido tanto de nódulo quanto de placas demonstrou quadro granulomatoso difuso superficial e profundo, padrão tuberculóide reacional, compatível com reação reversa; baciloscopia 1+, com bacilos granulosos (Figuras 9 e 10).



Figuras 1 e 2: Placas eritematosas foveolares de limites mal definidos em braços direito e abdômen, típicas de hanseníase dimorfa.

Figures 1 and 2: Erythematous honeycombed plaques, with ill-defined borders in the right arm and abdomen, typical features of borderline leprosy.

Figura 3: Numerosas pápulas róseas no dorso.

Figure 3: Numerous pink papules on the back.

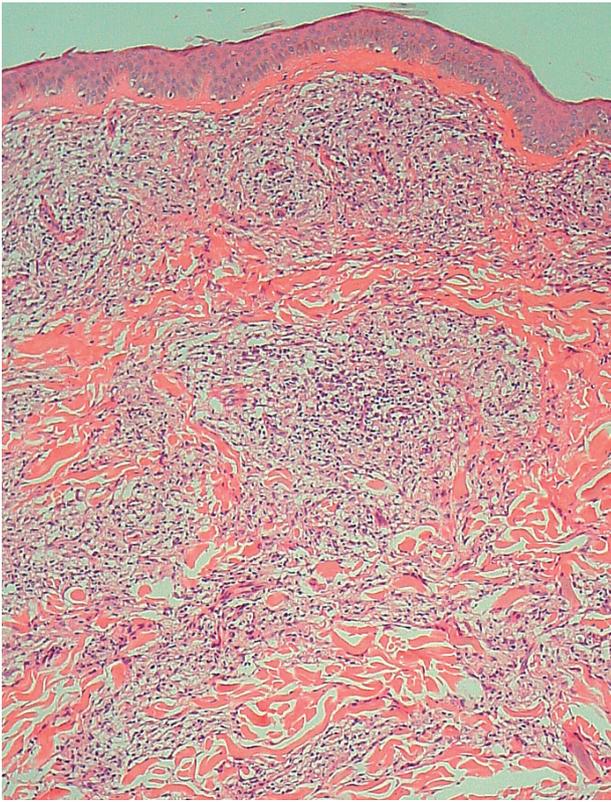


Figura 4: Granuloma dimorfo-virchowiano (DV) com macrófagos não epitelióides e numerosos linfócitos (HE, aumento original 100X).

Figure 4: Borderline granuloma (BL) with not epithelioid macrophages and numerous lymphocytes (HE, original magnification 100X).

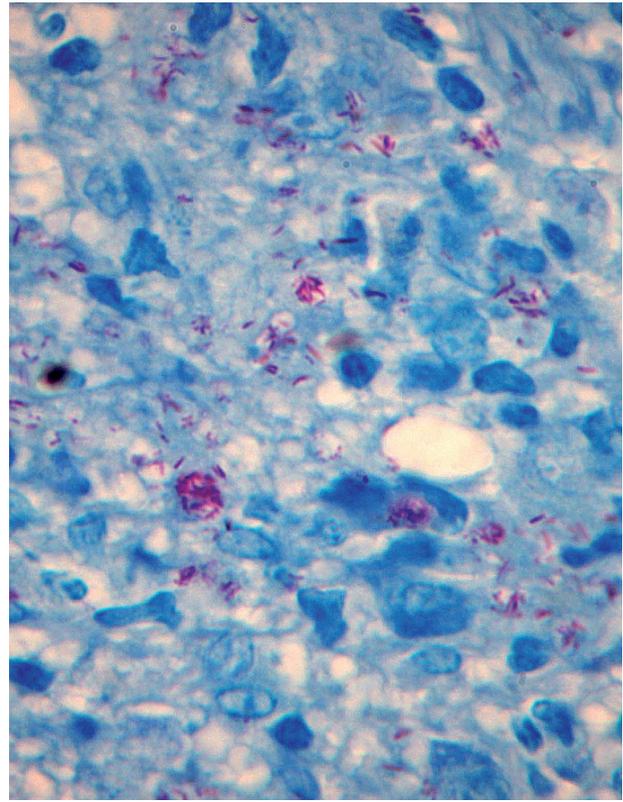


Figura 5: Granuloma dimorfo (DV) com macrófagos repletos de bacilos, baciloscopia 5+ (Faraco-Fite, aumento original 400X).

Figure 5: Borderline granuloma (BL) with macrophages filled by bacilli, bacilloscopy 5+ (Faraco-Fite, original magnification 400X).



Figuras 6, 7 e 8: Inúmeras pápulas e nódulos eritematosos em tronco e membros superiores, com 3 placas bem delimitadas no local das placas foveolares prévias. Notar a semelhança dos nódulos com hansenomas.

Figures 6, 7 and 8: Several erythematous papules and nodules in trunk and upper limbs, with 3 well-defined plaques in the sites of previous honeycombed patches. Note the similarity of the nodules to lepromas.

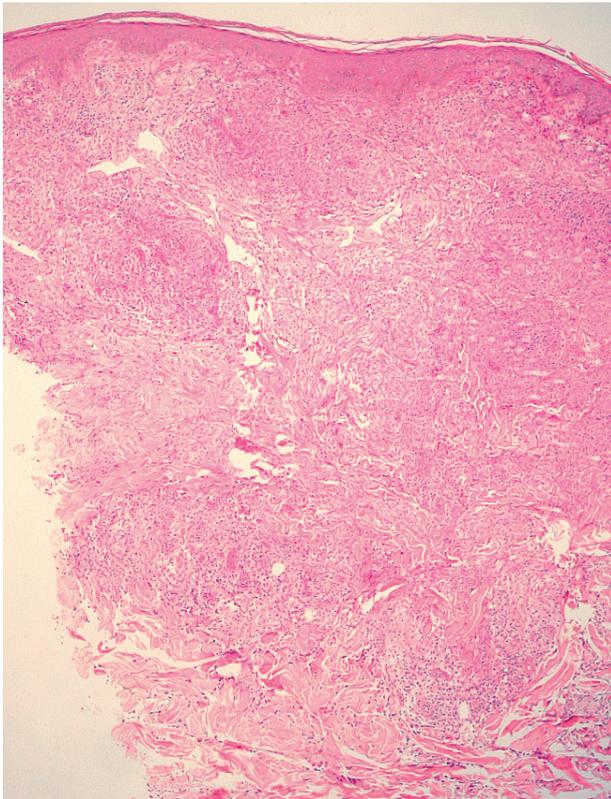


Figura 9: Padrão histológico dimorfo-tuberculóide reacional, com granulomas epitelióides superficiais e profundos confluentes (HE, aumento original 100X).

Figure 9: *Reactional borderline tuberculoid histological pattern, with confluent superficial and deep epithelioid granulomas (HE, original magnification 100X).*

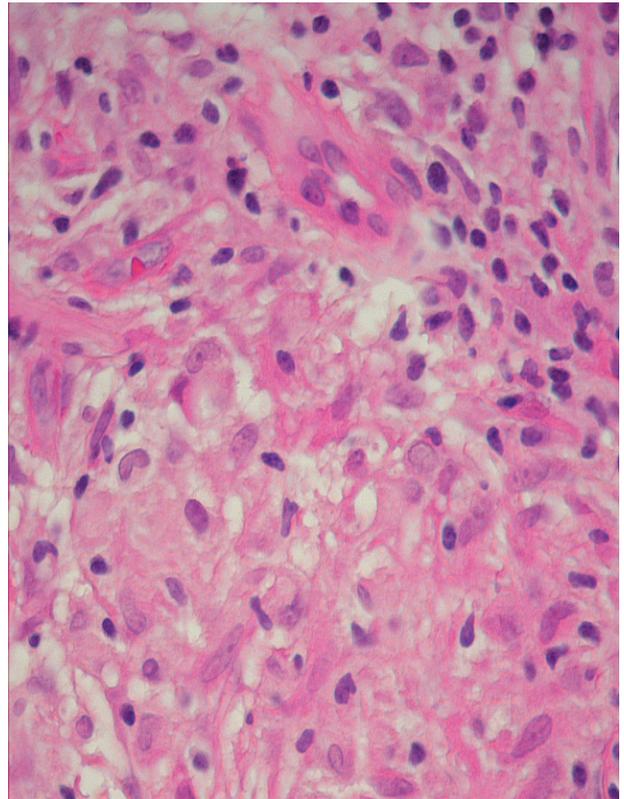


Figura 10: Detalhe da figura anterior: padrão histológico dimorfo-tuberculóide reacional: células epitelióides, linfócitos e edema intracelular (HE, aumento original 400X).

Figure 10: *Close-up view of figure 9: borderline tuberculoid histological pattern: epithelioid cells, lymphocytes and intracellular edema (HE, original magnification 400X).*

DISCUSSÃO

A observação dos dados clínicos e laboratoriais colhidos na evolução deste paciente evidenciou reativação da hanseníase nove meses após a alta terapêutica. A apresentação clínica inicial mostrou lesões mais evidentes sob a forma de 3 placas eritemato-violáceas foveolares e mal delimitadas, e pápulas róseas no tronco (Figuras 1, 2 e 3). O padrão histopatológico de biópsia colhida em uma das placas definiu hanseníase dimorfa de padrão DV, com baciloscopia rica (5+) e presença de bacilos típicos (Figuras 4 e 5). As placas eram as lesões mais evidentes e, do ponto de vista clínico, mais compatíveis com hanseníase dimorfa-dimorfa (DD). A rica baciloscopia (5+), com bacilos típicos, e o quadro histopatológico, encaminharam o diagnóstico para hanseníase dimorfa-virchoviana (DV), em franca atividade, e com grande probabilidade dentro de um processo de degradação. As lesões em placa poderiam significar que inicialmente o padrão clínico, histopatológico e baciloscópico foi mais a esquerda no espectro de Ridley e Jopling², e as lesões papulares eram mais compatíveis com degradação. Nos dimorfos, a imunidade celular parcial sempre propicia

que uma parcela de bacilos persista proliferando. Alguns dados de observação experimental e clínica sugerem que antígenos capsulares do *M. leprae*, como o glicolípido fenólico (PGL-1) e a lipoarabinomanana (LAM), exerçam ação depressora sobre a reatividade imune celular^{3,4}. Esta ação que acompanha a progressiva proliferação bacilar é responsável pela degradação admitida e provada nos pacientes dimorfos não tratados. Segundo Ridley, isto acontece freqüentemente com os dimorfo-tuberculóides (DTs), o que, possivelmente, significa que a maioria dos casos DVs resulta de piora de casos DTs⁴. Além disso, segundo este autor, mesmo a maioria dos casos ditos "virchovianos" seriam oriundos de dimorfos piorados, notadamente os DDs⁵, os quais podem se transformar direta e rapidamente em virchovianos subpolares sem passar pela forma DV. Estabelecida a terapêutica (PQT), há morte bacilar e, em tempo maior ou menor, estes antígenos devem ser alterados e perder a ação depressora sobre a imunidade celular. Há, assim, condições de restabelecimento da reatividade imune inicial, e este restabelecimento deve colaborar para o processamento dos antígenos bacilares e consequente regressão das lesões cutâneas e neurais. No

entanto, cerca de 50% dos indivíduos dimorfos tratados desenvolve, durante o tratamento, ou mesmo após a alta medicamentosa, reativações das lesões regressivas e/ou aparecimento de novas lesões, tendo como substrato histopatológico reação granulomatosa de padrão mais tuberculóide (mais a esquerda do espectro) do que as lesões prévias ao tratamento^{6,7}. Nestas reativações, não são demonstrados bacilos íntegros; há apenas bacilos granulados em macrófagos, ramos nervosos, músculo eretor do pêlo, ou mesmo não se detecta bacilos e, portanto, não há características de recidiva⁸. Não se conhece a razão destes diferentes comportamentos evolutivos, ou qual o fator que desencadeia as reações reversas, mas admite-se que esta possa ser gerada por um desequilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias, representadas principalmente pelo Interferon gama (IFN-gama) e pela Interleucina 2 (IL-2), e pelas citocinas anti-inflamatórias, notadamente o TGF beta e a Interleucina 10 (IL-10)^{9,10}. De qualquer modo, são ocorrências comuns, bem conhecidas e estudadas^{7,11,12}. O que há de diferente neste caso é que a reação reversa se desenvolveu com número muito maior de lesões do que na apresentação inicial, e a maioria destas com aparência clínica muito semelhante a hansenomas. Esta apresentação poderia levar, na ausência da avaliação histopatológica com baciloscopia, ao diagnóstico errôneo de recidiva e conseqüente retomada do tratamento medicamentoso. Em geral, as recidivas na hanseníase se desenvolvem mais tardiamente (em geral após 5 anos)¹³, correspondendo ao tempo necessário para que, a partir de bacilos quiescentes, se refaçam todas as interações hospedeiro-parasita necessárias à exteriorização das lesões clínicas. No entanto, em caso de resistência medicamentosa ou tratamento inadequado, este período pode ser encurtado, não sendo assim, neste caso ora relatado, inteiramente inadequada a hipótese de recidiva, baseada na simples avaliação clínica e evolutiva. Na maioria das doenças infecciosas, o reaparecimento de lesões ativas significa recidiva e, em relação à hanseníase, não há critérios seguros para se diferenciar recidiva de reação reversa. Assim, em situações como esta, o clínico, não especialista, opta freqüentemente pelo reinício do tratamento medicamentoso. Daí ser recomendável, pelo menos nas reativações da hanseníase, biópsia da lesão representativa e avaliação histopatológica e baciloscópica. Como interpretar o maior número de lesões na reação reversa quando comparado com a apresentação clínica na época do diagnóstico (2005)? Neste caso, fica evidente uma situação que já foi discutida em seções

anátomo-clínicas prévias, ou seja, as lesões dermatológicas observadas em alguns casos de hanseníase são apenas as pontas de um "iceberg". A colonização bacilar cutâneo-neural e mesmo das mucosas e vísceras pode ser muito mais intensa e generalizada sem exteriorização clínica. No momento em que se criam condições para detecção imune mais eficiente destes bacilos ou de seus antígenos, a reação granulomatosa se desenvolve de maneira mais exuberante e novas lesões apareceram em pele até então com aparência normal. Em relação ao padrão nodular, predominantemente visto nesta reação reversa, sabe-se que estados reacionais tuberculóides e dimorfos podem se expressar por lesões nodulares, semelhantes à hansenomas, diferindo destes últimos pela velocidade de aparecimento e porque a pele adjacente não é infiltrada, mas é uma avaliação difícil. Resta entender a quantidade quase nula de anticorpos IgM anti-PGL-1, demonstrada tanto no ML-Flow (teste do fluxo lateral), quanto no ELISA, frente à rica baciloscopia observada durante o diagnóstico inicial (2005). A dosagem de imunoglobulinas totais foi normal, e a reação de Mitsuda era negativa, o que sugere que esta enorme quantidade de antígenos produzidos intracelularmente pelo bacilo poderia gerar uma imunossupressão específica tão intensa que impediria o organismo de processar o antígeno, impedindo até mesmo a geração de uma resposta imune humoral^{4,15}. Outra possibilidade para explicar tal fato é que este paciente seria um pobre produtor de anticorpos específicos para o PGL-1. Neste caso, portanto, provavelmente as três placas visíveis, bem como as pequenas pápulas aparentemente inespecíficas, seriam o resultado da piora de um indivíduo dimorfo-tuberculóide (DT) no sentido do pólo virchoviano (*downgrading*), tendência característica do grupo dimorfo não tratado. Tal fato poderia explicar a grande quantidade de linfócitos observados ao redor dos histiócitos xantomizados vistos na biópsia inicial deste paciente. Neste caso, este indivíduo estaria com sua imunidade celular deprimida temporariamente devido ao excesso de antígenos bacilares. Entretanto com a administração da PQT e conseqüente morte bacilar, este efeito inibidor do bacilo seria progressivamente reduzido, causando queda dos níveis de citocinas inibidoras da transformação dos macrófagos, como a IL-10 e o TGF beta, recuperando a capacidade de montagem da resposta granulomatosa constitucional inicial¹⁰. Esta recuperação imunológica, agora potente e capaz de eliminar rapidamente antígenos intracitoplasmáticos, explicaria a baciloscopia 1+ pós-reação deste caso.

BIBLIOGRAFIA

1 Bühner-Sékula S, Sarno EN, Oskam L, Koop S, Wichers I, Nery JAC, et al. The use of ML Dipstick as a tool to classify leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2000; (68): 456-63.

2 Dharmendra. *Classifications of Leprosy*. In: *Leprosy*, 2 ed. New York: Churchill Livingstone; 1994. p.179-92.

3 Roitt I, Brostoff J, Male D. *Imunidade às bactérias e aos fungos*. In: *Imunologia* 5 ed. São Paulo: Manole; 1999. p.229-42.

- 4 Silva CL, Faccioli LH, Foss NT. Suppression of human monocyte cytokine release by phenolic glycolipid-1 of *Mycobacterium leprae*. *Int J Lepr* 1993; 61(1): 107-8.
- 5 Ridley DS. Skin biopsy in leprosy, 2 ed. Switzerland: CIBA-GEIGY; 1987.
- 6 Barreto JA, Belone AFF, Ghidella CC. Hanseníase multibacilar: estudo de seguimento de 114 pacientes por 6 anos. In: Anais do "62 Congresso Brasileiro de Dermatologia"; 2007; São Paulo; Brasil.
- 7 Naafs B, Wheate HW. The time interval between the start of anti-leprosy treatment and the development of reactions in borderline patients. *Lepr Rev* 1978; (49): 153-7.
- 8 Opromolla DVA ed. Noções de Hansenologia. Bauru: Centro de Estudos "Dr. Reynaldo Quagliato"; 2000.
- 9 Atkinson SE, Khanolkar-Young S, Marlowe S, Jain S, Reddy RG, Suneetha S *et al*. Detection of IL-13, IL-10, and IL-6 in the leprosy skin lesions of patients during prednisolone treatment for type 1 (T1R) reactions. *Int J Lepr*. 2004; (72): 27-34.
- 10 Khanolkar-Young S, Snowdon D, Lockwood DNJ. Immunocytochemical localization of inducible nitric oxide synthase and transforming growth factor-beta (TFG-) in leprosy lesions. *Clin Exp Immunol* 1998; (113): 438-42.
- 11 Grayson W, Calonje E, McKee PH. Infectious diseases of the skin. In: Pathology of the skin. London: Elsevier Mosby; 2005. p. 910-8.
- 12 Pfaltzgraff RE, Ramu G. Clinical Leprosy. In: Leprosy, 2 ed. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 237-87.
- 13 Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia para o Controle da Hanseníase. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
- 14 Starlz TE, Zinkernagel RM. Antigen localization and migration in immunity and tolerance. *N Engl J Med* 1998; (339): 1905-13.
- 15 Weiss E, Mamelak AJ, La Morgia S, Wang B, Feliciani C, Tulli A *et al*. The role of interleukin 10 in the pathogenesis and potential treatment of skin diseases. *J Am Acad Dermatol* 2004; (50): 657-75.