

# Micosse fungóide sucedendo à hanseníase dimorfa de longa duração com múltiplos episódios de reação tipo 1

## *Mycosis fungoides succeeding long term borderline leprosy with multiple episodes of type 1 reaction*

Raul Negrão Fleury<sup>1</sup>Diltor Vladimir Araújo Opromolla<sup>2</sup>Paulo Rogerio Taborda<sup>3</sup>Maria Teresa Castelo Branco Ramos Nakandakari<sup>4</sup>Cleverson Teixeira Soares<sup>5</sup>Andrea de Campos Bonfim<sup>6</sup>

### RESUMO

Um homem, atualmente com 86 anos de idade, há 20 anos atrás é internado no Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL) com hanseníase multibacilar e várias sequelas da doença na face. Uma biópsia caracterizou hanseníase virchoviana sub-polar. Dois meses após o início do tratamento específico houve episódio de reação tipo 1 com neurites e comprovação histopatológica de reação granulomatosa tuberculóide em pele e nervos. Um novo episódio de reação tipo 1 se acompanhou de laringite severa com obstrução respiratória alta e uma traqueostomia foi necessária. Houve repetição destas reações até alta definitiva (7 anos atrás) após emprego de vários esquemas terapêuticos. Logo após a alta passou a desenvolver quadro cutâneo com múltiplas máculas descamativas que evoluíram para placas bem delimitadas e de bordos infiltrados. Em 1997 biópsias cutâneas definiram o diagnóstico de Micosse fungóide. Discute-se

- 1) A pato gênese da evolução conturbada da hanseníase, principalmente em re/ação aos múltiplos episódios de reação reversa e comprometimento laringeo.
- 2) Eventuais relações entre hanseníase multibacilar e Micosse fungóide.

- 3) Dificuldades encontradas no diagnóstico de Micosse fungóide no presente caso.

Descritores: Hanseníase. Reações tipo 1. Micosse fungóide.

### RELATO DO CASO

P.C.P., 86 anos, masculino, negro, ex-lavrador, natural de Leopoldina (MG) e procedente de Panorama (SP). Encaminhado ao Instituto Lauro S. Lima (ILSL) em 1979, apresentava na ocasião características clínicas francamente sugestivas de hanseníase virchoviana: madarose ciliar e superciliar, desabamento da pirâmide nasal, infiltração de pele mais evidente nos lóbulos auriculares. A intradermorreação de Mitsuda era negativa e o exame histopatológico compatível com hanseníase virchoviana (MHV). A baciloscopia de esfregaços cutâneos era positiva de 3 a 4+, com 0,3-1,5% de bacilos típicos. Classificado como MHV subpolar, iniciou tratamento vigente na época, com sulfona (DDS) e rifampicina (RMP). Após 2 meses deste tratamento específico, apresentou quadro reacional tipo 1, sendo, então, reclassificado como caso de hanseníase dimorfa virchoviana (MHDV). Durante novo surto reacional apresentou laringo-traqueo-bronquite, sendo necessária traqueostomia. Manteve uso de DDS+RMP durante 6 meses e, a seguir, DDS isoladamente por mais 7 anos. Em meados de 1988, em sua cidade de origem, iniciou poliquimioterapia (PQT) para multibacilar, apresentando reações hansênicas tipo 1, com neurites que o levaram a internações hospitalares.

Após 18 meses do término da PQT (há 7 anos atrás),

<sup>1</sup>Médico anátomo-patologista do Instituto Lauro de Souza Lima

<sup>2</sup>Médico dermatologista e Diretor da Divisão de Pesquisa e Ensino da Divisão de Pesquisa e Ensino do Instituto Lauro de Souza Lima

<sup>3</sup>Médico dermatologista do Instituto Lauro de Souza Lima

<sup>4</sup>Médica dermatologista do Instituto Lauro de Souza Lima

<sup>5</sup> Médico anátomo-patologista do Hospital de Base de Base de Bauru

<sup>6</sup>Médica residente do Instituto Lauro de Souza Lima

Endereço para contatos: Rodovia Cte, João Ribeiro de Barros, km. 225-226 - fone: 014-2302244 - Ramal 290- fax: 2302244-ramal 292 - e-mail: [biblioteca@ils.br](mailto:biblioteca@ils.br)

apresentou "manchas pelo corpo", descamativas, não-dolorosas, insidiosas, não associadas a sintomas sistêmicos. Decorridos 5 anos do início deste quadro (04/1997), procurou assistência médica no ILSL. Estava emagrecido, com cânula de traqueostomia, com ausculta pulmonar revelando roncos difusos bilaterais; ausculta cardíaca sem aperticidades. Ao exame dermatológico: desabamento da pirâmide nasal, perfuração de septo nasal, madarose ciliar e superciliar bilateral, placas eritemato-descamativas, algumas com bordas infiltradas e centro hipercrômico; máculas hipocrômicas e hipercrômicas, algumas com limites nítidos e alteração de sensibilidade local. Exames complementares revelaram baciloscopia negativa, Mitsudina negativa, sorologia para sífilis negativa (VDRL e Elisa); glicemia: 103 mg/dl; uréia: 20,4 mg/dl, creatinina: 0,5 mg/dl; K+: 4,3 mEq/I, Na+: 138 mEq/I; VHS: 41 mm; hemograma com Ht: 39%, Hb: 12,1 g/dl, leucócitos: 4100/mm<sup>3</sup> (bastonetes:1%, segmentados:58%, eosinófilos:8%, linfócitos:30%, monócitos:3%); série vermelha com anisocitose (+), microcitose (+), poiquilocitose (+), hipocromia (+); plaquetas normais. Biópsias das lesões cutâneas (B97-774, 775 e 776) foram sugestivas de MF: infiltrado linfocitário e plasmocitário perivascular no derma superficial e profundo, epidermotropismo de células linfocitárias e infiltrado hansênico virchoviano residual. Novas biópsias sequenciais foram necessárias para conclusão diagnóstica final (B97-1120, B98-185): hiperplasia epitelial, infiltrado linfocitário, segmentos de esclerose do derma superficial, epidermotropismo e lacunas serosas; linfócitos intraepiteliais, intensa fagocitose de pigmento melânico. A imunohistoquímica demonstrou predomínio absoluto de linfócitos T no infiltrado dérmico e no componente intraepitelial.

Confirmado o diagnóstico em 01/98, iniciou-se o tratamento com mostarda nitrogenada tópica (1 ampola em creme lanette), bem tolerada pelo paciente. Decorridos 6 meses deste tratamento, como não havia resposta terapêutica satisfatória, associou-se PUVaterapia 2 vezes na semana, com trissoralen 45mg por 5 meses e 8-metoxipsoralen (8-MOP) por 2 meses.

Em 02/99 houve deterioração do quadro clínico, com ulceração das placas pré-existentes e surgimento de múltiplas placas eritemato-descamativas, de limites precisos, tamanhos variados (de poucos milímetros até 4 cm), afetando membros superiores e inferiores, tronco, quadril, face e couro cabeludo. Ao exame físico geral não foram detectadas visceromegalias abdominais, porém palpava-se linfonomegalia inguinal direita de 4,5 cm, dolorosa, cuja biópsia aspirativa demonstrou quadro citológico compatível com linfonomegalia reacional, sugerindo linfadenite dermatopática. Os exames laboratoriais revelaram: VHS: 58 mm; hemograma com Ht: 43%, Hb: 14,6 g/dl, leucócitos: 6100/mm<sup>3</sup> (bastonetes: 1%,

segmentados: 58%, eosinófilos: 15%, linfócitos: 18%, monócitos: 8%); uréia: 35 mg/dl, creatinina: 1,19 mg/dl; K+: 4,9 mEq/I, Na+: 140 mEq/I; bilirrubinas e enzimas hepáticas (TGO, TGP E. Alc., GGT) normais. Urina 1: aspecto límpido, pH7, leucócitos: 78000, hemácias: 130000, cilindros ausentes, urocultura negativa. Exames radiológicos de tórax e abdome sem alterações.

Em 03/99 foram suspensos PUVaterapia e mostarda nitrogenada tópica e iniciada terapia diária com Interferon alfa-2b (8.850.000 U subcutâneo), associada a retinóide oral (isotretinoína, 40mg). Após 4 meses deste esquema terapêutico o paciente apresentou nítida melhora clínica, com regressão das lesões em placa. Permanecem máculas hipercrômicas residuais, linfonomegalia inguinal direita, porém sem visceromegalias abdominais palpáveis. Durante a quimioterapia apresentou perda ponderal de 10 kg. Os exames complementares revelam bioquímica sanguínea, enzimas hepáticas, glicemia, colesterol e triglicérides normais; urina 1 normal; hemograma com série branca normal e série vermelha com microcitose (+) e anisocitose (+). Biópsias de pele de controle demonstraram epidermotropismo linfocitário menos evidente e infiltração linfocitária dérmica mais extensa e atípica.

## COMENTÁRIOS

Destacamos no presente caso alguns tópicos que merecem ser discutidos. Em primeiro lugar verificamos que se trata de um paciente que apresentou uma longa e conturbada evolução da hanseníase. Já em sua primeira internação mostrou características de hanseníase virchoviana com vários estigmas como madarose ciliar e supraciliar, desabamento da pirâmide nasal, infiltração em lobulos auriculares (Fig.1), além de reação de Mitsuda negativa. As primeiras biópsias cutâneas (1979) mostraram:

Extenso infiltrado virchoviano, infiltrado linfoplasmocitário peri-vascular; baciloscopia 4+ com bacilos típicos em histiócitos e endotélio vascular em uma das biópsias e em outra alternância de extensa reação granulomatosa epiteloide frouxa com focos isolados de infiltrado virchoviano, e focos granulomatosos de tipo corpo estranho englobando grandes vacúolos com poeira bacilar (Fig. 2 e 3).

Evidentemente a alternância de granulomas virchovianos e granulomas epitelióides definem hanseníase dimorfa. A presença do infiltrado virchoviano e mais os referidos estigmas virchovianos sugerem que este paciente dimorfo, na evolução prévia ao tratamento, apresentou piora no sentido do polo virchoviano, podendo receber a designação de virchoviano sub-polar segundo Ridley<sup>18</sup>. Após 12 meses de tratamento específico desenvolveu episódio reacional onde as biópsias cutâneas mostraram sobre um fundo virchoviano regressivo granulomas

epitelióides com baciloscopia variando de 3 a 6+ e presença de bacilos típicos. Uma biópsia de nervo realizada em 1980 mostrou fascículos nervosos com hialinização endoneural, focos de infiltrado virchoviano regressivo ao lado de extensos granulomas epitelióides de padrão reacional envolvendo endo, pên i e epinervo (Fig.4). A baciloscopia era de 4+ com presença de bacilos típicos. A conjunção clínico e histopatológica caracteriza episódios de reação tipo 1, neste contexto também denominados como reações de pseudo-exacerbadgo<sup>19</sup> ou reações reversas<sup>14</sup>. A deficiência imune-celular na hanseníase virchoviana ou na hanseníase dimorfa que piora no sentido do polo virchoviano, poderia ser produzida por células T supressoras estimuladas por antígenos específicos do *Mycobacterium leprae*. As reações reversas indicariam uma recuperação da imunidade mediada por células, que poderia ser consequência da ação terapêutica provavelmente reduzindo a carga antigênica e consequentemente quebrando a supressão<sup>15</sup>. No entanto, vimos que neste caso a reação se desenvolveu precocemente na evolução do tratamento, em um paciente que sempre apresentou rica baciloscopia com bacilos viáveis, tanto nas biópsias cutâneas quanto na biópsia neural.

Um segundo episódio reacional mostrou comprometimento laringeo com quadro obstrutivo de vias respiratórias altas e necessidade de traqueostomia. laringe, provavelmente por condições anatómicas e fisiológicas peculiares, tem sua mucosa e sub-mucosa intensamente invadida por bacilos e granulomas na hanseníase virchoviana. É a localização visceral, ao lado dos testículos, que atinge os níveis mais altos de baciloscopia na hanseníase em atividade, bem como continua a apresentar baciloscopia positiva quando as restantes localizações viscerais já mostram apenas lesões residuais. Na fase pré-sulfônica este comprometimento se exteriorizava por dificuldade respiratória e na fonação. Em necrópsias de pacientes tratados observa-se sempre algum grau de espessamento de epiglote e mais raramente distorções mais graves como perda de substância e sinéquias. Em reações tipo 2 (Eritema nodoso hanseniano) pode haver severo comprometimento inflamatório agudo da laringe com quadro obstrutivo<sup>4</sup>. Não há referência a reações tipo 2 neste paciente, e o quadro obstrutivo laringeo ocorreu na vigência de reação tipo 1. Teoricamente isto pode ocorrer pois já estudamos pacientes que, na vigência de reações tipo 1, apresentaram severo comprometimento granulomatoso em localizações viscerais<sup>5,6,10,17</sup>.

A história deste paciente, posterior a esta internação, demonstra mudança de esquema terapêutico nove anos após, havendo múltiplos episódios de reação tipo 1 com neurites na vigência da multidrogoterapia.(MDT)

Logo após a alta medicamentosa o paciente passou a apresentar as "manchas pelo corpo"que seguramente

correspondiam a manifestações iniciais das lesões atuais de Micose fungóide. Poderia haver alguma relação entre uma hanseníase multibacilar com este tipo de evolução e o desenvolvimento de Micose fungóide?

Em princípio admite-se que não há comprometimento generalizado da imunidade em pacientes na faixa de mínima resistência do espectro. Pacientes virchovianos reagem de maneira efetiva à infecções tanto através da imunidade humoral como da imunidade celular.<sup>2,13</sup> Apenas em casos de Hanseníase de Lúcio com Eritema necrosante ou em casos de Eritema nodoso grave encontramos uma maior incidência de infecções oportunistas<sup>1,7,8,9,11</sup>. Assim é difícil relacionar a instalação de Micose fungóide dentro de um terreno de depressão imune. Em nosso Instituto este é o 22- caso de Micose fungóide em paciente hanseniano, o outro caso corresponde a um paciente com história previa de Hanseníase tuberculóide. Grossman et al<sup>12</sup>, relatam um caso de Micose fungóide (forma tumoral, T3) que, 6 anos após quimioterapia e na vigência de fotoforese, desenvolveu neuropatia periférica com extensas placas e eritrodermia, cujo exame histopatológico revelou bacilos ácido-álcool-resistentes (BAAR). Iniciando tratamento com di-amino-difenil-sulfona mais rifampicina (DDS+ RMP), apresentou reação reversa, cujo espécime de biópsia mostrou aspectos histopatológicos de ambas, Micose fungóide e Hanseníase. Mohamed" relatou um caso de Micose fungóide que fora previamente diagnosticado clinicamente e histopatologicamente como sendo hanseníase. Esse autor enfatizou a semelhança morfológica entre lesões de ambas as doenças, embora referisse que certos achados clínicos são suficientemente marcantes para diferenciá-las entre si.

Por outro lado há citações de que a Micose fungóide se desenvolveria a partir da estimulação antigênica crônica. Tuyp et al<sup>21</sup> estudando possíveis agentes causadores de Micose fungóide só encontraram uma relação pouco consistente com dermatite atópica. No presente caso cabe apenas lembrar que, durante toda a evolução da hanseníase este paciente apresentou episódios múltiplos e graves de reação tipo 1, em cujo desenvolvimento há um importante componente de hipersensibilidade mediada por células, dependentes de linfócitos T. No entanto trata-se de um caso isolado, e apenas uma observação para ser anotada e comparada com antecedentes observados em outros casos de Micose fungóide.

Um terceiro tópico a ser discutido é a dificuldade do diagnóstico de Micose fungóide no presente caso. Nesta última internação o paciente mostrava múltiplas lesões em placas com bordos eritematosos e infiltrados (Fig.5). Frente a história prévia de hanseníase, uma das hipóteses diagnósticas foi de reação reversa. A biópsia de uma lesão em placa demonstrou epiderme com hiperplasia epitelial intensa regular, e no derma focos inflamatórios perivasculares, em manguito, com linfócitos, plasmócitos e

alguns granulomas virchovianos residuais. Observou-se infiltração linfocitária da epiderme, mas que não era a alteração histológica proeminente. O encontro de infiltrado plasmocitário superficial e profundo em manguito associado à hiperplasia epitelial psorásiforme (Fig.6 e 7) é uma pista para o diagnóstico de Lues secundária, e apesar da idade do paciente esta hipótese teve de ser descartada pela serologia. O diagnóstico de Micose fungóide foi definido em uma biópsia de lesão menor, apenas infiltrativa, onde a epiderme não mostrava hiperplasia. Observou-se esclerose do derma superficial, infiltrado linfocitário focal com epidermotropismo evidente, sem espongiase (Figs. 8 e 9). Novas biópsias de lesões em placa confirmaram epidermotropismo e atipias linfocitárias (Fig.10). Na evolução biópsias de lesões ulceradas mostraram infiltrado linfocitário, mais denso e atípico com epidermotropismo menos evidente e aspectos condizentes com o quadro de Micose fungóide em evolução progressiva.

Até o momento apesar das lesões em placas se tornarem mais numerosas, mais infiltradas e mesmo ulceradas, não há visceromegalias, e um linfonodo inguinal aumentado mostrou, à punção, características apenas compatíveis com linfadenite dermatopática. Houve perda ponderal importante, mas o estado geral do paciente é bom e não há nenhuma evidência clínica, histopatológica e baciloscópica de reativação da hanseníase. Isto condiz com uma característica peculiar da infecção hansenica que é comportamento evolutivo independente de outras

condições patológicas concomitantes, inclusive daquelas que provocam depressão do sistema imune.

#### SUMMARY

*An 86 years old male was referred to the "Instituto Lauro de Souza Lima" 20 years ago with subpolar lepromatous leprosy, saddle nose and subtotal madarosis. Two months after the beginning of the treatment for Hansen's disease, the patient presented a type I reaction with neuritis. A biopsy showed a tuberculoid granulomatous reaction in the skin and nerves. During a second episode of a type I reaction he developed a severe laryngitis with upper respiratory obstruction and was submitted to a tracheostomy. Several other episodes of type I reaction appeared until the patient became cured, seven years ago, after he had been under several therapeutic regimens. Short after he had been released from treatment, new skin lesions developed as several squamous macules with well-limited edges. In 1997 some biopsies confirmed the diagnosis of mycosis fungoides. The authors discuss:*

- a) the pathogenesis of the several episodes of a type I reaction and laryngeal involvement.*
- b) possible relationship between multibacillary leprosy and mycosis fungoides.*
- c) difficulties found on diagnosis of mycosis fungoides in this case.*

**Key words:** *Leprosy. Type 1 reaction. Mycosis fungoides.*

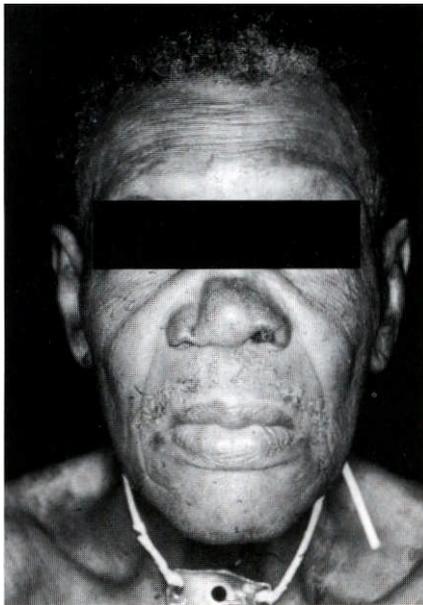


Fig. 1 - Paciente com infiltração difusa e sequelas de hansenfase virchowiana

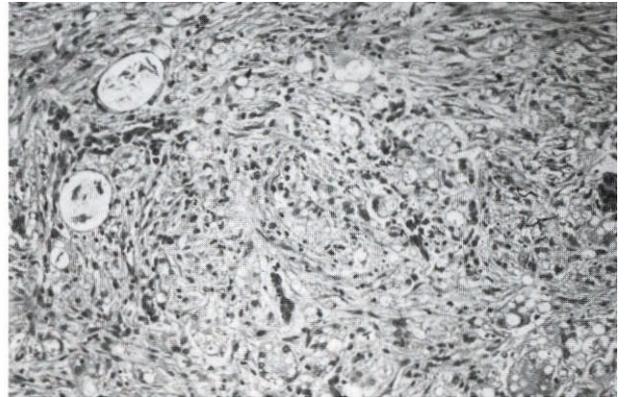


Fig. 2 - Biópsia de pele: extenso infiltrado de padrão virchowiano com grandes vacuolos contendo poeira bacilar e envolvidos por reação do tipo corpo estranho H.E. Aumento original: 80 X.

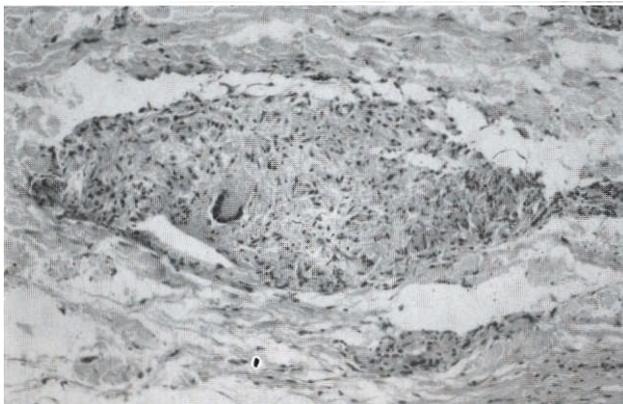


Fig. 3 - Biópsia de pele: granuloma de padrão tuberculóicic H.E. Aumento original 80X.

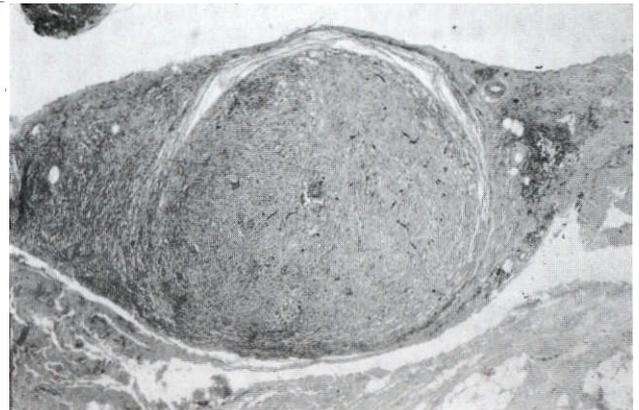


Fig. 4 - Biópsia de nervo periférico: intensa reação granulomatosa tuberculóicic em endonervo, epinervo pelenervo H.E. Aumento original 20X.



Fig. 5 - Paciente com as lesões em placas de Micoses fungóides.

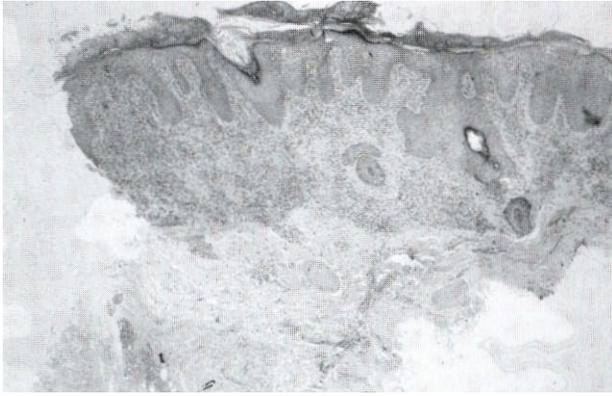


Fig. 6 - Primeira biópsia de placa cutânea (1997): hiperplasia epitelial intensa, infiltrado dérmico superficial e profundo com leve epidermotropismo H.E. Aumento original 20X.

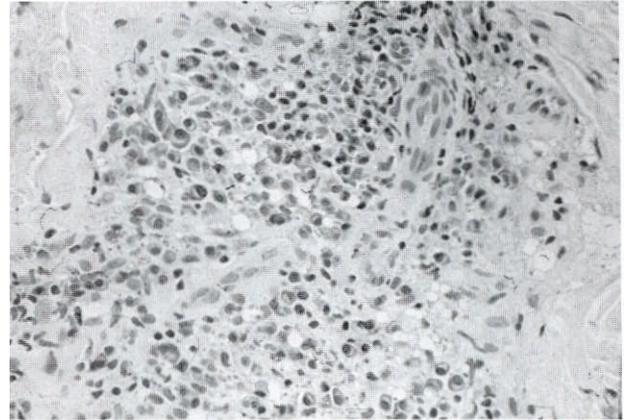


Fig. 7 - Detalhe da biópsia anterior: infiltrado plasmocitário perivascular denso e de permeio macrófagos vacuolados H.E. Aumento original 160X.

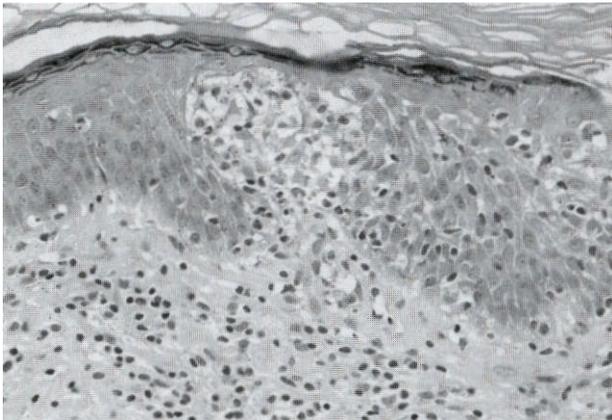


Fig. 8 - Micose fungóide (1997): infiltrado linfocitário com epidermotropismo e abscessos de Pautrier H.E. Aumento original 160X.

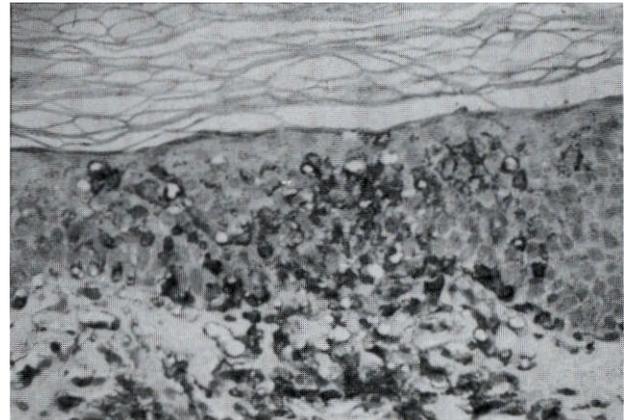


Fig. 9 - Micose fungóide. Imunohistoquímica (CD43) da biópsia anterior. Total predomínio de linfócitos T em seguimento epidérmico infiltrado. Aumento original 160X.

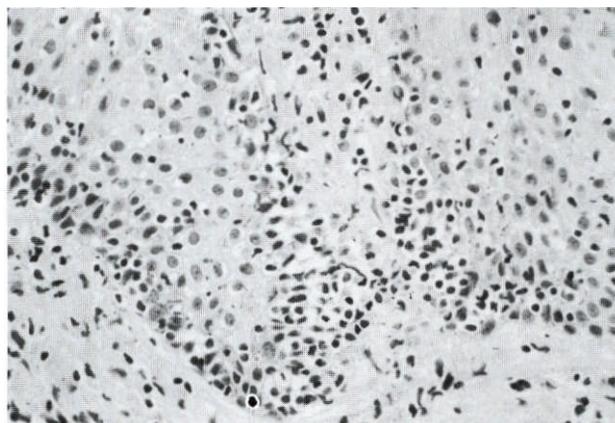


Fig. 10 - Micose fungóide: epidermotropismo linfocitário característico H.E. Aumento original 160X.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CALUX, M.F.J. *Contribuição ao estudo do Eritema necrosante (Fenômeno de Lúcio) na hansenfase*. São Paulo, 1989. Tese (Doutor) Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina.
2. CONVIT, J., PINARD, M.E., ARIAS ROJAS, F. Some considerations regarding the immunology of leprosy. **Int. J. Leprosy**, v.39, p.556-564, 1971.
3. FLEURY, R. N. Manifestações sistêmicas. In: TALHARI, S., NEVES, R.G. *Hansenfase*. 2 ed. Manaus:ESEA, 1989. p.73-77.
4. FLEURY, RN, BASTAZINI, I. Reação hansênica com lesões viscerais. **Hansen Int.**, v.3, p.87-93, 1978.
5. FLEURY, R. N., TONELLO, C., URA, S, ZORZETO, V. Hanseníase dimorfa com surtos de reação hansênica e lesões viscerais. **Hansen. Int.**, v.4, p.116-25, 1979.
6. FLEURY, R.N. ZORZETO, V. TONELLO, C.S., PERNAMBUCO, J.C.A. Surto de pseudo-exacerbação em paciente dimorfo com vasculites granulomatosas específicas disseminadas. **Hansen. Int.** v.5, p.44-52, 1980.
7. FLEURY, R.N., OPROMOLLA, D.V.A., TONELLO, C.J.S. Meningoencefalite por *Cryptococcus Neoformans* como complicação de Insuficiência vascular arteriosclerótica em hanseníase virchoviana. **Hansen Int.**, v.6, p.146-153, 1981.
8. FLEURY, RN., OPROMOLLA, D.V.A. Hanseníase virchoviana, Fenômeno de Lúcio, Criptococose.. *Hansen Int.*, v.13, p.47-55, 1988.
9. FLEURY, R.N., OPROMOLLA, D.V.A. Septicemia com múltiplas lesões ósseas supurativas como complicação do eritema nodoso hansênico. **Hansen. Int.**, v.15, p.76-86, 1990.
10. FLEURY, RN., OPROMOLLA D.V.A. Hansenfase dimorfa com padrões diversos de reação granulomatosa em pele e vísceras. **Hansen. Int.**, v.20, p.49-54. 1995.
11. FLEURY, R.N., URA, S., OPROMOLLA, D.V.A. Fenômeno de Lúcio (Eritema necrosante) **Hansen. Int.**, v.20, p.60-65, 1995.
12. GROSSMAN, D., RAPINI, RONALD P., OSBORNE, B., DUVIC, M. Emergence of leprosy in a patient with mycosis fungoides. **J. Amer. Acad. Derm.**, v.30, n.2, pt.2, p.313-315, February, 1994.
13. HARBOE, M. Overview of host-parasite relations. In: HASTINGS, R.C. *Leprosy*. 2 ed. New York: Churchill Livingstone, 1993. p.87-111.
14. JOPLING, W.H. Leprosy reactions (reational states). In: \_\_\_\_\_ . *Handbook of leprosy*. 2 ed. London: William Heinemann Medical Books, 1978. p.66-74.
15. KAUR GILL, H., GODAL, T. Deficiency of cell immunity in leprosy. **Prog. Allergy**, v.37, p.377-390, 1986.
16. MOHAMED, K. N. Dermatological disoreders resembling leprosy. **Singapore Med. J.** v. 30, p. 265-269, 1989.
17. OPROMOLLA, D.V.A., FLEURY, R.N. Síndrome da Sulfona e reação reversa. **Hansen Int.**, v.19, n.2, p.70-76, 1994.
18. RIDLEY, D.S. *Classificacion y espectro*. In: - *la biopsia de piel em la lepra*. 2 ed. Basilea:Ciba-Geisy, 1987. p.41-51.
19. SOUZA LIMA, L. The "Pseudoexacerbation" reactional state of leprosy. **Int. J. Leprosy**, v.23: 425-434, 1955.
20. TRIFILIO, M.O., BELONE, A.F.F., FLEURY, R.N. Avaliação baciloscópica na hanseníase virchoviana. ( Estudo de 60 necrópsias ) **Hansen. Int.**, v.22, n.2, p.10-19, 1997.
21. TUYP, E., BURGONE, A., AITICHISON, T, MAC KEE, R A case control study of possible causative factors in Mycosis fungoids. **Arch. Derm.**, v.123: 196-200, 1987.