

## UM DOS PROBLEMAS NA CLASSIFICAÇÃO DA HANSENÍASE

D.V.A. Opromolla \*

**RESUMO** - O autor, admitindo as reações reversas tipo I, como um dos grandes problemas na classificação das formas clínicas da hanseníase, discute a evolução dos conceitos a elas relacionadas desde a era pré-sulfônica até os dias atuais.

Considera tanto as reações que ocorrem em casos tuberculóides ou dimorfos já estabelecidos, como aqueles que se manifestam agudamente como a única manifestação da doença, antes, durante ou após o tratamento, como expressões de um mesmo fenômeno, ou seja, uma reação de hipersensibilidade tardia a antígenos liberados pela destruição do *M.leprae* que estava se multiplicando.

Baseado na discussão dos fatos apresentados, propõe uma classificação em que cada forma clínica é imutável e não admite alterações imunológicas durante sua evolução,

**Palavras-chave** : Reação reversa, Reação tipo I, Pseudo-exacerbação, Classificação.

Um dos grandes problemas na classificação da hanseníase são as reações tipo I<sup>1</sup>.

Para o estudo desses fenômenos, forçoso é levar-se em consideração as descrições feitas de maneira cuidadosa pelos pesquisadores que cuidaram de seus pacientes em uma época em que não havia uma terapêutica eficaz e em que a história natural da doença podia ser seguida sem que a interferência de fatores importantes pudesse modificá-la.

Cabe indiscutivelmente a Wade<sup>2</sup>, na década de 30 o reconhecimento das reações que ocorrem nos tuberculóides. Dizia ele, nos tempos em que o estudo da hanseníase tuberculóide dava os seus primeiros passos: "*Manifestations of lepra reaction in cases of tuberculoid leprosy or in individual tuberculoid lesions have not been described as such. Evidence of its occurrence would doubtless be found in the literature if it were searched interpretively- bearing in mind the fact that tuberculoid lesions are usually not recognized for what they are*".

Logo depois se juntaram às suas observações aquelas de muitos outros autores<sup>3,4</sup>

Nos anos 40, já havia um consenso com

relação às características dessas manifestações agudas<sup>4,5,6,7</sup>. Elas podiam ocorrer nos casos tuberculóides onde as lesões já existentes se tornavam eritematosas e infiltradas, e havia com frequência o aparecimento de novas lesões. Os nervos podiam ou não participar do processo. Após a regressão do surto reacional o indivíduo podia permanecer com um número maior de lesões do que apresentava anteriormente. Os surtos podiam se suceder e o estado geral era conservado. A baciloscopia era negativa e a reação de Mitsuda era positiva. O quadro histológico mostrava granulomas tuberculóides com sinais de agudização.

Havia também reações que ocorriam naqueles pacientes que apresentavam somente áreas de anestesia ou máculas do grupo indeterminado ou mesmo sem nenhuma lesão prévia detectável e também em casos tuberculóides, em que as lesões reacionais se generalizavam. As placas, nódulos ou pápulas, eritematosas, bem delimitadas, se distribuíam em grande número por todo o tegumento apresentando localizações características na face, em torno dos olhos, da boca e do nariz, e nas

\*Diretor da Divisão de Pesquisa e Ensino do Instituto "Lauro de Souza Lima" (I.L.S.L.) - Bauru - Est. São Paulo

palmas e plantas. Nesses casos, denominados tuberculóides reacionais ou "akuter shub" pelos autores japoneses, os fenômenos agudos passavam a constituir a única manifestação da doença. São eles os responsáveis pelas controvérsias quanto a sua individualização, seu significado e tendências evolutivas, que persistem até hoje.

Na era pré-sulfônica eram considerados como tuberculóides reacionais, casos com ou sem comprometimento do estado geral, com lesões mais ou menos edematosas, com edema acentuado das extremidades ou não, maior ou menor comprometimento neurológico, com um único surto ou múltiplos, baciloscopia variando desde negativa até muito positiva, o quadro histopatológico constituído por granulomas tuberculóides exibindo vários graus de diferenciação e sempre dissociados por edema intra e extracelular, e reações de Mitsuda desde as com mais de 10 mm de diâmetro até aquelas negativas (Fig. 1).

Já naquela época, contudo, alguns autores começaram a perceber que nem todos esses casos podiam ser considerados como tuberculóides. Cochrane<sup>3</sup>, por exemplo, que considerava os tuberculóides reacionais como exacerbações agudas da forma tuberculóide major, não admitia que um caso tuberculóide pudesse ter uma reação de Mitsuda negativa. A esses casos reacionais Mitsuda negativo ele chamou, em 1940, de intermediários, e assim se expressava: "*A negative lepromin test in major tuberculoid leprosy is a contradiction;*" (Fig. 2)

Porsuavez, Souza Lima Souza Campos<sup>4</sup>, alguns anos mais tarde, estudando 264 casos tuberculóides reacionais, relataram os seguintes resultados da reação de Mitsuda verificados em seus pacientes: Resultados positivos fortes (+++), 51 pacientes; resultados positivos (++), 85 pacientes; resultados positivos fracos (+), 60 pacientes; resultados negativos (-), 59 pacientes; e resultados duvidosos (- +), 9 pacientes. Comentando os 25% de resultados negativos eles disseram: "*É de notar-se que, entretanto, em nossos pacientes, parece ter havido certa influência do resultado negativo, pois que este predomina nos casos de evolução anômala, isto é, que evoluíram para a forma lepromatosa*". Esses

autores já haviam percebido que esses casos com Mitsuda negativo apresentavam um comportamento diferente quanto a sua evolução.

Quanto a evolução de alguns destes casos para a forma virchoviana muito se escreveu, mas não há, pelo que temos conhecimento, nenhuma descrição bem documentada desse fenômeno.

Mesmo Wade que foi quem introduziu o conceito de "Borderline", embora admitisse essa possibilidade, não conseguiu documentar nenhum caso. Quando descreveu os seus casos com "Borderline tuberculoid leprosy"<sup>5</sup> em 1940, um deles merece uma atenção especial. Ele evoluiu com manifestações agudas durante cerca de 10 anos, apresentou alterações consideráveis no aspecto original das lesões e acabou apresentando um surto com lesões bolhosas sem chegar a se tornar um virchoviano<sup>6</sup>. Esse mesmo autor, visitando Ryrie<sup>10</sup> na Malásia, que havia seguido muitos casos reacionais com bolhas e ulcerações, e que clamava que esses casos acabavam por se tornar virchovianos, não viu nenhum deles que tivesse realmente sofrido essa transformação.

Pode-se admitir, com base na experiência desse e de outros autores, que muitos casos reacionais que manifestam surtos agudos indefinidamente, possam apresentar mudanças no aspecto de suas lesões, mas aqueles que sofrem realmente uma transformação virchoviana se houver, devem constituir uma minoria.

O Congresso de Madri<sup>7</sup> em 1953, apenas considerou esses casos reacionais como manifestações agudas da doença, mas reconheceu a existência de tuberculóides reacionais e "borderline" reacionais.

Lamentavelmente esse Congresso incluiu na definição dos tuberculóides reacionais (TR) aqueles casos que deveriam ser considerados intermediários ou "borderline", permitindo que se mantivesse uma ligação dos TR com o pólo maligno, virchoviano, da doença. Daí se originou um conceito errôneo, sob todos os aspectos, de que os tuberculóides reacionais em surtos sucessivos poderiam se transformar em virchovianos, e que um modo de origem dos "borderline" seriam esses casos.

A Comissão de Classificação do Congresso, também na definição dos "borderline"

reacionais, somente se referiu a uma forma particular dos mesmos, e devido a imprecisão da conceituação dos "borderline" como um todo, não referiu a existência daqueles casos com evolução crônica e que podem sofrer reações como os tuberculóides tópicos.

Naquela ocasião, já se estava em plena "era sulfônica", e os casos clínicos já não podiam ser estudados a luz de sua evolução natural sem terapêutica. Muito do que se escreveu depois sobre reações sofreu a influência dessa situação.

As reações que ocorrem nos casos de evolução crônica, tanto tuberculoides como "borderline", constituem a nosso ver, em essência, o mesmo fenômeno que dá origem aos casos puramente reacionais, e mesmo assim eles são considerados a parte por muitos pesquisadores. Tanto isso é verdade que Tajiri<sup>7</sup> já dizia *"reaction in established tuberculoid cases, which is simply an activation of pre-existing lesions of that type, perhaps with the development of new ones, a condition not given special status by Japanese workers; ..."* Mesmo as reações dos tuberculoides e "borderline" como um todo não eram muito valorizadas, tanto que no Congresso Internacional do Rio de Janeiro<sup>12</sup> em 1963, o panel sobre reação hansênica assim se manifestou: *"leprologists are aware of the damage left by reactions in other forms of leprosy but consider more frequent and important acute and subacute episodes in lepromatous leprosy"*.

Contudo, antigos conceitos ainda permanecem válidos, embora com outros nomes e acrescidos de aspectos ainda não descritos.

Assim Cochrane<sup>13</sup> em 1964, descreveu o seu "low resistance tuberculoid", *"previously designated reactional tuberculoid leprosy"* (Fig. 3). Segundo ele, as lesões dessa forma tem toda a aparência da forma tuberculóide mas com dois aspectos atípicos: o primeiro é que as lesões são numerosas e o segundo é que as lesões são distribuídas de maneira simétrica, mas todas são bem delimitadas como na hanseníase tuberculóide. Quanto a evolução, ele disse nunca ter visto a transformação virchoviana desses casos, mas tinha conhecimento de que eles podiam continuar por vários anos, mantendo seu aspecto clínico.

Leiker<sup>14</sup>, por sua vez, no mesmo ano, estuda um grupo de pacientes que ele refere ser portadores também de *'low resistance tuberculoid leprosy'*, que a julgar pela sua descrição são casos reacionais com manifestações agudas menos evidentes, onde há um comprometimento neural importante, os exames baciloscópicos de rotina são frequentemente negativos ou fracamente positivos, a reação à lepromina é duvidosa ou fracamente positiva (alguns pacientes mostram reações de 3 a 7mm de diâmetro) e o exame histopatológicos das lesões revela pequenos focos epitelioides. Com relação a sua evolução, o autor diz que ele não observou uma deterioração para ("borderline"-lepromatoso). Tão convencido ele estava da natureza desses casos que ele achava possível incluir os tuberculóides reacionais no *"low resistant tuberculoid group"* e procurou dividir esse grupo em um *"low resistant major tuberculoid"* e um *'low resistant minor tuberculoid variety'* que englobaria os seus casos.

Em 1966, Ridley e Jopling<sup>15</sup> apresentaram uma classificação da hanseníase com o propósito de auxiliar as pesquisas. Nessa classificação, as reações não são consideradas, apesar da fotografia do caso BT no artigo, ser provavelmente um paciente com reação.

Depois em 1969, Ridley<sup>16</sup> estuda especificamente as reações e divide aquelas que ocorrem nos pacientes "borderline", em "downgrading" e "upgrading", e refere que essas reações foram primeiramente distinguidas com clareza por Tajiri em 1955.

Na verdade, Tajiri descreveu uma condição que denominou *"acute infiltration"* (Fig. 4) e que ocorria na hanseníase virchoviana, mais comumente nos casos que se encontravam há muito tempo com a doença em regressão e que estavam se tornando mais frequentes com o tratamento com as sulfonas. Essa condição aparecia abruptamente, era intensamente inflamatória, elevada e freqüentemente *erysipela-like in appearance*". Às vezes era como uma mácula tuberculóide ou placa, com um bordo elevado, tendo a aparência das lesões tuberculóides reacionais (*"akuter shub"*), se bem que menos intensa do que estas. Podia haver febre, neurites e artralgias. Histologicamente as lesões eram *"like those of reactional tuberculoid"*

leprosy e os bacilos eram mais numerosos do que nas lesões daquela condição. A reação de Mitsuda era positiva. Embora a proporção de positivos fosse alta, o grau de reatividade era muito menor do que nos tuberculóides reacionais. Tajiri conclui o seu artigo dizendo que a forma "borderline" é um estágio transicional de uma progressão do tipo tuberculóide para o virchoviano, um desenvolvimento maligno em um tipo benigno. A infiltração aguda que ele descreveu, seria o processo contrário, um desenvolvimento benigno em um tipo virchoviano maligno.

Alguns anos antes desse artigo, em 1946, Souza Lima<sup>17,18</sup> já havia descrito uma condição aguda semelhante a descrita por Tajiri, em pacientes virchovianos tratados com sulfona, a qual ele chamou de "pseudo-exacerbação" (Fig. 5).

Essas reações mereceram um editorial de Wade<sup>19</sup> no "International Journal of Leprosy" que concluiu, apesar de algumas diferenças entre as observações daqueles pesquisadores, como a positividade da reação a lepromina na infiltração aguda de Tajiri e a presença de bacilos morfológicamente íntegros nessa condição, contrastando com os casos de Souza Lima, que as duas manifestações reacionais parecem ser basicamente semelhantes ("seems to be basically similar") Foi Wade quem propôs o nome de "reversal reaction" para esse tipo de reação.

Davey<sup>20</sup> descreveu também uma condição semelhante em um paciente tratado com sulfetrone, e Rodriguez<sup>21</sup> descrevendo essa reação em doentes nas Filipinas considerou que eram os casos "borderline" que tinham desenvolvido algumas das características típicas do tipo virchoviano que eram propensos a desenvolver "pseudo-reativação" durante o tratamento sulfônico.

Desta maneira, não deve ter sido difícil para Ridley classificar as reações dizendo que "the movement towards lepromatous leprosy is associated with a clinical and histological disturbance that makes up the downgrading reaction, whereas the movement towards tuberculoid leprosy is associated with the features of reversal reaction" Depois afirmou "downgrading reactions are associated with a decline of immunity and a corresponding increase in the number of bacilli and extension of infection in near-

tuberculoid and borderline patients. By their nature these reactions are likely to be found only in treated patients. Reversal reactions are the opposite. They occur in near-lepromatous and borderline patients when the bacterial load is diminished as a result of treatment; and they are associated with a corresponding increase of immunity.

Está claro que ele não levou em consideração os casos tuberculóides reacionais sem tratamento, com baciloscopia negativa e que persistem como tal, mesmo que ocorram outros surtos e com a positividade da reação de Mitsuda acima de 8 mm de diâmetro, e nem o fato de muitos casos reacionais com baciloscopia positiva que antes de qualquer tratamento os bacilos desaparecem quando o surto regride e reaparecem em um próximo surto, como se evidencia nos casos descritos por Wade. Mas, o que chama mais a atenção contudo, é que esse autor não apresenta elementos suficientes para distinguir uma reação de outra, nem clínica e nem histologicamente, tanto é que refere que as reações "have very similar clinical features; there is erythema and swelling of the skin lesions, which may proceed to ulceration; severe cases develop fever and often there is nerve involvement. New lesions can appear; in a reversal reaction they may present a tuberculoid appearance;...". Ele esqueceu contudo de dizer que não só as reações reversos apresentam essas aparências, mas todas elas, mesmo sem nenhum tratamento.

Jopling<sup>1</sup>, em 1970, em uma carta ao editor do "Leprosy review", sugere uma modificação da classificação das reações para uso geral. Descrevendo as reações tipo I ele diz que o clínico observa um rápido desenvolvimento de eritema e edema de uma ou mais lesões hansênicas, frequentemente associados com um aumento do calibre dos nervos e dor, e pode haver edema das extremidades. E, refere ainda que isso pode ocorrer em qualquer dos tipos determinados de hanseníase, tuberculóide, borderline ou virchoviano. Apesar de sua descrição ser bastante incompleta o importante é que ele diz "The histologist can tell us if the reaction is a reversal (upgrading) reaction or a downgrading reaction". Da mesma maneira esse autor, no seu "Handbook about leprosy"<sup>22</sup> em 1978 diz



Fig. 1 - Tuberculóide reacional - *Reactional Tuberculoid* or "*Akuter Shub*" - *Mitsuda Positivo*  
 Fig. 2 - Dimorfo reacional - *Reactional Dimorphous* - *Mitsuda Negativo*



Fig. 3 - Tuberculóide de baixa resistência - *Low resistance tuberculoid* (*Cochrane*)



Fig. 4. Infiltração aguda. *Acute infiltration (Tajiri)*



Fig. 5. Pseudoexacerbação. *Pseudo exacerbation (Lauro de Souza Lima)*

"...clinicians have less knowledge of downgrading reactions than of the upgrading variety, and few have any experience of them;". Fica claro assim, que este autor também não consegue distinguir clinicamente uma reação reversa de uma "downgrading" e no seu caso ele deixa ao histologista para resolver a questão

Ridley<sup>23</sup>, voltando a falar sobre esse assunto, alguns anos mais tarde (1985), considerou as reações na hanseníase "*somewhat confused both in concept and nomenclature*". Disse ainda, com relação as reações de hipersensibilidade tardia, que porque a inflamação aguda se apresenta muitas vezes da mesma maneira, independente de sua causa, a explicação clínica das reações é frequentemente difícil ou mesmo a diferenciação entre reação e recidiva. E, embora achasse que as reações fossem situações nas quais a biópsia poderia freqüentemente ser útil, admitia que "*in the early and acute stages of the reaction it is not possible to determine whether the patient is upgrading, downgrading or neither*". Hoje, um número cada vez maior de investigadores vem se dedicando ao assunto das reações do tipo I, e tanto isso é *verdade* que vários

Trabalhos<sup>24,25,26</sup> tem sido publicados sobre a incidência e a natureza dessas reações em séries de casos tratados com a POT/OMS. No Congresso de Orlando alguns estudos sobre esse tema foram apresentados<sup>27,28,29,30,31</sup>

Um dos fatos que deram origem a esse aumento do interesse pelas reações do tipo I, foi o aparecimento de novas manifestações clínicas após o término do tratamento com a poliquimioterapia. Seriam reações reversas ou recidivas?

Procuraram-se então, elementos para separar uma condição da outra, e se chegou mesmo a estabelecer uma série de diferenças entre elas<sup>32</sup> inclusive se sugerindo que a resposta aos corticoesteroides poderia identificá-las.

Isso deixou muita gente perplexa. Se se quer saber se as novas lesões são reacionais ou não, os esteróides podem ajudar e seriam úteis para os trabalhos de campo. As novas lesões contudo, se forem reacionais, mesmo admitindo-se que haja reações "*upgrading*" e "*downgrading*", não há como separá-las pois, na verdade, ambas são clínica e histologicamente iguais.

De tudo o que foi dito até agora,

fatos poderiam ficar caracterizados:

a) os fenômenos reacionais que incidem nos tuberculóides e dimorfos, ocorrem tanto nos casos sem tratamento como naqueles que estão sendo tratados.

b) há reações mais leves que ocorrem em casos tuberculóides e dimorfos que estão evoluindo cronicamente, nos quais as lesões se agudizam e pode haver o aparecimento de novas lesões de aspecto reacional.

c) há reações agudas mais espetaculares ("*Tuberculoide reacional*", "*Low resistance tuberculoid*", "*Akuter shub'*"), (Figs. 1 e 2) com lesões reacionais numerosas, a baciloscopia é negativa ou fracamente positiva, a reação de Mitsuda é positiva e as vezes fortemente, e tem tendência a cura espontânea.

d) há casos semelhantes aos anteriores (Fig. 3), às vezes com edema acentuado das extremidades e maior comprometimento neurológico, em que a baciloscopia é sempre positiva e a reação de Mitsuda é fracamente positiva ou negativa. Esses casos tem tendência a surtos repetidos e alguns deles acabam apresentando as lesões de recidiva descritas por Wade ("*relapsed tuberculoid lesions*"), lesões "esburacadas", ou "em queijo suíço", ou com "punched out appearance", e mesmo adquirindo aqueles aspectos eritrodérmicos e às vezes bizarros que se encontram muitas vezes.

Todos esses casos reacionais parecem sugerir um mesmo fenômeno que se traduz por um espectro de manifestações refletindo diferentes graus de comportamento do organismo frente ao *Mycobacterium leprae*.

e) há lesões reacionais semelhantes as dos tuberculóides reacionais, que ocorrem em casos aparentemente virchovianos sem tratamento<sup>7</sup>, ou mais freqüentemente durante a terapêutica (Souza Lima, Tajiri, Davey, Rodriguez)<sup>7,17,18,20,2</sup> mesmo após a cura clínica.

Finalmente, f) Os casos reacionais desde o início podem sofrer novos surtos durante a terapêutica, mesmo com a PQT/OMS, e essas reações são idênticas e não há como estabelecer-se diferenças entre elas<sup>33</sup>.

Esses fatos, uma vez admitidos, permitiriam fazer algumas considerações partindo de

uma afirmação de Naafs<sup>34</sup>.

Este autor, depois de reconhecer a semelhança entre essas reações, acha que aquelas que ocorrem antes do tratamento seriam causadas por multiplicação de bacilos, e aquelas que ocorrem durante o tratamento seriam causadas pela liberação de antígenos.

Não seria mais lógico admitir-se a mesma causa para fenômenos idênticos? Será que não se poderia pensar que ambas as reações estariam relacionadas a multiplicação bacilar? Se isso ocorresse poder-se-ia, não só explicar os fenômenos reacionais, como também teria implicações terapêuticas. Imaginando uma dissociação entre imunidade e hipersensibilidade<sup>35</sup>, bacilos, possivelmente persistentes, seriam destruídos ou pelo sistema imune ou pelas drogas e liberariam antígenos que desencadeariam uma reação de hipersensibilidade tardia que seria o fenômeno reacional<sup>36</sup>. A ocorrência das reações durante o tratamento se daria pelos mesmos motivos, e as vezes sem tempo para que as drogas pudessem atuar<sup>37</sup>, dependendo do seu mecanismo de ação. Os fenômenos agudos que surgem após a interrupção da PQT/OMS, teriam a mesma explicação desde que se admita que os bacilos se multipliquem eventualmente.

Poder-se-ia também admitir um conceito quantitativo de imunidade, relacionado a um determinado grau de capacidade de destruição dos bacilos, e o estudo dos fenômenos reacionais de hipersensibilidade tardia mostra evidências disto. Poder-se-ia também admitir que o grau de resistência fosse uma característica imutável, isto é, própria de cada indivíduo. Assim ter-se-ia aqueles que conseguem destruir todos os bacilos, aqueles em que essa capacidade é desprezível, e nas formas intermediárias, aqueles com graus diferentes na capacidade de lise das micobactérias. Nestas formas, enquanto a quantidade de germes estiver dentro do seu limite da capacidade de lise, haverá capacidade de montar uma resposta granulomatosa tuberculóide, que poderá ser totalmente eficiente ou não. Quando a quantidade de bacilos conseguir superar essa capacidade, a formação de granulomas será cada vez menos diferenciada., acabando por se reduzir a infiltrados puramente histiocitários, com histiócitos vacuolados albergando grandes

quantidades de bacilos no seu interior. Esse quadro histopatológico se traduziria clinicamente por lesões cutâneas de aspecto virchoviano .

Quando por influência da terapêutica os bacilos forem destruídos ou estiverem sob a ação bacteriostática das drogas, se alguns bacilos persistentes conseguirem se multiplicar, e dependendo da sua quantidade e da capacidade de lise dos macrófagos, poderia ser montada uma resposta granulomatosa tipo tuberculóide, que se traduziria clinicamente por lesões semelhantes as da hanseníase tuberculóide, que quando aguda seria uma reação de reversão. Isto poderia explicar porque em alguns desses casos, sem alteração da terapêutica o surto reacional desaparece e as lesões virchovianas continuam sua regressão como se nada tivesse acontecido. E, justificaria também o fato dessas reações ocorrerem em somente 10% de pacientes "LIs", segundo Ridley<sup>23</sup>, apesar de em todos eles haver diminuição da quantidade de bacilos com a terapêutica. Finalmente, aqueles casos já tratados e há anos sem lesões ativas que voltam a apresentar novas lesões, mas tuberculóides, com

ou sem agudização, poderiam ser explicados da mesma maneira.

Em suma, sem perturbar muito o conceito de polaridade ou o espectral, pois se continua admitindo que haja indivíduos com alto grau de resistência e os sem resistência nenhuma, com uma gama de graus intermediários entre esses extremos, a classificação das formas clínicas da hanseníase e sua evolução, se comportaria como um leque de manifestações baseado na capacidade inerente de cada indivíduo reagir contra o *M. leprae*, e que lhe é própria. Ele poderia melhorar ou piorar da sua doença, sem necessidade de passar para esta ou aquela forma, isto é, não dependeria de "swings" na sua imunidade.

Desde o Congresso do México em 1978, onde procuramos expor algumas dessas idéias, vimos procurando elementos para consubstanciá-las, e temos consciência de que ainda são insuficientes, mas também estamos certos de que muita coisa do que se afirma hoje em hanseníase como verdades, ainda está sujeito a muitas críticas.

