

Mais um caso da síndrome da sulfona

One more case of Sulfone Syndrome

Angela Marques Barbosa¹Emir Martins Junior²Raul Negrão Fleury³Diltor Vladimir Araujo Opromolla⁴

RESUMO

É apresentado o caso de um paciente que iniciou tratamento de hanseníase e um mês depois apresentou febre, prurido, queda do estado geral e um quadro cutâneo de eritrodermia esfoliativa que respeitava máculas hipocrômicas no tronco anterior. Biópsias das lesões mostraram uma dermatite epitelial regular e infiltrado linfocitário pleomórfico com intenso epidermotropismo e foliculotropismo. Em todas as biópsias foram detectados bacilos em nervos e em macrófagos. Os exames laboratoriais mostravam anemia (3.300.000 hemácias/mm³; Hb= 9,2 g%) e leucocitose (20.800 leucócitos/mm³) com 40% de linfócitos e polimorfismo dessas células.

Essas manifestações foram rotuladas como pertencentes à Síndrome da Sulfona apesar de faltarem seus outros componentes. Os autores consideram que a atipia linfocitária é uma característica imprescindível da síndrome e chamam também a atenção para o pleomorfismo linfocitário e o intenso epidermotropismo e foliculotropismo observado nos exames histopatológicos que foram realizados. Eles discutem o porque da eritrodermia respeitar as máculas hipocrômicas da hanseníase e consideram que o fato do paciente continuar exibindo o quadro eritrodérmico após a retirada da sulfona, agora sem mais o infiltrado que agredia a epiderme, seria devido a um fenômeno de autossensibilização.

Descritores: Síndrome da Sulfona, Atipia linfocitária, Hanseníase, Eritrodermia.

INTRODUÇÃO

Homem, branco, com 49 anos de idade, iniciou tratamento para hanseníase indeterminada em fevereiro de 2000. No mês seguinte apresentou quadro de eritrodermia esfoliativa associado a prurido, emagrecimento, febre e queda do estado geral. Um mês após o início do quadro foi internado em nosso serviço para investigação. Ao exame físico apresentava-se descorado, hidratado, emagrecido e anictérico e sem adenopatia palpável. No exame cardio-circulatório, presença de sopro sistólico mitral. No exame dermatológico apresentava eritrodermia esfoliativa que poupava áreas hipocrômicas no abdome e coxa esquerda. Os exames laboratoriais demonstravam: Hemácias: 3,30 mi/mm³, hemoglobina: 9,2g/dl, hematócrito: 27%, leucócitos: 20800/ml, eosinófilos: 27%, linfócitos: 44% com polimorfismo, glicemia: 77,4mg/dl, uréia: 77,6mg/dl, creatinina: 1,08mg/dl, TGO: 34,2U/ml, TGP: 63,6U/ml, Gama GT: 90,5U/I, fosfatase alcalina: 196,34U/I, Potássio: 4,8mEq/I, Sódio: 136mEq/I, Bilirrubina total: 1,41 mg/dl. Foi verificada ausência de células de Sézary no sangue periférico. As biópsias das áreas eritrodérmicas mostrou uma dermatite com hiperplasia epitelial regular e infiltrado linfocitário com intenso epidermotropismo e foliculotropismo. O infiltrado era discretamente pleomórfico e penetrava densamente tanto a epiderme como os folículos pilosebáceos, acompanhando-se de espongirose. Observou-se esparsos queratinócitos necróticos e paraqueratose. Em todas as biópsias foram detectados bacilos em nervos e macrófagos, o que contraria o diagnóstico inicial de hanseníase paucibacilar. Em uma das biópsias observou-se reação granulomatosa com células epitelióides e gigantócitos ao longo de vasos do derma médio.

A primeira medida terapêutica foi a retirada da sulfona e instituído corticoterapia, com regressão parcial do quadro clínico-laboratorial.

Após aproximadamente um mês o quadro eritrodérmico regrediu parcialmente e nova biópsia mostrou

¹ Residente de Dermatologia do Instituto "Lauro de Souza Lima"

² Residente de Dermatologia do Instituto "Lauro de Souza Lima"

³ Patologista e Chefe do Serviço de Epidemiologia do Instituto "Lauro de Souza Lima"

⁴ Dermatologista e Diretor da Divisão de Pesquisa e Ensino do Instituto "Lauro de Souza Lima"

uma dermatite crônica superficial com discreta hiperplasia epitelial e hiperqueratose sem epidermotropismo ou foliculotropismo linfocitário.

DISCUSSÃO

O nosso paciente apresentou após iniciar o tratamento com PQT um rash cutâneo com febre, anemia e pleomorfismo linfocitário. Esses achados nos levaram a considerar que se tratava de mais um caso de Síndrome da Sulfona.

Lowe e Smith (1940)^{3,11} descreveram uma síndrome que atribuíram à sulfona em casos que apresentavam um quadro semelhante à mononucleose com aumento de linfonodos cervicais, atipia linfocitária, petéquias, rash cutâneo e icterícia com aumento de bilirrubinas. Naquela ocasião eles sugeriram que a síndrome fosse mesmo um quadro de mononucleose desencadeado pela sulfona e a eritrodermia um fenômeno de hipersensibilidade. Isso porque na região da Nigéria onde trabalhavam, haviam muitos casos de mononucleose.

Depois disso Leiker¹⁰ descreveu a mesma síndrome em uma região sem mononucleose, mostrando que a sintomatologia estava relacionada com a droga em si mesma.

A síndrome passou algum tempo sem ser mais relatada. Quando a sulfona começou a ser usada para outras patologias dermatológicas, novos casos da síndrome voltaram a ser publicados. Foram Allday & Barnes (1951)¹ que cunharam o nome de Síndrome da Sulfona para esse processo reativo.

A partir daí passou a haver uma certa generalização do conceito da síndrome. Alguns autores consideravam que esse quadro poderia ser representado pela eritrodermia^{4,5,6,7,8,9} enquanto outros só o consideravam assim quando a síndrome era completa.

Há na verdade casos intermediários, mas parece que quando houvesse somente a ocorrência da eritrodermia, não se trataria da síndrome, mas sim de um fenômeno isolado de hipersensibilidade.

A nosso ver para configurar a Síndrome da Sulfona, não pode faltar a atipia linfocitária.

No caso estudado além da eritrodermia havia pleomorfismo linfocitário e febre. Apesar de não existirem outros sinais que constam na descrição original dessa síndrome, como o aumento de linfonodos cervicais, a icterícia e petéquias, achamos que o caso em apreço seja realmente o de um paciente com Síndrome da Sulfona.

Do ponto de vista histológico chamou atenção o

infiltrado linfocitário pleomórfico com intenso epidermotropismo e foliculotropismo, e não há como, morfológicamente, diante deste quadro, afastar-se o diagnóstico de Micose Fungóide ou Síndrome de Sézary.

Algumas alterações como edema do derma papilar e espongiase não são consistentes para afastarmos estes diagnósticos. De maneira mais consistente falam contra linfoma cutâneo epidermotrópico, alguns achados como:

1. Ausência de células de Sézary no sangue periférico;
2. Relação do aparecimento da Eritrodermia e introdução da sulfona para tratamento da hansenfase;
3. Regressão das células rapidamente com a retirada do medicamento específico e tratamento por corticoesteróides.

Por outro lado esta intensidade de agressão epidérmica e folicular não é comum nas variadas manifestações eritrodérmicas, inclusive nas erupções eritrodérmicas medicamentosas.

Já havíamos observado em um paciente hanseniano em tratamento por sulfona quadro semelhante, que conduziu ao óbito¹². Na autópsia verificamos infiltrado linfocitário pleomórfico que se instalou em várias localizações orgânicas. Na pele, embora não com a intensidade observada no presente caso, o infiltrado linfocitário penetrava a capa basal e espinhosa albergando-se em lacunas, notando-se necrose isoladas de queratinócitos e hiperqueratose. Nas mucosas o infiltrado era muito mais epitéliotrópico e formava figuras muito semelhantes à Micose Fungóide. Neste caso consideramos a possibilidade de uma reação medicamentosa pois havia relação de causa e efeito, e o conjunto das manifestações lembrava os relatos iniciais desta síndrome.

Um outro fato inusitado em nosso paciente foi a eritrodermia ter respeitado as máculas hipocrômicas de hansenfase que o paciente apresentava. Foi devido a essa máculas que o paciente foi diagnosticado como portador de Hanseníase Indeterminada mas que na verdade não se tratava dessa forma clínica pois foi achado um grande número de bacilos na biópsia, dentro de macrófagos. O infiltrado granulomatoso encontrado nessas lesões pode ter limitado de alguma maneira a expansão da eritrodermia como fazem algumas cicatrizes em outros casos.

O paciente continua ainda com o quadro eritrodérmico sem outras manifestações além de uma grave hipertensão arterial. É possível que em casos como esse, as lesões cutâneas continuem evoluindo de maneira crônica devido a um fenômeno de autossensibilização.



Figura 1. Eritrodermia respeitando máculas hipocrômicas da hanseníase.

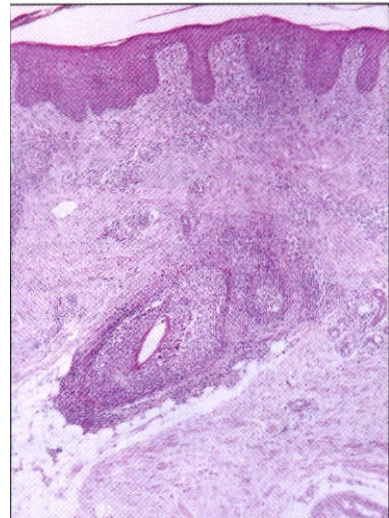


Figura 02 — Biópsia de lesão eritematosa — hiperplasia epitelial com paraqueratose; infiltrado linfocitário denso agredindo a epiderme e folículo pilo sebáceo. HE: Aumento original: 40x

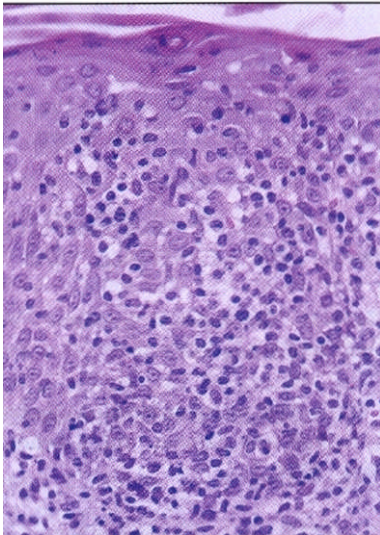


Figura 03 - Biópsia de lesão eritematosa — infiltração linfocitária intensa em crista epitelial hiperplásica com discreto pleomorfismo linfocitário. HE: Aumento original: 160x.

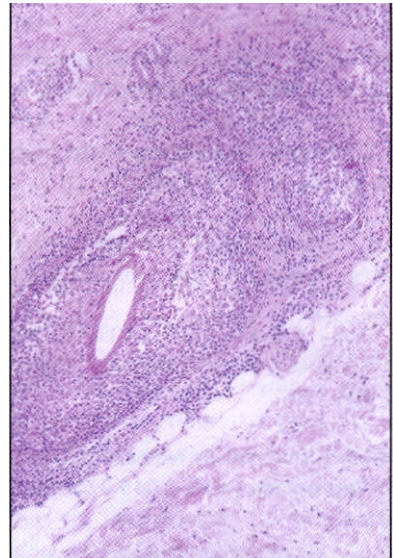


Figura 04 — Biópsia de lesão eritematosa — infiltração linfocitária em revestimento epitelial e folículo pilo-sebáceo. HE: Aumento original:160x.

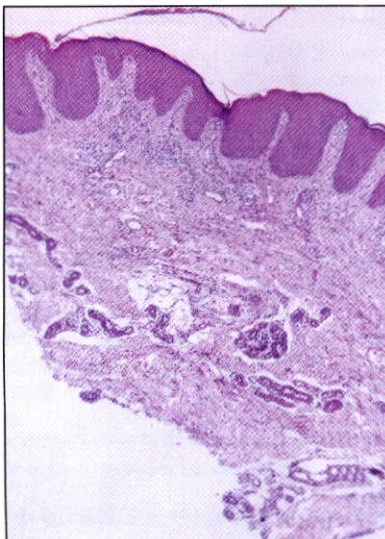


Figura 5 — Biópsia de lesão pós-tratamento — permanece hiperplasia epitelial com vascularização residual e discreto infiltrado inflamatório. HE: Aumento Original: 20x

SUMMARY

A case of a patient was reported presenting fever, pruritus, malaise, and erythroderma surrounding hypochromic macules in the anterior aspect of the trunc after the beginning of the leprosy treatment. Biopsies of lesions showed regular epithelial dermatitis and pleiomorphic lymphocitic infiltrate with intense epidermotropism and follicular involvement. Bacilli in nerves and macrophages were detected in all the biopsies. Laboratory examens demonstrated anaemia (erythrocytes- $3,300,000/\text{mm}^3$; Hb - 9,2%) and leucocytosis ($20,800$ leucocytes/ mm^3) with 40% of lymphocytes and polymorphism of these cells. . These manifestations were labelled as "Sulfone Syndrom"

despite the lack of other components. The authors considered atypical lymphocitosis to be the hall mark of this Syndrom and called the attention to the lymphocitic pleiomorphism in intense epidermotropism and follicular involvement observed in the histopathological examinations done. This picture disappeared in the posterior biopsies. They discussed why erythroderm did not involve hypochromic macules of leprosy and considered that an autosensitization phenomena would result in the persistency of the erythroderma even after sulfone was withdrawn.

Uniterms: Sulfone Syndrome, Atypical lymphocytes, Leprosy, Erithroderma.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ALLDAY, E.J.; BARNES, J. Toxic effects of diaminodiphenil sulphone in treatment of leprosy. *Lancet*, v.2, p.205-206, 1951.
2. FREY, H.M. et al. Fatal reaction to dapsone treatment of leprosy. *Ann. Inter. Med.*, v.94, p.777-79, 1981.
3. LOWE, J. Diaminodiphenilsulphone in the treatment leprosy. *Lancet*, n.6645, p.18-21, 1951.
4. RAMANAN, C.; CHORPADE, A.; MANGLANI, P.R. Dapsone syndrome. *Indian J. Leprosy*, v.63, n.2, p.226-228, 1991.
5. KHARE, .A.K.; BANSAL, N.K., MEENA, HS. Dapsone syndrome: a case report. *Indian J. Leprosy*, v.59, n.1, p.106-109, 1987.
6. JOSEPH, M.S.Hypersentitivity reaction to dapsone. Four case report. *Leprosy Rev.*, v.56, p.315-320, 1985.
8. ROBINSON, H.M., STONE, J.H. Exanthem due to diphenylhydantoin therapy. *Arch. Derm.*, v.101, p.462-465, April, 1970.
9. MILIKAN, L.E.; HARRELL, E.R. Drug reactions to the sulfones. *Arch. Derm.*, v.102, p.220-224Aug., 1970.
10. KROMANN, N.P. The dapsone syndrome. *Arch. Derm.*, v.118, p.531-532, July, 1982.
11. LEIKER, D.L. The mononucleosis syndrome in leprosy patients treated with sulfones. *Int. J. Leprosy*, v.24, n.4, p.402-405, 1956.
12. LOWE, J.; SMITH, M. The chemotherapy of leprosy in Nigeria: with an appendix on glandular fever and exfoliative dermatitis precipitated by sulfones. *Int. J. Leprosy*, v.17, n.3, p.181-195, 1949.
13. OPROMOLLA, D.V.A.: FLEURY, R.N. Síndrome da sulfona e reação reversa. *Hansen. Mt.*, v.19, n.2, p.70-76, dez., 1994.