

Hanseníase: episódio reacional tuberculóide desencadeado precocemente após instalação de poliquimioterapia, em indivíduo inicialmente diagnosticado como multibacilar.

Leprosy: tuberculoid reactional episode developed early after multidrug therapy was initiated in patient initially diagnosed as multibacillary

Raul Negrão Fleury¹
Jaison Antonio Barreto²
Magna Dantas Bispo³
Sadamitsu Nakandakari⁴
Antonio Carlos Ceribelli Martelli⁵

Resumo

Um homem de cor parda, 66 anos de idade, refere há 10 anos distúrbio de sensibilidade na região dorsal do hálux direito, e há 6 meses placa eritematosa no braço direito com diagnóstico histopatológico de hanseníase multibacilar. Quinze dias após instalação de poliquimioterapia, a lesão inicial se tumefaz, ulcera e aparecem novas lesões eritemato-edematosas disseminadas na pele. A biópsia de uma dessas novas lesões demonstra hanseníase reacional na faixa tuberculóide com baciloscopia de 3+/6. O aparecimento da lesão inicial coincidiu com diagnóstico recente de diabetes mellitus, e durante o episódio reacional o paciente

apresentou mal-estado geral, febre e leve icterícia. Os autores discutem a patogênese destes eventos, sugerindo uma fase prévia de degradação (*downgrading*) devido à progressiva proliferação bacilar, com conseqüente inibição da imunidade celular pela ação dos antígenos capsulares produzidos pela fração de bacilos íntegros e viáveis. A colonização das áreas cutâneas reacionais seria prévia à poliquimioterapia que, ao destruir e fragmentar os bacilos, exporia novos determinantes antigênicos estimulantes da capacidade imuncelular própria do indivíduo, com conseqüente reação de hipersensibilidade altamente destrutiva para os tecidos.

Palavras-chave: hanseníase dimorfa; antibióticos combinados; reação tipo 1

✉ Raul Negrão Fleury. Instituto Lauro de Souza Lima. Rod. Cmte. João Ribeiro de Barros, Km 225/226. Caixa postal 3021. Bauru – SP. CEP 17034-971. rfleury@ils.br

¹ Médico Patologista.

² Médico Dermatologista e Diretor Técnico de Serviço de Saúde – Serviço de Epidemiologia. Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, SP. Mestre em Ciências em Pesquisas Laboratoriais em Saúde Pública.

³ Médica residente em Dermatologia do Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, SP.

⁴ Médico Dermatologista do Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru, SP.

⁵ Médico Dermatologista. Chefe de Seção Técnica de Saúde – Dermatologia. Instituto Lauro de Souza Lima, SP. Martelli1@terra.com.br

História Clínica

D.A.S., 66 anos, masculino, pardo, casado, lavrador aposentado, natural de Guaxupé – MG, procedente de Gália – SP, procurou o ambulatório deste serviço em fevereiro de 2006, com diagnóstico de hanseníase multibacilar (MB) e quadro reacional interpretado em sua origem como Eritema Nodoso Hansênico (ENH), em uso de talidomida e prednisona. Referiu que há cerca de 10 anos apresentava área com distúrbio de sensibilidade na região dorsal do primeiro pododáctilo do pé direito. Não procurou assistência médica. Há 6 meses, notou aparecimento de uma placa eritematosa com

alteração de sensibilidade em região dorso-medial de braço direito. Procurou, então, atendimento médico, e foi diagnosticada hanseníase multibacilar por meio de biópsia da lesão. Após 15 dias de tratamento com PQT/MB (poliquimioterapia para multibacilar), houve aparecimento abrupto de pápulas e placas eritemato-edematosas em todo o corpo, ulceração no local da lesão inicial, e aparecimento de úlcera em perna esquerda associadas à febre, anorexia, astenia e cefaléia. Queixou-se também de perda de peso de cerca de 10kg nos últimos 6 meses.

Negava contato com portadores de hanseníase. Referiu ter diagnóstico de diabetes mellitus há 4 meses, em tratamento apenas com dieta; referiu também tabagismo, e que era estilista pesado, tendo parado há 14 anos.

Ao exame físico, o paciente apresentava-se em mal-estado geral, febril (38,1°C), levemente icterico (1/4+), hipocorado (1/4+), com pápulas e placas eritemato-edematosas bem delimitadas disseminadas em face, tronco, membros superiores e inferiores (Figuras 1, 2 e 3) e úlceras de fundo fibrinóide, com secreção fétida, localizadas em braço direito e perna esquerda. Não havia espessamento ou dor à palpação de troncos nervosos. Na mão esquerda, havia diminuição de sensibilidade em região tenar e hipotenar, com força motora grau 4 no abdutor do 5º dedo e no extensor longo polegar, e ausência de nervos espessados ou dor à palpação. No pé direito, havia diminuição de sensibilidade em região plantar, com força motora preservada.

A baciloscopia do esfregaço foi negativa, e o exame histopatológico de biópsia de lesão em placa no abdômen revelou quadro histológico compatível com hanseníase reacional na faixa tuberculóide, com baciloscopia da biópsia de 3+ (bacilos granuloso) (Figuras 4, 5, 6 e 7). A biópsia da lesão ulcerada em membro inferior esquerdo não mostrou infiltrado específico, e a baciloscopia foi negativa. Quinze dias após, uma nova biópsia realizada em lesão pápulo-nodular no tórax mostrou quadro tuberculóide reacional, com raros bacilos granuloso em nervo e músculo eretor do pêlo (Figuras 8 e 9). Diante do quadro clínico de reação tipo 1 importante, com ulceração e provável infecção secundária das lesões, e diabetes mellitus descompensado, o paciente foi internado e submetido a exames. Foi aumentada a dose da prednisona (40mg/dia) e descontinuada a talidomida; foram instituídas a antibioticoterapia com cefalexina (2g/dia) por 7 dias e insulino-terapia, com melhora importante do quadro clínico.

Discussão

O tempo de incubação prolongado na hanseníase deve depender das deficiências metabólicas do *M. leprae*, as quais seriam responsáveis pelo tempo de replicação longo e pela morte e fragmentação bacilar espontâneas¹, bem como da baixa antigenicidade deste bacilo, a qual retarda seu reconhecimento pelo sistema imunocelular. Nos indivíduos com maior resistência,

i.e., hanseníase tuberculóide, este período de incubação, ainda que relativamente prolongado (em relação às outras infecções humanas), é bem mais curto (2,9 a 5,3 anos) do que nos de menor resistência, i.e., hanseníase virchoviana (9,3 a 11,6 anos)².

Há um fato curioso de observação clínica em alguns indivíduos diagnosticados como indeterminados: uma vez submetidos ao tratamento específico, exteriorizam lesões de padrão clínico e anátomo-patológico próprios da faixa tuberculóide do espectro. Em trabalho sobre reativação da hanseníase durante o tratamento³, observou-se que, de 12 indivíduos diagnosticados como indeterminados, 8 desenvolveram hanseníase tuberculóide, 3 hanseníase dimorfo-tuberculóide e 1 hanseníase dimorfa-dimorfa. Por outro lado, dados de observação experimental^{4,7}, sugerem que antígenos capsulares do *M. leprae*, como o glicolípido fenólico (PGL-1) e a lipoarabinomanana (LAM), teriam capacidade de inibir a reatividade imunocelular. Confrontadas estas duas observações, poderíamos supor que a ação bactericida e bacteriostática da PQT, ao matar e fragmentar bacilos, exporia novos determinantes antigênicos, os quais estimulariam a reatividade granulomatosa em indivíduos cuja capacidade de resistência imunocelular estivesse inibida pela secreção destes antígenos capsulares, produzidos por bacilos viáveis. Mecanismo mais ou menos semelhante ocorreria em indivíduos dimorfos não-tratados, cuja resistência parcial sempre permitiria que uma fração de bacilos proliferasse, criando percentual suficiente de bacilos íntegros capazes de inibir a capacidade imune. Isto precipitaria a piora baciloscópica e morfológica no sentido do pólo virchoviano (*downgrading*)⁸. Instalado o tratamento específico nestes pacientes degradados, a fragmentação bacilar (que é rápida) exporia novos determinantes antigênicos, revertendo a reação imune no sentido de um "clearance" bacilar mais eficiente, desencadeando as reações reversas.

No presente caso, observa-se degradação prévia, demonstrada pela presença de lesão clínica e histologicamente diagnosticada como multibacilar. Instalada a PQT, há agravamento da lesão inicial e surgem múltiplas e disseminadas lesões cutâneas reacionais de padrão tuberculóide reacional, mas com baciloscopia rica (3+/6+) (Figuras 4 a 7). É pouco provável que estes bacilos tenham se instalado nas áreas destas novas lesões durante a PQT, a partir da lesão pré-existente. A colonização bacilar destas áreas provavelmente foi prévia ao tratamento, porém sem exteriorização clínica. Caracteriza-se, portanto, uma degradação em indivíduo constitucionalmente na faixa tuberculóide. A morte e fragmentação bacilares provocadas pela ação medicamentosa exporiam antígenos estimulantes a um sistema imune celular constitucionalmente resistente. O confronto entre carga antigênica elevada versus capacidade imunocelular eficiente seria a causa de reações com alto grau de hiper-sensibilidade e destrutivas. Na primeira biópsia, realizada durante o episódio reacional, a efetividade da reação granulomatosa é demonstrada pela ausência de bacilos nos granulomas. Estes são detectados

apenas nas áreas de necrose (Figura 7). Uma nova biópsia, realizada com intervalo de 15 dias desta evidenciou reação granulomatosa tuberculóide, com raros e discretos focos de necrose e baciloscopia 1+/6+, com bacilos granulosos localizados apenas em músculo eretor do pêlo e ramo nervoso, revelando efetiva capacidade de "clearance" bacilar (Figuras 8 e 9).

Ridley⁸ chama à atenção para estas manifestações, ocorridas em pacientes os quais denomina de tuberculóides secundários. Indivíduos inicialmente com quadro clínico e estrutural dimorfo desenvolvem, na sua evolução, quadros reacionais com padrão mais tuberculóide e sinais de hipersensibilidade (congestão, edema, deposição de fibrina, necrose e ulceração). Reações com este padrão podem ocorrer espontaneamente, como a primeira manifestação da doença, ou antes de qualquer tratamento^{9,10}. Souza Lima *et al*¹¹, usaram a designação tuberculóide reacional para este tipo de manifestação da hanseníase, e referem que, mesmo em indivíduos que se curavam espontaneamente, o que evidencia alta resistência, havia um período inicial de baciloscopia positiva, reforçando a idéia de que o confronto entre cargas bacilares elevadas e resistência imune celular seria a causa de reações com alto grau de hipersensibilidade. Nestes casos, a alta resistência imune-celular permitiria a detecção precoce de antígenos provenientes da morte e fragmentação espontânea dos bacilos, sobrepondo-se a ação inibidora dos bacilos íntegros e estimulando reação granulomatosa com capacidade de destruição e "clearance" de toda a carga bacilar.

Este caso anátomo-clínico também revela a complexidade da hanseníase. É muito difícil, para um médico generalista, e mesmo para aqueles com conhecimento razoável da doença, entender os mecanismos envolvidos na evolução de lesões como as deste paciente. Ele foi diagnosticado como multibacilar, e o episódio reacional com necrose e ulcerações de lesões pré-existentes associado ao aparecimento de novas lesões eritematosas e tumefeitas foi erroneamente interpretado como reação tipo 2 (ENH), o que motivou a adição de talidomida ao tratamento. Algumas manifestações clínicas, no entanto, colaboraram para este equívoco, ou seja, o paciente apresentava-se em mal-estado geral, febril, levemente ictérico e hipocorado. As reações tipo 1 geralmente não cursam com manifestações sistêmicas. Provavelmente, estas manifestações clínicas estavam relacionadas à infecção secundária das lesões ulceradas, as quais eliminavam secreção fétida, em um indivíduo diabético descompensado. O tratamento com antibióticos e o controle da glicemia reverteram este quadro.

Há outros dois outros aspectos interessantes neste caso: a

ausência de neurite em quadro reacional de padrão tuberculóide, coincidindo com o diagnóstico de *diabetes mellitus*. Em geral, os casos com padrão tuberculóide reacional não evoluem com comprometimento importante de ramos nervosos, apesar de intensidade das manifestações inflamatórias cutâneas. Admitindo-se que a penetração bacilar no sistema nervoso periférico se faça a partir das terminações nervosas sensitivas cutâneas¹², é possível que a relativa rapidez da instalação destes quadros reacionais se faça antes de colonização mais intensa dos troncos nervosos.

O diabetes mellitus precipita ou agrava infecções fúngicas, virais e bacterianas, inclusive a tuberculose¹³, e não há nada de concreto a este respeito quanto à hanseníase, mas, em nosso Instituto, observamos alguns casos em que houve eclosão de quadros tuberculóides reacionais coincidindo com o diagnóstico de *diabetes mellitus*.

Abstract

A 66 year old male complained of loss of sensation in the right toe during 10 years. Six months ago, he presented an erythematous plaque in the right arm, and a biopsy from this lesion showed multibacillary leprosy. Multidrugtherapy for multibacillary leprosy (MDT-MB) was begun, and after 15 days the plaque showed edema and erythema, with necrosis and ulceration. A crop of new erythematous and edematous lesions developed in the skin. A biopsy of one of these lesions showed a reactional tuberculoid leprosy pattern with baciloscopia 3+/6+ (fragmented bacilli). The appearance of the first plaque coincided with a recent diagnosis of diabetes mellitus. During the reactional episode, the patients presented malaise, fever and mild jaundice. The authors discuss the pathogenesis of these events and suggest a previous downgrading phase due the progressive bacillary proliferation with inhibition of cellular immunity by the capsular antigens produced by the solid and viable bacilli. The colonization of the cutaneous area where the new reactional lesions developed may have been previous to MDT treatment, without clinical manifestation. It is possible that the death and fragmentation of the solid bacilli (caused by MDT) exposed new antigenic epitopes, wich stimulated the constitutional immunecellular response of the patient. The presence of high antigenic levels and effective immune response would produce a granulomatous tuberculoid reaction, highly destructive to the tissues.

Key words: borderline leprosy; multidrugtherapy; type 1 reaction.



Figura 1. Placas e pápulas eritemato-violáceas mal-delimitadas em face.
Figure 1. Several erythematous-purple plaques and papules, ill-defined, localized on face.



Figura 2. Placas sarcoidicas bem-delimitadas com pápulas satélites em tórax anterior.
Figure 2. Multiple sarcoidal plaques, well-defined, localized on anterior trunk.



Figura 3. Extensa placa ulcerada (lesão regressiva) em braço, lesões satélites em ombro e placa edematosa em mão direita.
Figure 3. Large ulcerated plaque (regressive lesion) on arm, satellite lesions on shoulder and edematous plaque on right hand.

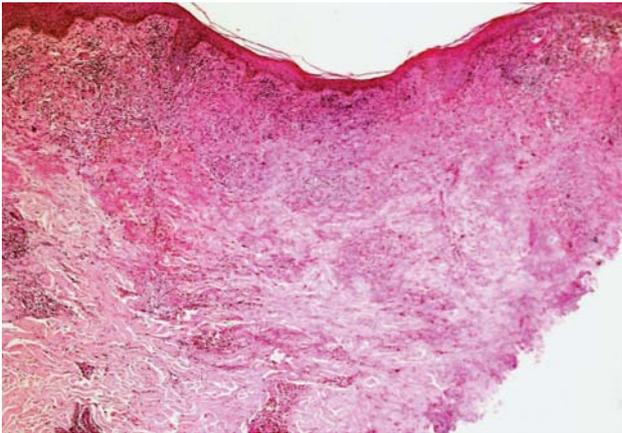


Figura 4. Biópsia de lesão em braço: hanseníase reacional na faixa tuberculóide – granulomas extensos e focos de necrose. HE. Aumento original 20x.

Figure 4. Biopsy of skin lesion in arm: reactional leprosy in tuberculoid range – large granulomas with foci of necrosis. HE. Original magnification 20x.

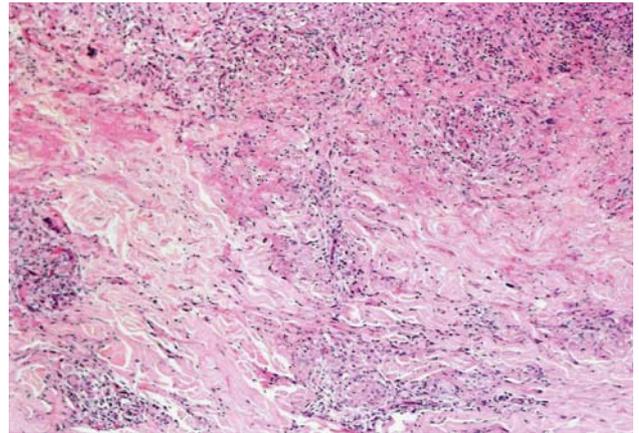


Figura 5. Aproximação da figura anterior, mostrando granulomas e necrose. HE. Aumento original 40x.

Figure 5. High magnification view of previous figure showing granulomas and necrosis. HE. Original magnification 40x.

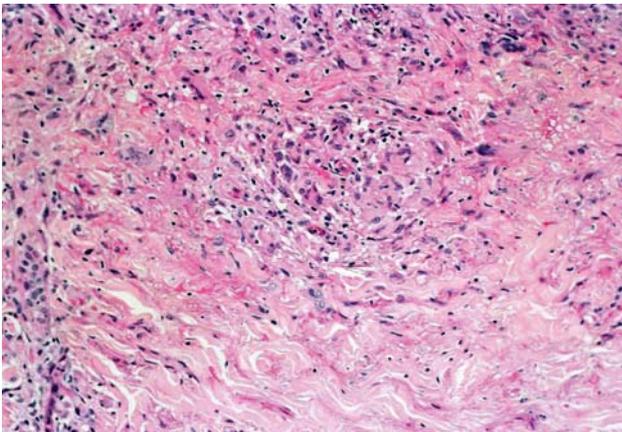


Figura 6. Detalhe da figura anterior: granulomas tuberculóides e focos de necrose fibrinóide (HE, aumento original 80x).

Figure 6. Detail of figure 5: tuberculoid granulomas and foci of fibrinoid necrosis. HE. Original magnification 80x.

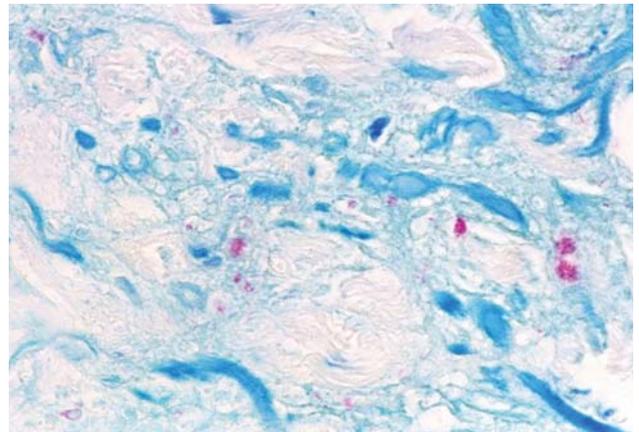


Figura 7. Baciloscopia da biópsia: baciloscopia 3+, com bacilos granulosos em meio à área de necrose. Faraco-Fite. Aumento original 400x.

Figure 7. Bacilloscopy of the biopsy – bacilloscopy 3+, with granular bacilli within area of necrosis. Faraco-Fite. Original magnification 400x.

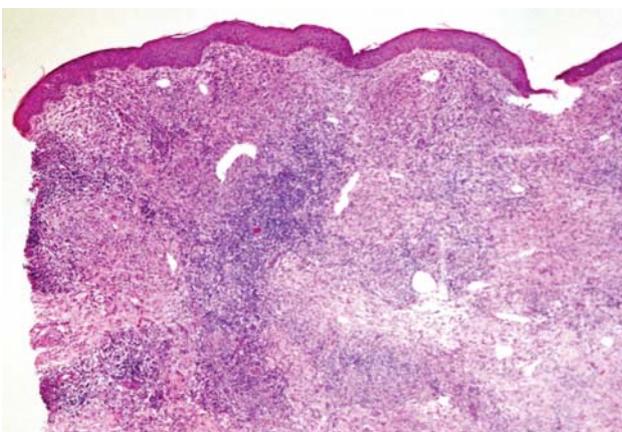


Figura 8. Hanseníase reacional na faixa tuberculóide: quadro tuberculóide bem estabelecido, com raros focos de necrose. HE. Aumento original 20x.

Figure 8. Reactional leprosy in tuberculoid range: tuberculoid pattern well-defined, with rare foci of necrosis. HE. Original magnification 20x.

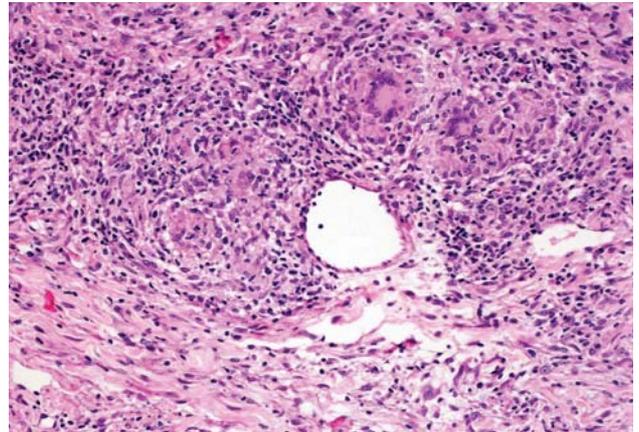


Figura 9. Detalhe da figura anterior: granulomas tuberculóides bem diferenciados e confluentes. HE. Aumento original 40x.

Figure 9. Detail of figure 8: well-differentiated and confluent tuberculoid granulomas. HE. Original magnification 40x.

Referências

- 1 Rees RJW, Young DB. The microbiology of leprosy. In: Hastings, RC, editor. *Leprosy*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1994. p.49-83.
- 2 Noordeen SK. The Epidemiology of Leprosy. In: Hastings, RC, editor. *Leprosy*. 2nd ed. New York:Churchill Livingstone; 1994. p.29-48.
- 3 Trindade MAB. Evolução histológica de reativações da hanseníase durante ou após o tratamento [Tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina – UNIFESP; 1996.
- 4 Mehra V, Brennan PJ, Rada E, Convit J, Bloom BR. Lymphocyte suppression in leprosy induced by unique *M. leprae* glycolipid. *Nature* 1984;308:194-6.
- 5 Prasad HK, Mishra RS, Nath I. Phenolic glycolipid-1 of *Mycobacterium leprae* induces general suppression of *in vitro* concanavalin A responses unrelated to leprosy type. *J Exp Med* 1987;165:239-44.
- 6 Roitt I, Brostoff J, Male D. Imunidade às bactérias e aos fungos. In: *Imunologia* 5^a ed. São Paulo: Manole; 1999. p. 229-42.
- 7 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.
- 8 Ridley DS. *Skin biopsy in leprosy*. 2nd ed. Switzerland: CIBA-GEIGY; 1987.
- 9 Lastoria JC, Opromolla DVA, Fleury RN, Habermann F, Curi PR. Serial Mitsuda tests for identification of reactional tuberculoid and reactional borderline leprosy forms. *Int J Lepr* 1998;66(2):190-200.
- 10 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.
- 11 Souza Lima L, Souza Campos N. Leprides tuberculóides reacionais. In: *Lepra tuberculóide: estudo clínico-histopatológico*. São Paulo: Renascença; 1947. p.173-215.
- 12 Boddington J. Mechanisms of peripheral nerve damage in Leprosy: electron and light microscopic studies in patients throughout the spectrum. *Quaderni Coop San. Health Coop Papers* 1982;1:65-85.
- 13 Mims CA. *The pathogenesis of infectious diseases*. 2nd ed. London:Academic Press; 1982.