

Caso Clínico

REAÇÃO REVERSA ATÍPICA EM PACIENTE MULTIBACILAR

Gabriel Monteiro de Castro Chaves, MD; Amanda Cohn Serra, MD; Luiza Ferreira d'Almeida, MD; José Augusto da Costa Nery, MD, Doutorado e Chefe do Serviço de Hanseníase e DST / Professor and Consultant Chief of the Department of Hansen Disease and STDs, Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azulay Instituto de Dermatologia / Institute of Dermatology, Professor Rubem David Azulay, Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro, Brasil

RESUMO – A hanseníase é uma doença infectocontagiosa causada pelo *Mycobacterium leprae* que atinge preferencialmente pele e/ou nervos periféricos. Pode apresentar períodos de agudização denominados reações. Os dois tipos de reações hansênicas, tipo 1 ou reversa e tipo 2 ou eritema nodoso, refletem o processo inflamatório imunomediado, envolvendo distintos mecanismos de hipersensibilidade. A reação tipo 1 corresponde a um súbito aumento da imunidade mediada por células sendo mais comum nas formas paucibacilares da doença e a reação tipo 2 é reconhecida como alteração na imunidade humoral, sendo mais comum nas formas multibacilares.

O presente artigo tem o objetivo de demonstrar um caso de reação reversa, ou seja, tipo 1 em um paciente comprovadamente multibacilar.

PALAVRAS-CHAVE – Lepra; *Mycobacterium leprae*.

ATYPICAL REVERSE REACTION IN A MULTIBACILLARY PATIENT

ABSTRACT – Leprosy is an infectious disease caused by *Mycobacterium leprae* that primarily affects the skin and/or peripheral nerves. It can have periods of acute reactions known as type 1 or reverse and type 2 or erythema nodosum. These reactions reflect the immune-mediated inflammatory process involving different mechanisms of hypersensitivity. The type 1 reaction corresponds to a sudden increase in cell-mediated immunity is more common in paucibacillary forms of the disease and type 2 reaction is recognized as changes in humoral immunity, is more common in multibacillary. This article aims to demonstrate a case of reverse reaction in a multibacillary patient.

KEY-WORDS – Leprosy, multibacillary; *Mycobacterium leprae*.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

No conflicts of interest.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

No sponsorship or scholarship granted.

Direito à privacidade e consentimento escrito / Privacy policy and informed consent: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.

The authors declare that the patient gave written informed consent for the use of its photos in this article.

Recebido/Received – Setembro/September 2012; Aceite/Accepted – Novembro/November 2012

Correspondência:

Dr. Gabriel Monteiro de Castro Chaves

Rua Maria Angelica 741 / 202

Jardim Botânico 22461-151

Rio de Janeiro RJ, Brasil

Tel.: +5521 9933-9972

E-mail: gabrielc7@gmail.com

Caso Clínico

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença crônica granulomatosa, causada pela infecção do *Mycobacterium leprae*, bastonete gram positivo, álcool-ácido resistente (BAAR), parasita intracitoplasmático de macrófagos com predileção pela pele e nervos periféricos, mas pode causar a doença em praticamente todos os órgãos e sistemas onde macrófagos estejam presentes, exceto no sistema nervoso central¹.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define como caso de hanseníase, aquela pessoa que apresenta ao menos uma das seguintes características: uma ou mais lesões de pele com alteração da sensibilidade; acometimento nervoso com espessamento neural ou baciloscopia positiva².

A hanseníase se apresenta de forma endêmica em áreas em desenvolvimento da África, Ásia e América Latina. Segundo a OMS, o número de casos registrados no mundo em 1985 era de aproximadamente 5 milhões e no início de 2010 o número de casos em tratamento foi de 211.903. O Brasil apresenta grande importância no cenário mundial da hanseníase, sendo em 2009, a segunda maior incidência (casos novos - 37.610), perdendo somente para a Índia (133.717), ano em que foram detectados 244.796 novos casos².

Durante o curso crônico da doença, podem ocorrer episódios de agudização, chamados de reações. A reação tipo 1 (ou reversa) corresponde a um súbito aumento da resposta Th1 em pacientes tuberculoides e a reação tipo 2 (eritema nodoso) é mediada por imunocomplexos e ocorre em pacientes virchowianos ou dimorfos devido a resposta Th2¹.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 46 anos, negro, morador de Queimados-RJ. Compareceu em nosso serviço em outubro de 2010, com lesões características de hanseníase. A baciloscopia foi positiva, sendo feito o diagnóstico de hanseníase multibacilar, assim como início da PQT-MB. Em agosto de 2011, retorna ao serviço, já na 10ª dose da PQT e com baciloscopia negativa, apresentando lesões nodulares, eritemato-infiltradas, principalmente em região mentoniana e glabella (Fig. 1). Foi levantada a hipótese de reação reversa atípica, com diagnósticos diferenciais de sarcoidose ou lesão granulomatosa a esclarecer. Foi colhido, de uma das lesões, material para biópsia, que demonstrou granulomas na derme superior, entre anexos, com células



Fig. 1 - Lesões nodulares, eritemato-infiltradas, principalmente na região mentoniana e glabella.

epitelióides e macrófagos vacuolizados (Fig. 2), além de restos bacilares, confirmando o diagnóstico de reação reversa. Feita a profilaxia para estrogiloidiase com albendazol 400mg, iniciou-se o tratamento com prednisona 40mg/dia. Um mês após, paciente já apresentava melhora clínica das lesões, menos eritematosas e infiltradas (Fig. 3).

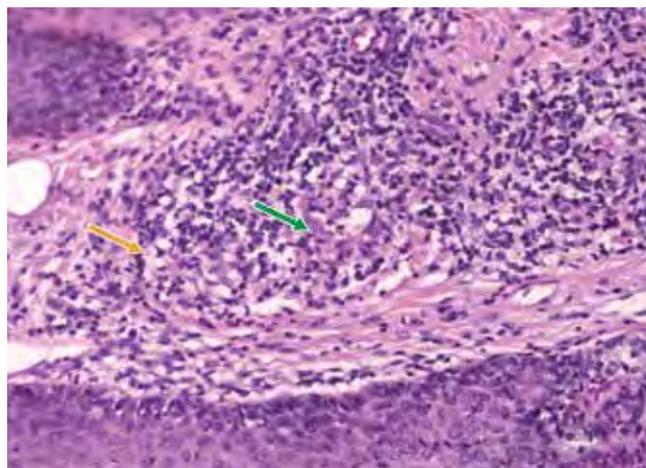


Fig. 2 - Exame histopatológico: Seta laranja - macrófagos vacuolizados; Seta verde - células epitelióides.



Fig 3 - Melhoria clínica das lesões, menos eritematosas e infiltradas.

DISCUSSÃO

A hanseníase é uma doença espectral na qual, a imunidade celular, presente na forma tuberculóide, protege contra a doença e contra a disseminação do bacilo, e está envolvida no acometimento do nervo e pele². A imunidade humoral exibe altos títulos de anticorpos contra antígeno específico de *M. leprae*, o glicolípido- α -fenólico 1 (PGL-1), sem, contudo conferir proteção significativa, pois o indivíduo tem disseminação bacilar na forma lepromatosa do espectro (LL e BL) que desencadeia este tipo de resposta imune³.

Na formação do granuloma tuberculóide as células CD4+ (T-memória) estão localizadas no centro dos macrófagos e as células CD8+, ao redor. As células CD4+, devido à sua localização próxima aos macrófagos podem agir na ativação e maturação do mesmo, levando à restrição ou eliminação do patógeno. Por outro lado, nos granulomas lepromatosos, as células CD8+ estão misturadas com macrófagos e células CD4+ e como essas células CD8+ são de fenótipo T- supressor, elas podem atuar suprimindo a resposta imune mediada por células⁴.

As células TCD4+ podem ser dos tipos Th1 e Th2. As células Th1 produzem interleucina 2 (IL-2) e interferon γ (IFN- γ), aumentando a imunidade mediada por

células. IFN- γ aumenta a produção de reativos intermediários do oxigênio e nitrogênio por macrófagos, estimulando-os a matar ou restringir a proliferação de patógenos entre outras funções⁵, e IL-2 que induz a expansão clonal de células T imune ativadas e aumenta a produção de IFN- γ , resultando em doença mais branda ou cura. Outros fatores que podem convergir a resposta das células T para um padrão de citocinas tipo 1 é a IL-12 e IL-18 que estimulam células natural killer (NK) a liberar IFN- γ e a produção de TNF- α pelo macrófago em nível local, favorecendo uma ação sinérgica autócrina para manter o macrófago ativado e formar o granuloma imune⁶.

Células Th2 produzem IL-4, IL-5 e IL-10, aumentam a resposta humoral e devem contribuir para a ineficácia da resposta imune e a falha de ativação do macrófago. IL-4 pode aumentar anticorpos anti-PGL-1 e estimular proliferação Th2. IL-4 e IL-10 estimulam células B e inibem ativação de macrófago resultando em efeito imunorregulatório negativo sobre a imunidade mediada por célula e consequente infecção progressiva. A IL-13 também tem sido incluída no mecanismo de supressão de células T em hanseníase, por seus efeitos sobre células B e macrófagos, similares aos da IL-4⁷. Tem sido demonstrado também, que subclasse de células T CD4+ supressoras (Th3) da imunidade mediada por células poderiam ser ativadas na presença de grandes quantidades de IL-4, induzindo a produção de TGF- β 1 que tem ação supressora sobre macrófagos contrapondo os efeitos do IFN- γ na ativação da atividade antimicrobiana mediada pelo óxido nítrico (NO) e inibindo a produção de TNF- α , e dessa forma poderia contribuir para a perpetuação da infecção. Postula-se que a indução precoce do TGF- β 1 seria essencial para estabelecer o curso da infecção hanseníase na ausência de IFN- γ , determinando a proliferação bacilar dentro do macrófago e esta proliferação descontrolada promoveria o desenvolvimento do padrão de resposta Th2 que é observada na forma LL, com inibição da resposta Th1⁸.

Os estados reacionais, que podem ocorrer durante o curso natural da doença, durante o tratamento e mesmo após o tratamento, quando o paciente é considerado curado bacteriologicamente são classificadas em dois tipos: reação tipo 1 e reação tipo 2.

Reação tipo 1 ou reação reversa (RR) parece estar associada a um aumento abrupto da resposta imune mediada por célula contra antígenos do *M. leprae*. A histopatologia demonstra expansão do granuloma com presença de edema e um influxo de células CD4+ positivas. O número de receptores para interleucina-2 (IL-2R) em células do infiltrado e em queratinócitos na

Caso Clínico

epiderme estão aumentados, um sinal evidente da produção de IFN- γ e um padrão típico de resposta Th1. Outras citocinas do padrão Th2, como IL-4, IL-5 e IL-10 estão diminuídas. Devido ao exposto esta reação ocorre mais frequentemente em indivíduos portadores das formas paucibacilares da doença⁹.

Reação tipo 2 ou eritema nodoso, por outro lado, ocorre em pacientes multibacilares e caracteriza uma reação inflamatória sistêmica com estimulação policlonal de anticorpos, queda do produto C3d do sistema complemento e presença de imunocomplexos nos tecidos lepromatosos, caracterizando uma síndrome por imunocomplexos. Além da pele e nervos, outros órgãos podem estar envolvidos: linfonodos, fígado, baço, peritônio, testículos, olhos, articulações, tendões, músculos e ossos. Demonstra-se que, há um aumento seletivo na expressão de mRNA de IL-6, IL-8 e IL-10 nas lesões, uma indicação de uma resposta do tipo Th2. Além disso, TNF- α e TGF- β 1 estão presentes nos macrófagos das lesões nas reações¹⁰.

O paciente apresentava uma baciloscopia positiva, que caracteriza uma hanseníase multibacilar, mas após iniciada a PQT-MB começou a apresentar surgimento de lesões mais edemaciadas, eritematosas, infiltradas e dolorosas sugerindo um diagnóstico clínico de reação reversa. Realizou então uma biópsia da lesão confirmando o diagnóstico com a demonstração de granulomas na derme superior, entre anexos, com células epitelióides e macrófagos vacuolizados, além de restos bacilares, confirmando o diagnóstico. Isto pode ter ocorrido porque as respostas imunes desencadeadas por cada forma de hanseníase, são dinâmicas e apresentam variações espontâneas de reatividade com o tempo e tratamento.

CONCLUSÃO

O paciente descrito, apesar de ser comprovadamente multibacilar apresentou manifestação clínica e histopatológica de reação reversa, uma vez que a mesma caracteriza-se clinicamente por reativação das lesões preexistentes, que se tornam mais eritematosas, intumescidas, edematosas e infiltradas, ou surgimento de novas lesões com características semelhantes e histopatologicamente por apresentar edema intersticial e intracelular, expansão do granuloma, aumento marcante de linfócitos, células epitelióides, células gigantes e diminuição no número de bacilos. Desta

maneira, verificou-se um caso de reação reversa em paciente multibacilar apesar do decorrido anteriormente afirmar que o mais comum é que este tipo de reação ocorra em pacientes paucibacilares devido a indução de resposta imune celular ocasionada por esta forma de doença.

REFERÊNCIAS

1. Azulay RD. Dermatologia. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
2. Ministério da Saúde. Portaria Nº1073/GM de 26 de Setembro de 2000. Publicada no D.O.U. - 188-E -pg 18 -Seção 1 - 28 de Setembro, 2000.
3. Ottenhoff TM. Immunology of leprosy. Trop Geographical Med. 1994; 46:72-80.
4. Harboe M. The immunology of leprosy. In: Hastings RC, editor. Leprosy. 1st ed. New York: Churchill Livingstone; 1985. p. 53-87.
5. Sieling PA, Abrams JS, Yamamura M, Salgame P, Bloom BR, Rea TH, et al. Immunosuppressive roles for IL-10 and IL-4 in human infection: In vitro modulation of T cell responses in leprosy. J Immuno. 1993; 150:5501-10.
6. Murray HW, Rubin BY, Rothermel CP. Killing of intracellular L. Donovanii By lymphokine-stimulated human mononuclear phagocytes. Evidence that interferon is the activating lymphokine. J Clin Invest. 1983; 72:1506-10.
7. Kobayashi K, Kai M, Giodoh M, Nakata N, Endoh M, Singh RP, et al. The possible role of interleukin (IL)-12 and interferon-gamma-inducing factor/IL-18 in protection against experimental Mycobacterium leprae infection in mice. Clin Immunol Immunopathol. 1998; 88:226-31.
8. Sieling PA, Modlin RL. Regulation of cytokine patterns in leprosy. Ann New York Acad Sci. 1994; 730:42-52.
9. Goulart IB. Detecção de TGF- β 1 em lesões cutâneas de diferentes formas clínicas de hanseníase. Tese de Mestrado. Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia; 1995.
10. Modlin RL, Melancon-Kaplan J, Young SM, Pirmez C, Kino H, Convit J, et al. Learning from lesions: patterns of tissue inflammation in leprosy. Proc Natl Acad Sci U S A. 1988; 85:1213-7.
11. Naafs B. Leprosy Reactions. Trop Geographical Med. 1994 46:80-4.