

## SEÇÃO ANATOMO CLÍNICA

### SÍNDROME DA SULFONA E REAÇÃO REVERSA

Diltor V.A. OPROMOLLA \*  
Raul Negrão FLEURY \*\*

**RESUMO** - Um homem de 68 anos de idade, cor preta, interna-se por hanseníase multibacilar, não tratada, apresentando infiltração cutânea difusa e nódulos raros de Eritema nodoso hansênico. Na época, (1982) foi tratado com sulfona e talidomida. Um mês e meio após o início do tratamento surge erupção cutânea eritematosa difusa, acompanhada de febre alta, adenomegalia generalizada e hepatoesplenomegalia. O hemograma demonstrou leucocitose intensa com linfocitose e atipias de linfócitos. Evoluiu com icterícia, desidratação, confusão mental, falecendo no 4º dia após instalação da erupção referida.

Na necropsia o substrato do exantema generalizado é um infiltrado linfocitário pleiomórfico em pele, mucosas e vísceras. Este quadro foi interpretado como a "Síndrome da Sulfona", manifestação de hipersensibilidade à esta droga e que em muitos aspectos mimetiza ou induz o aparecimento de uma mononucleose infecciosa. Há algumas publicações sobre esta síndrome, algumas relatando casos fatais, mas não há descrição de achados necroscópicos.

Ao lado do infiltrado linfocitário atípico observou-se também reação granulomatosa tuberculóide generalizada englobando infiltrado de padrão virchoviano com baciloscopia rica. Os autores acreditam que este quadro representaria uma reação reversa induzida pela "Síndrome da Sulfona".

**Palavras-chave:** Síndrome da Sulfona, reação reversa, exantema.

#### 1. HISTORIA CLINICA

Paciente do sexo masculino, cor preta, com 67 anos de idade que é internado com quadro de infiltração difusa, nódulos, placas e descamação ictiosiforme nos membros inferiores. Apresentava placa endurecida no dorso da mão, amiotrofia hipotenar esquerda e discreta reabsorção óssea no 5º dedo da mão esquerda. Era hipertenso (PA: 18,5 /12 mm Hg). Os exames subsidiários de rotina não mostravam alterações, afora a Velocidade de Hemossedimentação:

(VHS) 60 mm. Confirmado o diagnóstico de Hanseníase na faixa virchoviana, e como apresentasse raros nódulos de Eritema nodoso hansênico foi instituído o tratamento (fevereiro/1982) com sulfona, talidomida, além de dieta hipossódica e diuréticos. Evoluiu bem com regressão dos níveis tensóricos e raros nódulos de Eritema nodoso. Um mês e meio após surge, subitamente, eritema cutâneo difuso e febre (38,5°C) acompanhando-se de dor pré-cordial súbita sem irradiação com forte intensidade e sudorese intensa. Associavam-se tosse,

\*Dermatologista. Diretor da Divisão de Pesquisa e Ensino do Instituto "Lauro de Souza Lima". Bauru - SP

\*\*Patologista. Diretor do Serviço de Epidemiologia do Instituto "Lauro de Souza Lima". Bauru - SP

expectoração e dispnéia. Ao exame físico, observou-se adenomegalia generalizada hepatoesplenomegalia, icterícia, estertores crepitantes na base pulmonar direita e sibilos. Exames subsidiários deste dia: Hemograma - Hem.: 5.100.00/mm<sup>3</sup>; HB.: 16,0 g%; HT.: 46%. Leuc.: 15.000/mm<sup>3</sup> (meta. 0.0%, bast. 6.0%, seg. 64.5%, eos. 4.5%, bas. 0.5%, linf. 22.0%, mon. 2.0%, plasm. 0.5%). alt. degenerativas: +++; gran. tóxicas: ++. Creatinina: 4,9 mg%. VHS: 3 mm. Uréia: 77,5 mg%. TGO: 70 U; TGP: 34 U. BD: 1,62 mg; BI: 0,66 mg; BT: 2,28 mg.

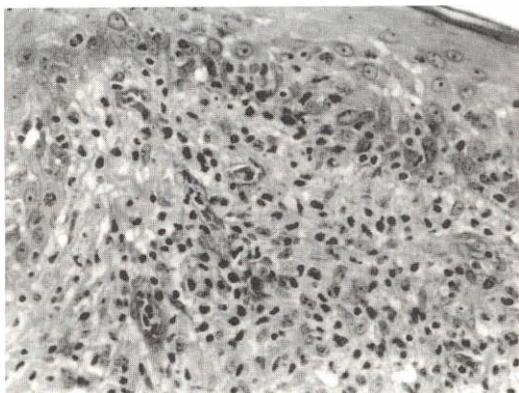
Evoluiu com vômitos, desidratação, tornando-se afebril e apático. Permanece o eritema vivo generalizado, comprometendo inclusive pregas inguinais e axilas. A icterícia se acentua, surge cianose de extremidades e desorientação no espaço e no tempo. No 4º dia após a instalação do exantema, apresenta os seguintes exames subsidiários: Hem.: 4.800.00/mm<sup>3</sup>; HB.: 13,6 g%; HT.: 43%. Leuc.: 21.800/mm<sup>3</sup> (met. 0.0%; bast. 5.0%; seg. 34.5%; eos. 0.5%; bas. 0.0%; linf. 59.0%; mon. 1.0%; plasm. 0.0%). gran. tóxicas: +++; alt. degenerativas: +; linfócitos atípicos: +. VHS: 1 mm. Na: 152,0 mEq/L. K: 6,8 mEq/L. CL: 103,0 mEq/L. BD: 4,30 mg%; BI: 1,06 mg%; BT: 5,36 mg%. Fosfatase alcalina: 9,2 U; Fosfatase ácida: 5,0 U.

No dia seguinte não contactava e estava icterício, desidratado, cianótico e com respiração

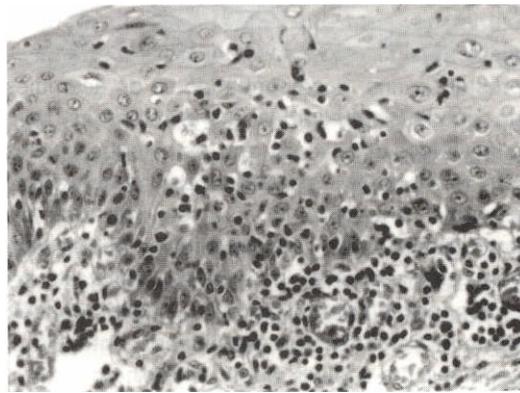
acidótica. Nestas condições faleceu.

## 2. ACHADOS NECROSCÓPICOS

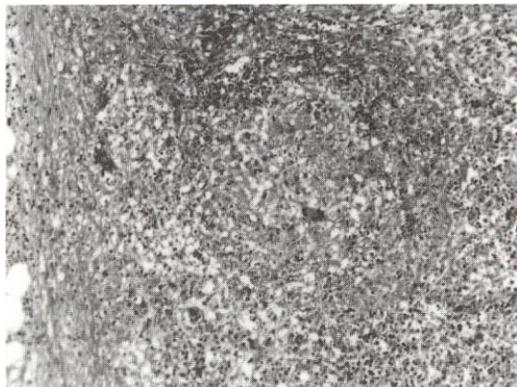
O exantema difuso e descamativo tinha estrutura histológica representada por infiltrado linfocitário pleiomórfico dérmico contendo numerosos linfócitos com núcleos hiper cromáticos e clivados. Este infiltrado agredia a epiderme provocando degeneração vacuolar da capa basal, e acúmulos de linfócitos intraepidérmicos (fig. 1). Observou-se também hiperplasia epitelial discreta, necroses isoladas de queratinócitos e paraqueratose. Ainda no derma havia coleções de linfócitos em linfáticos dilatados e infiltrado de macrófagos transformados, jovens, não epitelióides, alternando-se com granulomas epitelióides (fig. 1). A baciloscopia era de 4 a 5+ com raros bacilos típicos. O infiltrado linfocitário com estas características foi encontrado em numerosas localizações orgânicas. Em geral, nas localizações habitualmente comprometidas pela hanseníase, (nervos periféricos, mucosas faríngea (fig. 2), laríngea linfonodos, fígado, baço (fig. 3), supra-renais, medula óssea e testículos), o infiltrado linfocitário envolvia granulomas macrófágicos ativos ou regressivos e granulomas epitelióides, por vezes nitidamente tuberculóides. Havia focos de necrose no baço com peri-esplenite



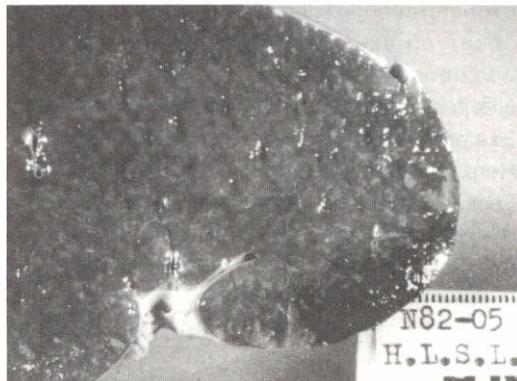
**Fig. 1** - Pele - infiltrado macrófágico jovem, permeado por linfócitos, exocitose com espongirose. H.E. x aumento original: 160 x.



**Fig. 2** - Mucosa faríngea - infiltrado linfocitário do corion permeando epitélio, lacunas intraepiteliais contendo linfócitos. H.E. aumento original: 160 x.



**Fig. 3** - Baço - reação granulomatosa de padrão tuberculóide sub-capsular com deposição de fibrina e infiltração hemorrágica. H.E. aumento original: 100 x.



**Fig. 4** - Baço - área irregular, sub-capsular correspondente à achado microscópico de infiltração hemorrágica e deposição de fibrina.

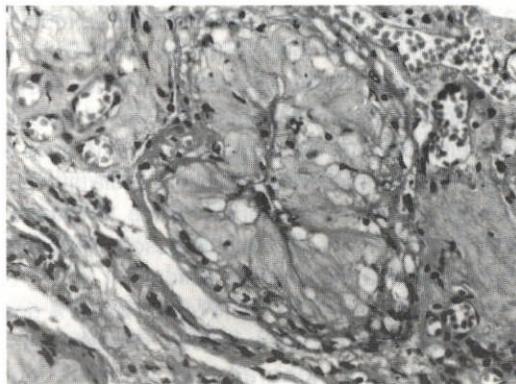
(fig. 4 e fig. 3) e no faringe com ulcerações (fig. 5). A baciloscopia variou desde negativa (medula óssea e supra-renais) até 5+ no laringe, faringe e testículos com alguns bacilos típicos. Nos linfonodos observou-se focos de exsudação neutrofílica, necrose e fragmentação nuclear no interior de granulomas macrófágicos regressivos. Nos testículos havia hialinização generalizada de túbulos seminíferos e em seu interior acúmulos de macrófagos de Virchow contendo bacilos (fig. 6). O infiltrado linfocitário ocorreu também em localizações orgânicas habitualmente não envolvidas na hanseníase como glândulas salivares, parede gástrica, linfonodos mesentéricos, sub-endocárdio, parede vesical, próstata e rins, acompanhando-se de acúmulos de células epitelióides ou granulomas bem constituídos (fig. 7). Foram detectados bacilos (1+ granuloso) em linfonodo mesentérico, coração rins (fig. 8). Outros achados de importância foram arteriosclerose generalizada com amolecimento isquêmico cicatrizado na hemiponte direita; hipertrofia e dilatação de câmaras com trombos recentes em ventrículo E, ventrículo D e aurícula direita; infarto hemorrágico segmentar em cólon descendente.

### 3. COMENTARIOS

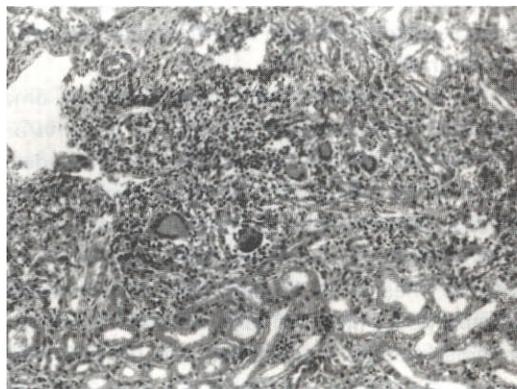
Trata-se de um paciente hanseniano multibacilar provavelmente não tratado até a internação hospitalar. É difícil estabelecer-se a exata classificação deste paciente no espectro da hanseníase, porém, dados como: focos de infiltrado virchoviano ativos ou regressivos com bacilos em múltiplas localizações orgânicas, evidências clínicas e histopatológicas de reação tipo Eritema nodoso, demonstram que na evolução este paciente assumiu características virchovianas, e que sua infecção era de longa duração (madarose, deformidade laringea (fig. 1), atrofia a hialinização testicular) (fig. 3). Porém, como o paciente desenvolveu reação granulomatosa epitelióide generalizada e ligada a bacilos, podemos inferir que não se trata realmente de um virchoviano polar. O quadro exantemático descamativo difuso, de aparecimento súbito, após 01 mês aproximadamente de início do tratamento sulfônico com toda a sintomatologia referida e mais o quadro histopatológico sugerem fortemente a Síndrome da Sulfona. Lowe e Smith em 1949 (10), descreveram uma síndrome em pacientes nigerianos tratados com a sulfona. O quadro clínico se manifestava duas a cinco semanas após o início do tratamento sulfônico e se



**Fig. 5** - Peça englobando laringe e faringe - Espessamento e deformidade da epiglote e úlceras rasas em mucosas faríngeas.

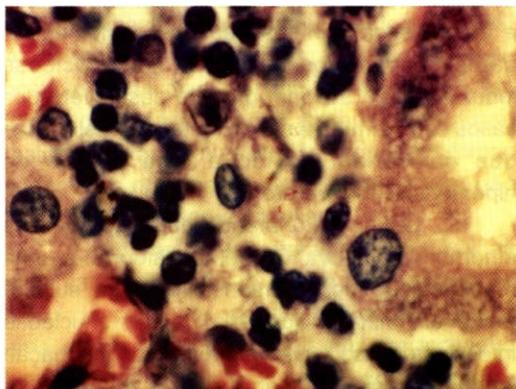


**Fig. 6** - Testículos - hialinização de túbulos seminíferos com acúmulos de macrófagos multivacuolados. H.E. Aumento original: 160 x.



**Fig. 7** - Rins - reação granulomatosa, padrão tuberculóide, intersticial com numerosos linfócitos. H.E. aumento original: 100 x.

caracterizava por febre, mal estar, mialgias, linfadenomegalia generalizada, hepatomegalia dolorosa e "rash" cutâneo, ou de tipo máculo-papular ou eridêmico exfoliativo. Havia também leucocitose com aumento de linfócitos e presença de linfócitos atípicos, alterações das provas de função hepática e elevação de bilirrubinas. Esses autores relataram o aparecimento da síndrome



**Fig. 8** - Rins - bacilos granulosos no interior de macrófagos em meio à reação granulomatosa. Faraco-Fite. aumento original: 400 x.

em 12% dos indivíduos adultos tratados com sulfona e acreditavam que estas manifestações correspondiam a uma precipitação pela droga da mononucleose infecciosa bastante prevalente na Nigéria. Muitos pacientes apresentavam títulos altos e crescentes de anticorpos na reação de Paul-Bunnell, durante os episódios febris. Outro fato também relatado com relação a essa

síndrome, foi que um ataque da "febre glandular" mesmo grave não oferecia risco de vida, mas o mesmo não acontecia quando havia ocorrência simultânea de uma dermatite exfoliativa grave. Dois fatores pareciam necessários para produzir a dermatite, uma era a sulfona e o outro, a mononucleose. Notava-se porém, que nos casos que apresentavam dermatite quando a sulfona era reintroduzida, ela reaparecia mesmo após a regressão do processo infeccioso, e podia também ocorrer mesmo na ausência desse fenômeno. Isso fazia com que se considerasse a dermatite como causada mesmo pela sulfona.

Lowe em 1951 (11) referiu que 2% dos pacientes tratados com sulfona desenvolviam uma dermatite generalizada causada por sensibilização. Referiu também que se a droga não fosse interrompida, a dermatite podia ser sucedida por uma exfoliação e podia mesmo ocorrer a morte do paciente, porque não somente a pele mas também podiam ser afetados a mucosa da boca, o laringe, aparelho respiratório, faringe e aparelho gastro-intestinal. Esse autor então, parece separar os casos de mononucleose induzidos pela sulfona, que ele descreveu, dos casos com dermatite e manifestações sistêmicas que ocorreriam devido a uma reação de hipersensibilidade à droga.

Leiker (9) relatando dois casos dessa síndrome na Nova Guiné, considerou-a uma manifestação de hipersensibilidade a sulfona tendo em vista a ausência da mononucleose infecciosa nessa região e o tempo de incubação longo que a síndrome apresentava. Denominou-a, síndrome da mononucleose.

Até agora tem havido uma série de publicações sobre a síndrome da sulfona (1,3,4,7,13,17,19), designação esta cunhada por Allday e Barnes (1). Vários desses trabalhos, tanto referentes a pacientes com hanseníase como casos onde a droga foi usada para o tratamento de dermatite herpetiforme e outras condições dermatológicas, apresentam a síndrome incompleta (5,6,12,14,16). A falta de referência a linfocitose com linfócitos atípicos, que a nosso ver constituem a marca registrada da síndrome, e a não realização de pesquisa de

anticorpos heterófilos, tornam questionáveis muitos desses relatos.

Por isso, fica-se sem saber muitas vezes se é uma mononucleose desencadeada pela sulfona ou se é realmente uma reação alérgica. É verdade que há casos considerados como de hipersensibilidade a outras drogas como a fenilhidantoina (15) e o PAS (9) que são semelhantes a mononucleose infecciosa e inclusive apresentam atípia de linfócitos e, por outro lado há aqueles casos com mononucleose em que até 100% deles podem apresentar dermatite quando tratados com ampicilina (2,20).

Podem ser então que em muitos casos descritos como síndrome da sulfona, a mononucleose também desempenhe realmente um papel no desenvolvimento do seu conjunto sintomático.

O nosso paciente apresentou um quadro semelhante a mononucleose e mais uma erupção do mesmo tipo da que pode ocorrer em 5% dos casos daquela virose. Observou-se também uma linfocitose generalizada afetando pele, mucosas e vísceras.

A mononucleose infecciosa (8) é uma doença linfoproliferativa causada pelo vírus Epstein-Barr (EB) e o linfócito B é considerado a célula alvo do mesmo. A alteração histopatológica básica causada pela infecção é o envolvimento generalizado do tecido linfopoiético. Todos os órgãos, mesmo os de estruturas não linfóides, como fígado, rins, pulmões, coração e sistema nervoso central, podem ser alvo de infiltração difusa de células linfóides e de outras células mononucleares, semelhante ao que ocorreu em nosso caso.

Por outro lado, a mononucleose tem evolução normal em doentes com perturbação da imunidade humoral, ao contrário do que habitualmente sucede quando a infecção se registra em doentes com alteração da imunidade celular, em que assume feição progressiva e fatal ou podem se desenvolver linfomas associados ao vírus EB.

O paciente em estudo era portador de hanseníase virchoviana provavelmente subpolar e portanto devia apresentar uma deficiência da

imunidade celular. Por isso, provavelmente as manifestações que apresentou tiveram uma má evolução, apesar de ter apresentado ao exame necroscópico uma preservação da arquitetura de linfonodos e medula óssea o que afasta a possibilidade de ter tido um linfoma ou leucemia linfóide.

O que é interessante é que apresentava também, ao lado da infiltração de linfócitos e outras células mononucleares, granulomas tuberculóides, em vários órgãos, inclusive a pele.

Poderiam estar relacionados com uma reação a droga?

Na pele havia agressão epitelial com degeneração vacuolar da camada basal, necrose de queratinocitos e acúmulos intraepiteliais de linfócitos, bem como paraqueratose, que são alterações compatíveis com as eritrodermias induzidas por drogas. Além disso, no caso descrito por Kromann et al. (7) sobre a síndrome da dapsona, uma biópsia hepática revelou hepatite com granulomas de células epitelióides.

Granulomas tuberculóides como substrato histopatológico de reações a droga, e generalizado, é difícil de conceber. As reações de Gell e Coombs tipo IV, onde está presente a atuação dos linfócitos T, que seria o nosso caso, são representadas principalmente pelas dermatites de contato. Além do mais, nos raros casos de evolução fatal de mononucleose que foram necropsiados, não se observou granulomas mas nenhum dos casos da síndrome da sulfona que foram a óbito, foram necropsiados (8,4).

De qualquer modo, nos granulomas observados no caso em estudo havia bacilos no seu interior. Tratava-se portanto de uma reação granulomatosa específica e com toda a certeza uma reação reversa, pois o paciente pelos achados clínicos, patológicos e baciloscópicos era um virchoviano. Segundo Ridley, 20% dos casos virchovianos subpolares podem sofrer uma reação reversa (15).

A erupção cutânea que o paciente apresentou não era todavia de uma reação reversa. Estas reações podem as vezes adquirir caráter eritrodérmico, mas apresentam limites

nítidos nos locais que elas respeitam, como axilas e regiões inguinais. Neste caso, as manifestações cutâneas eram difusas e invadiam essas regiões. Havia contudo granulomas epitelióides na pele, e nada impede que a erupção desencadeada pela droga tivesse mascarado aquela que seria de origem hansênica, em placas ou eritrodérmica.

Temos visto casos de reações reversas manifestando-se durante várias situações como neoplasia, hepatites, tuberculose óssea ou diabetes. Em nosso caso, a mononucleose induzida pela sulfona ou mesmo uma reação grave de hipersensibilidade poderiam ser mais um possível agente desencadeador desse fenômeno.

O que chama a atenção na verdade, é o achado de granulomas no coração e rins e com a presença de bacilos no seu interior.

Coração, rins, sistema nervoso e pulmões, não são afetados pela hanseniase, se bem que se possa achar bacilos raros, sem nenhuma reação inflamatória nessas localizações. A presença de granulomas aí é teoricamente possível, mas deve ser muito infrequente. Em 210 necrópsias realizadas até agora em nosso Instituto, vimos apenas um caso com granulomas específicos nos rins. Por isso, esse achado não deixa de ser bastante peculiar.

As restantes alterações anatômicas observadas, inclusive o infarto hemorrágico de cólon descendente, podem ser secundários a uma queda tensional importante em indivíduo hipertenso e com arteriosclerose generalizada.

Sumário dos diagnósticos anatômicos:

- 1 - Hanseniase na faixa virchoviana ativa e em progressão.
- 2 - Síndrome da sulfona com infiltração linfocitária pleiomórfica em pele, nervos, mucosas e vísceras.
- 3 - Reação reversa com granulomas *de* padrão tuberculóide em pele, nervos, mucosas e vísceras.
- 4 - Arteriosclerose generalizada com infarto isquêmico cicatrizado em hemiponte direita e infarto hemorrágico recente em cólon descendente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ALLDAY, E.J. & BARNES, J. Toxic effects of diaminodiphenil sulphone in treatment of leprosy. *Lancet*, 2205-6, 1951.
2. ALMEYDA, John & LEVANTINE, Ashley. Drug reactions XIX: adverse cutaneous reactions to the penicillins-ampicillin rashes: quarterly review. *Brit. J. Derm.*, 87:293-97, 1972.
3. FREY, H.M.; GERSHON, A.A.; BORKOWSHY W. & BULLOCK, W.C. Fatal reaction to dapsone treatment of leprosy. *Ann. inter. Med.*, 94:777-79, 1981.
4. JAMROZIK, K. Dapsone syndrome occurring in two brothers. *Leprosy Rev.*, 57(1):57-62, 1986.
5. JOSEPH, Mary. Hipersensitivity reaction. *Leprosy Rev.*, 56:315-20, 1985.
6. KHARI, A.K.; BANSAL, N.K. & MEENA, H.S. Dapsone syndrome: a case report. *Indian J. Leprosy*, 59(1):106-9, 1987.
7. KROMMANN, Niels P.; WILHIELMSEN, Riegitze & STAHL, Dorrit. The dapsone syndrome. *Arch Derm.*, 118:531-32, 1982.
9. LECOUR, Henrique. Mononucleose infecciosa. In VERONESE, Ricardo (ed) *Doenças infecciosas e parasitarias*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, c1981, p. 212-17.
11. LEIKER, D.J. Mononucleosis syndrome of Leprosy patients treated with sulphones. *Int. J. Leprosy*, 24:402-5, 1956.
12. LOWE, J. & SMITH The chemotherapy of leprosy in Nigeria. *Int. J. Leprosy*, 17:181-95, 1949.
11. LOWE, John. Diaminodiphenylsulphone in the treatment of leprosy. *Lancet*, (6645):18-21, 1951.
12. MILIKAN, Larry E.; HARREL, Richard E. Drug reactions to the sulfones. *Arch. Derm.*, 102(2):220-24, 1970.
13. POETER, Brian; SZYMANSKI, Friederich J. & FRETIZIN, David. Erythema elevatum diutinum and sulfone hypersensitivity. *Arch. Derm.*, 95(4):436-48, 1967.
14. RAMANAN, C.; GHORPADE, A. & MANGLANI, P.R. Dapsone syndrome: case report. *Indian J. Leprosy*, 63(2):226-31, 1991.
15. RIDLEY, Dennis. Skin biopsy in leprosy. Basle: Ciba Geigy, 1977.
16. ROBISON, Harry M. & STONE, John H. Exanthem due to diphenylhydantoin therapy. *Arch. Derm.*, 101:462-65, 1970.
17. SINGAL, A. et al. Early onset dapsone syndrome: case report. *Indian J. Leprosy*, 65(4):443-45, 1993.
18. SMITH, W.C.J. Hipersensitivity reaction to dapsone. *Leprosy Rev.*, 57:179-80, 1986. (Letter).
19. SMITH, W.C.J. Hipersensitivity reaction to leprosy becoming more frequent? *Leprosy Rev.*, 58:53-8. 1988.
20. TOMESHI, Kenneth J. & CATALAN, Charles J. Dapsone hypersensitivity - the sulphone syndrome revisited. *Arch. Derm.*, 117(1):38-39, 1981.
21. WEARY, Peyton E.; COLE III, James W. & HICKAM, Lindsay H. Eruptions from ampicillin in patients with infectious mononucleosis. *Arch. Derm.*, 101:86-91, 1970.