

OS TUBERCULÓIDES REACIONAIS

Diltor Vladimir Araujo OPROMOLLA *

Somei URA **

Cassio GHIDELLA ***

Resumo - Os autores selecionaram 20 casos entre aqueles considerados reacionais com reação tipo I generalizada, e com manifestações clínicas e histopatológicas semelhantes, e com uma reação de Mitsuda positiva, igual ou maior que 6mm.

Os pacientes foram estudados do ponto de vista clínico, baciloscópico, histopatológico e evolutivo. As lesões clínicas se apresentavam como pápulas e placas eritematosas, bem delimitadas e havia pouco comprometimento neural. A baciloscopia foi negativa ou positiva fraca e a histopatologia exibia granulomas tuberculóides frouxos devido ao edema intra e extracelular e a congestão vascular. Nestes casos os surtos não se repetiram ou o fizeram somente mais uma vez.

Consideram os autores a possibilidade deles serem devidos a multiplicação bacilar. A destruição dos bacilos pelas defesas orgânicas liberariam antígenos que desencadeariam uma reação de hipersensibilidade retardada que é o surto reacional.

Estes casos estão bem caracterizados e acham que é importante admitir sua existência não só pelo seu significados para um melhor conhecimento da doença como também por sua implicação na terapêutica, visto que são casos com múltiplas lesões e paucibacilares.

Palavras-chave: Reações reversas, Tuberculóides reacionais.

1. INTRODUÇÃO

Até hoje não há um consenso sobre o que se entende por reações nas formas tuberculóides e dimorfas da hansenfase. Recebem diversos nomes como reação reversa, reação tuberculóide, reação "upgrading" e "downgrading", reação tipo I, e os vários autores que os empregam descrevem sob o mesmo título fenômenos que diferem ou quanto a sua intensidade ou quanto as suas características clínicas, baciloscópicas, histopatológicas, imunológicas e evolutivas. Tudo isso para não falar das divergências sobre o significado destas manifestações reacionais que muitos autores consideram serem devidas a hipersensibilidade retardada a antígenos do

M.leprae, sem contudo explicarem satisfatoriamente como esse antígenos aparecem.

Naafs (1989) descreve essas reações como infiltração aumentada de lesões cutâneas não inflamadas previamente. "Máculas hipopigmentadas tornam-se vermelhas e inchadas e algumas mesmo podem começar a ulcerar. Grupos de lesões novas podem aparecer subitamente". Pfalzgraff (1985) dizendo que as reações tipo I ocorrem em pacientes com hansenfase "borderline" assim as caracteriza: "As lesões cutâneas tornam-se entumescidas e elevadas, máculas se tornam placas ou elas desenvolvem margens elevadas. Em indivíduos com pele mais clara as lesões tomam-se mais eritematosas, as vezes púrpura ou marron-

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

** Pesquisador nível III do I.L.S.L.

*** Médico Dermatologista do Centro de Saúde de Rondonópolis - Est. de Mato Grosso.

acobreadas. Frequentemente elas lembram as lesões pré-existentes e as vezes são muito numerosas".

As descrições são muito genéricas e fica-se sem saber, entre outras coisas, como se iniciam essas reações, em que casos realmente elas incidem e se todas as lesões pré-existentes participam do processo, ou se há diferenças entre aquelas reações que ocorrem em lesões tuberculóides ou BT já estabelecidas e aquelas que ocorrem em indivíduos que só apresentavam máculas hipocrômias ou simplesmente áreas com distúrbios de sensibilidade antes de seu aparecimento.

Grande parte da confusão existente reside a nosso ver, em três situações principais. A primeira está relacionada ao fato de quando se pode dizer que um indivíduo está em reação e que ele está apresentando no momento do exame um quadro clínico relacionado com a reação que ele sofreu, e, não uma manifestação crônica que está sujeita a um surto reacional. Outra situação seria aquela relacionada a cor da pele do paciente. Uma reação é um fenômeno agudo e se caracteriza por eritema que pode ter vários graus de intensidade. Em um indivíduo de cor negra, muitas vezes esse eritema é difícil de perceber e, frequentemente ele não é perceptível e as lesões apresentam apenas uma tonalidade amarelada. Apesar de Wade (1934) ter descrito essas reações em pacientes africanos, de pele escura, tem-se que admitir que esta é uma situação passível de gerar controvérsias. Finalmente temos a impressão de que muitas das dúvidas existentes poderiam ser sanadas ou se não atenuadas, com o estudo das observações feitas pelos antigos pesquisadores que documentaram tão bem a história natural da doença na era pré-sulfônica.

Somos de opinião de que essas reações constituem expressões de um mesmo fenômeno com diferentes graus de intensidade e que apresentam características próprias relacionadas com o nível de imunidade que o indivíduo possui contra o *M. leprae*.

Com o intuito de melhor caracterizar essas manifestações agudas procuramos estudar um grupo de pacientes com lesões reacionais disseminadas, aspectos clínicos semelhantes, e, com reação de Mitsuda igual ou maior que 6mm,

o que constitui o motivo desta apresentação.

2. CASUÍSTICA E MÉTODOS UTILIZADOS PARA O ESTUDO

Entre casos com lesões reacionais que apresentavam manifestações clínicas semelhantes, foram selecionados para estudo 20 que apresentavam reação de Mitsuda igual ou maior que 6 mm e que foram considerados os tuberculóides reacionais.

Todos foram examinados, levando-se em consideração a clínica, a baciloscopia, a histopatologia e a sua evolução durante a terapêutica (Tabela 1).

Além de uma cuidadosa anamnese e um exame dermatoneurológico completo, foram feitas fotografias coloridas de lesões de todos os pacientes e, na maioria deles, elas foram também mapeadas. Para o exame baciloscópico foram colhidos materiais de 6 lesões ativas, que foram corados pelo método de Ziehl-Neelsen. O exame histopatológico foi realizado em material de biópsia de uma ou mais lesões em todos os casos, e as lâminas foram coradas pela hematoxilina-eosina e pelo Faraco-Fite. Para a realização do teste de Mitsuda foi utilizado antígeno preparado em nosso Instituto contendo 62 milhões de bacilos por mm³.

O tempo de observação variou de 1 mês até 10 anos.

3. RESULTADOS

As lesões apresentadas pelos pacientes eram pápulas, tubérculos e placas. Na maior parte das vezes eram lesões cheias, mas com certa frequência eram figuradas, anulares ou circinadas, com centro plano, hipocrômico ou da cor da pele normal, ou ainda róseo. Havia também placas cheias mas com centro deprimido sem chegar contudo a atingir nível da pele normal. As lesões cheias ou a borda das lesões figuradas eram eritematosas, eritemato-vinhosas ou as vezes eritemato-amareladas. A tonalidade das lesões nos membros inferiores tinha em geral um componente pigmentar provavelmente por depósito de hemossiderida devido a estase circulatória.

Algumas vezes as lesões eram pouco

TABELA 1 - Características gerais dos casos clínicos

CASOS	IB*	REAÇÃO DE MITSUDA	SEQÜELAS NEUROLÓGICAS	NÚMERO DE SURTOS	ULCERAÇÃO
01 - TB.	2,5	7 mm	não	02	sim
02 - P.C.O.	zero	12 mm	não	01	sim
03 - J.C.M.	zero	15 mm	m.p.p. **	01	não
04 - I.O.	zero	12 mm	não	01	sim
05 - J.A.S.	zero	9 mm	não	01	sim
06 - I.R.B.	zero	10 mm	não	01	sim
07 - E.A.P.	zero	6,5 mm	não	01	não
08 - S.I.	0,8	7 mm	não	01	não
09 - V.V.C.	zero	6 mm	não	02	sim
10 - Z.S.P.	0,8	7,5 mm	não	01	não
11 - A.D.N.	zero	6,5 mm	não	01	não
12 - D.S.T.	zero	10 mm	não	01	não
13 - C.A.S.B.	1,0	6 mm	não	02	não
14 - E.G.L.	zero	6 mm	não	02	não
15 - S.M.	zero	10 mm	não	01	não
16 - C.C.G.F.	0,6	7 mm	não	02	não
17 - I.E.S.	0,5	7 mm	não	02	não
18 - J.M.	zero	8 mm	não	01	sim
19 - R.C.A.	zero	8 mm	não	01	sim
20 - B.C.M.	zero	15 mm	não	01	sim

* IB = Índice Bacteriológico

** m.p.p. = Mai perfurante plantar

elevadas e de superfície aplanada, ásperas, foscas, e em outras eram mais salientes, hemisféricas e de superfície lisa, onde se notavam naquelas com tonalidade eritemato-amarelada, finas teleanjectasias. Algumas lesões apresentavam um aspecto urticariforme observando-se na superfície uma acentuação dos folículos pilo-sebáceos. Aquelas com superfície aplanada e fosca pareciam menos infiltradas e menos consistentes do que as elevadas e com superfície lisa.

Em um dado paciente podiam ser observadas lesões cheias ao lado de lesões figuradas, mas o caráter das lesões se lisas, elevadas e consistentes ou, mais planas, ásperas, pouco infiltradas, era uniforme paracada indivíduo.

Os limites precisos, destacavam as lesões nitidamente da pele normal que as circundava. Em geral eram numerosas com tendência a simetria e notavam-se lesões desde o tamanho da cabeça de um alfinete até aquelas extensas com 10 cm ou mais de diâmetro (Fig. 1).

Na maioria eram isoladas, mas algumas pareciam confluir formando lesões maiores que nas extremidades assumiam a forma de uma luva ou bota. A face, palmas e plantas eram localizações freqüentes (Figs. 2 e 3).

Na face notavam-se placas isoladas atingindo região superciliar, envolvendo ou não as pálpebras, lesões em torno da cavidade oral inclusive no "filtrum", em algumas ocasiões quase penetrando nas narinas, e também em outros locais como regiões malaras, genianas, mento e pavilhões auriculares. Por vezes confluíam e formavam uma grande placa centro facial. Em um caso tomavam a maior parte do rosto deixando apenas estreitas áreas de pele normal, nitidamente delimitadas ao longo da implantação dos cabelos e regiões pré-auriculares, interrompendo-se bruscamente ao longo da região submandibular.

As lesões eram secas e os pelos nem sempre estavam completamente ausentes ao seu nível. Em um paciente uma placa que atingiu

parte de uma das sobrancelhas provocou uma alopecia parcial. O mesmo aconteceu em outras áreas pilosas.

A pesquisa de sensibilidade evidenciou anestesia ou hipoestesia ao nível das lesões ou em áreas supridas por troncos nervosos. Alguns pacientes no início do surto reacional referiam dores "em agulhadas" quando sofriam algum traumatismo, mesmo que leve nas áreas lesadas. Espessamento de nervos foi observado em dois pacientes apenas.

Em alguns casos (Tabela 1) algumas lesões ulceraram. Eram úlceras com bordos cortados e pique, rasas, e o fundo recoberto por um induto amarelado, fibrinoso.

O estado geral dos pacientes era bom e não havia visceromegalias nem aumento de linfonodos. Os exames laboratoriais de rotina, hemograma, hemossedimentação, dosagens de uréia, creatinina, glicemia e exames de urina não apresentaram nenhuma anormalidade. Somente dois pacientes apresentavam glicemia elevada mas já eram diabéticos antes do aparecimento da doença.

O índice bacterioscópico durante o surto foi negativo ou baixo, e variou entre zero e 2,6. Houve uma certa correlação entre a baciloscopia e o teste de Mitsuda. Quanto mais intenso o teste, menor o índice bacterioscópico. A baciloscopia negativa foi observada nos casos com Mitsuda mais intenso. Nos casos estudados houve uma variação muito pequena dos resultados do teste de Mitsuda durante e após o surto, ou quando o paciente foi considerado definitivamente curado.

Na histopatologia observaram-se granulomas constituídos por células epitelióides e linfócitos. As células gigantes tipo Langhans quando presentes eram irregulares em número. Os granulomas eram frouxos devido ao edema intersticial e as células exibiam um aspecto espumoso causado pelo edema intracelular. Os vasos estavam dilatados e apresentavam tumefação endotelial. Nas lesões iniciais podia-se notar focos de degeneração e necrose fibrinóide em tomo dos vasos.

Os granulomas ocupavam a maior parte da derme mas na maioria das vezes comprometiam a derme média e papilar e por vezes agrediam a epiderme. Nos casos com

ulceração observou-se áreas de necrose nos granulomas.

Poucos pacientes (Tabela 1) tiveram mais do que um surto reacional durante a terapêutica.

4. DISCUSSÃO

Cabe indubitavelmente a Wade (1934) o mérito de ter chamado pela primeira vez a atenção para esses fenômenos reacionais.

Foi esse autor (1939) quem descreveu os casos tuberculóides "major" depois de já ter descrito a reação leprótica tuberculóide concordando implicitamente com a separação dessas lesões como uma variedade a parte, se bem que elas não deixam de ser expressões de um mesmo fenômeno, variando na sua intensidade. Elas são "major" tanto no grau como na natureza do processo. Esses casos são com toda a certeza idênticos aqueles caracterizados pelos autores brasileiros como tuberculóides reacionais.

No Congresso do Cairo, em 1938, a Comissão de Classificação da qual Wade era o presidente, definiu os tuberculóides "major" e salientou que "um ponto de importância é a freqüência com a qual estas lesões começam abruptamente, como uma condição "reacional", e a relativa rapidez, as vezes de uma maneira completa, que essas lesões desaparecem".

Os tuberculóides "major" de Wade, os tuberculóides reacionais (TR) de Souza Lima e Souza Campos (1947), e o "akuter shub" dos autores japoneses (Tajiri et al, 1950) foram separados pela Comissão de Classificação do Congresso de Madri (1953), que ignorou as características reacionais dos tuberculóides "major" e considerou os TR como simplesmente uma fase ou episódio reacional, dos casos tuberculóides. Esse Congresso ainda considerou que um outro episódio reacional, os "borderlines reacionais" (BR) poderiam provir dos tuberculóides reacionais fortalecendo a noção de que os TR poderiam se transformar em "lepromatosos" através dos BR.

Cochrane (a e b, 1964) por sua vez, também não identifica os tuberculóides "major" aos tuberculóides reacionais. Apesar disso

caracterizou os primeiros como apresentando "raised erythematous and grossly infiltrated lesions" e referiu que "in major tuberculoid leprosy, specially in the more acute forms where there is marked erythema, the lesions may be positive to the standard methods of examination, but the finding of bacilli is not necessarily a reason for any alteration in classification", as quais são algumas das características dos TR. Mas por outro lado admitiu a existência de uma reação tuberculóide em que só algumas lesões participam do processo reacional e casos idênticos aos assim chamados tuberculóides reacionais que ele denominou de tuberculóides de baixa resistência. ("Low resistant tuberculoid"). Apesar de ter-lhes dado um outro nome ele caracterizou, a nosso ver, muito bem essa variedade de hanseníase, tanto do ponto de vista morfológico, como quanto a sua estabilidade e a positividade da reação de Mitsuda. Um dos poucos pontos em que discordamos da sua concepção desses casos é o fato desse autor afirmar que eles derivam de casos que ele rotulou de hanseníase dimorfa macular ("macular dimorphous leprosy"), em que um estado de hipersensibilidade é subitamente estimulado. Ele achava que as lesões se desenvolviam até um ponto mostrando aspectos dimorfos, e então a partir de um estado mais intenso de hipersensibilidade elas faziam um "curto-circuito" através do resto da zona dimorfa e se transformavam na variedade de baixa resistência da lepra tuberculóide.

Para complicar mais a situação Leiker (1964) usando a mesma denominação de Cochrane definiu como "low resistant tuberculoid" casos com lesões hipopigmentadas múltiplas não reacionais.

Um ponto importante, que a nosso ver é também um motivo das diferentes interpretações desses casos feitas pelos vários autores e Congressos, é o fato de todos eles considerarem sob um mesmo rótulo pacientes com lesões semelhantes do ponto de vista clínico e histopatológico, independente dos seus aspectos baciloscópicos, imunológicos e evolutivos.

Assim Souza Lima e Souza Campos (1947) consideraram como tuberculóides reacionais pacientes com baciloscopia com diferentes graus de positividade e reações de

Mitsuda variando desde +++ (10 mm ou mais) até reações negativas. E, foi por isso que eles contribuíram também para a noção de que os TR poderiam evoluir para o tipo virchoviano, embora admitissem que os poucos casos que seguiam essa evolução eram aqueles em que o Mitsuda era negativo. Por outro lado Cochrane (1940) negando a possibilidade de um caso tuberculóide ser lepromino-negativo, agrupou os casos TR Mitsuda negativos em uma variedade a parte e denominou esses casos intermediários. Da mesma maneira Leiker (1964) quando se refere as seus "low resistant tuberculoid" cita o conceito vigente de que os TR após repetidas reações evoluem para o grupo "borderline" -lepromatoso. Mas nesse mesmo artigo ele emite uma opinião que está de acordo de certo modo com o nosso ponto de vista. Diz ele que gostaria de saber se não seria uma falha reconhecer diferenças menos notáveis entre uma grande proporção de casos tuberculóides reacionais que curam espontaneamente, (embora freqüentemente com graves deformidades) e o menor número de casos que deteriora. Diz ainda que ele nunca viu nenhum caso tuberculóide reacional típico com reação de Mitsuda francamente positiva (++) evoluir para a forma "borderline-lepromatosa" da doença.

Os pacientes que estudamos vem comprovar este fato embora não tenhamos observado alterações neurológicas importantes. Os 20 doentes com lesões reacionais, semelhantes clinicamente, e com Mitsuda igual a 6 mm ou mais, constituíram um grupo bem uniforme. As lesões agudas, bem delimitadas, múltiplas, com tendência a simetria se associaram a um comprometimento nervoso nulo. Os pacientes somente apresentaram algum comprometimento sensitivo. Não observamos abscesso de nervo em nenhum deles. A baciloscopia foi baixa ou negativa, e o quadro histopatológico foi uniforme. Em 6 casos houve recidiva do surto (Tabela 1).

Apesar destes casos terem sido tratados, a impressão que se tem é que sem terapêutica eles teriam evoluído do mesmo modo e provavelmente curariam espontaneamente. É conhecido o fato do tratamento específico não impedir o indivíduo de ter novas reações e se observa que o aparecimento de novos surtos e o



Fig. 1 - Distribuição das lesões em casos TR



Fig. 2 - Lesões reacionais na face.

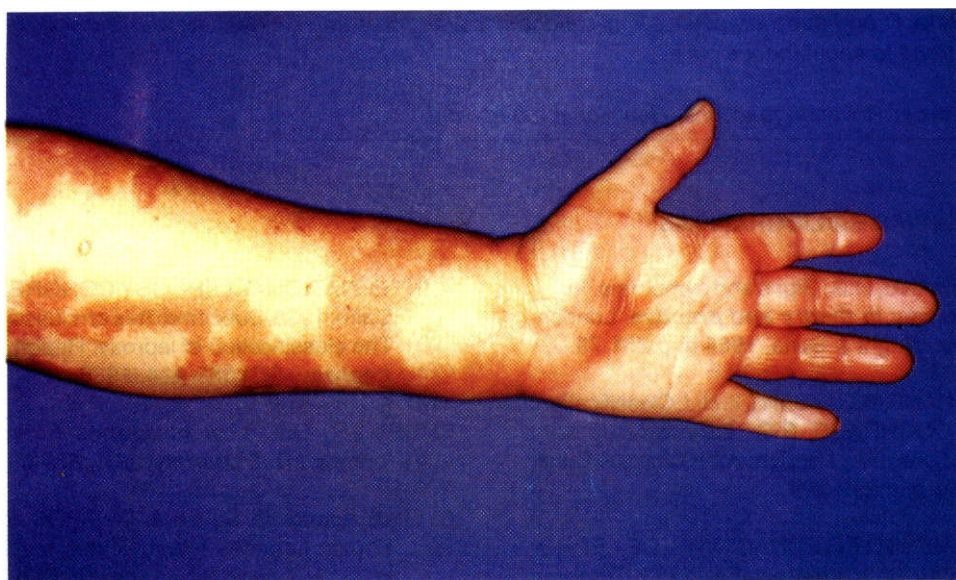


Fig. 3 - Lesões reacionais características na palma das mãos.

seu número está na dependência do grau de imunidade que o indivíduo apresenta frente ao *M.leprae*. Quanto maior for sua resistência, menor o número de surtos reacionais.

E nossa impressão de que um surto nos TR ocorre porque houve destruição de bacilos pelo organismo e os antígenos liberados desencadeariam um fenômeno de hipersensibilidade. Quanto mais eficiente for o sistema imune, menos chance tem a terapêutica de exercer o seu papel.

É provável que todos os casos reacionais, constituam um espectro caracterizado pelos diferentes graus de imunidade que eles possam apresentar e que é uma característica de cada um. Os nossos pacientes corresponderiam ao polo com mais resistência desse espectro e por isso poderiam continuar a ser chamados de

tuberculóides reacionais.

Ridley em 1982, também admitiu a existência desses casos. De 44 casos tuberculóides que ele estudou, 17 foram considerados TT com hipersensibilidade retardada. Lembrando Cochrane (1964), ele diz que estes casos evoluíram através de processos reacionais, que freqüentemente começam na parte "borderline" do espectro. Por isso ele os rotulou com TT secundários.

Seja como for, esse casos existem e estão bem caracterizados. É importante admitir sua existência, não só pelo seu significado para um melhor conhecimento da doença, como também pela sua implicação na terapêutica, visto que são casos com múltiplas lesões e paucibacilares.

SUMMARY - *Twenty patients with generalized type I reaction and positive Mitsuda test equal 6 mm or more, were studied. Clinic, baciloscopic, histopathologic and evolutionaries features were considered. Erythematous lesions, papules and plaques, with well defined edges, and little involvement of nerves were observed in all cases. Bacillary index was negative or very low and the histopathologic findings included loose tuberculoid granuloma due to intracellular and intercellular edema and vascular congestion. Very few patients presented more than one acute episode.*

The authors suggested that the eruption is due to bacillary multiplication. The reactional flare would be a kind of delayed hypersensitivity to the antigens released during the destruction of bacilli. They claim that these cases exist and need to be recognized for a better understanding of the disease and this fact may have therapeutics implications since they present many lesions with few or no bacilli, and a trend to spontaneous cure.

Key-words: *Reversal reactions, Reactional tuberculoid.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COCHRANE, R.G. Signs and symptoms. In:____ ***Leprosy In theory and practice.*** London: John Wright & Sons, 1964 a. p.251-79.
2. COCHRANE, R.G. & SMYLY, H.J. Classification. In: COCHRANE, R.G. ***Leprosy In theory and practice.*** London: John Wright & Sons, 1964 b. p.299-309.
3. CONGRESSO INTERNACIONAL ***DE*** LEPROLOGIA, 6º, Madrid, outubro, 1953. Comision de Clasificacion. Draft report of classification committee. ***Memoria.*** p.75-86.
4. INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, g, Cairo, 1938. Subcommittee on classification. The classification of leprosy: Report. ***Int. J. Leprosy,*** 6(3):389-424, 1938.
5. LEIKER, D.L. Low resistance tuberculoid leprosy. ***Int. J. Leprosy,*** 32(4):359-67, 1964.
6. LIMA, Lauro de Souza & CAMPOS, Nelson Souza. Leprides tuberculóides reacionais. In:____ ***Lepra tuberculáide.*** São Paulo: Renascença, 1947. p.173-215.

7. NAAFS, B. Reactions in leprosy. *Biol. Mycobac.*, 3:359-403, 1989.
8. PFALTZGRAFF, R.E. & RAMU, G. Clinical leprosy. In: HASTINGS, R.C. *Leprosy*. London Churchill, 2 Ed., 1994.
9. RIDLEY, D.S. The pathogenesis and classification of polar tuberculoid leprosy. *Leprosy Rev.*, **53(1):19-26**, 1982.
10. TAJIRI, Isamu. The "acute infiltration" reaction of lepromatous leprosy. *Int. J. Leprosy*, 23(3):316-7, 1955.
11. WADE, H. Tuberculoid changes in leprosy II. *Int. J. Leprosy*, 2(3):279-91, 1934.
12. WADE, H.W. & RODRIGUEZ, J.N. Development of major tuberculoid leprosy. *Int. J. Leprosy*, 7(3):327-40, 1939.