

SEÇÃO ANÁTOMO CLÍNICA

GRANULOMATOSE DE WEGENER E HANSENIASE: APENAS UMA ASSOCIAÇÃO FORTUITA?

Raul Negrão FLEURY *
Paulo Rogério O. TABORDA **
Diltor V.A. OPROMOLLA ***

RESUMO - Os autores descrevem a história de um paciente portador de hanseníase virchoviana com mais de 28 anos de duração. Ele havia feito tratamento com sulfona e recebeu alta com a baciloscopia negativa. Continuou o tratamento, mas de maneira irregular, e foi reintemado 10 anos depois com lesões cutâneas ativas, e a presença de bacilos (++) em parte típicos, nos esfregaços cutâneos.

Com a suspeita de sulfono-resistência fez tratamento com clofazimina (CFZ) durante 12 meses, com regressão parcial das lesões cutâneas. Apesar de reiniciar a sulfona após esse período as lesões continuaram com aspecto regressivo, a baciloscopia apenas com bacilos granulosos, e passou a apresentar episódios eventuais de reação tipo eritema nodoso hansênico.

Quatro anos antes do óbito começou a manifestar sinais de insuficiência renal crônica, que foi relacionada clinicamente à amiloidose sistêmica secundária à hanseníase.

A autópsia demonstrou (1) intensa impregnação de CFZ nas mucosas da vias aéreas superiores, gástrica e intestinal, e nos linfonodos, (2) infiltrados virchovianos regressivos em múltiplas localizações com bacilos granulosos e em alguns órgãos como linfonodos, fígado e baço granulomas dimorícos com baciloscopia também positiva. 3) depósito de substância amiloide em vários órgãos mas principalmente ao nível dos rins: 4) uma lesão nodular necrotizante próxima ao brônquio principal do pulmão direito, evidenciando reação granulomatosa em paliçada e vasculites granulomatosas, interpretadas como manifestação pulmonar localizada de granulomatose de Wegener (GW). Tudo levou a crer que o paciente fosse portador de uma hanseníase dimoríca avançada com entorna nodoso, à qual se associou, fortuitamente ou não, a GW, seja na fase inicial ou como forma limitada, assintomática. Segundo a bibliografia consultada, a associação de duas doenças por imunocomplexos de como são a GW e a hanseníase com eritema nodoso ainda não foi previamente documentada.

Admite-se que GW possa relacionar-se a alguma bactéria, ainda indeterminada, que expõe proteases neutrofílicas, gerando anticorpos neutrofílicos anticitoplasmáticos (ANCAS). Segundo os autores a hanseníase talvez pudesse neste caso, constituir a doença bacteriana subjacente. Eles comentam também que o achado destes anticorpos na hanseníase pode sugerir a procura de manifestações da GW entre outros casos desta moléstia, que pode sugerir uma real associação entre estas duas intrigantes entidades clínicas.

Palavras-chave: granulomatose de Wegener, complicação; hanseníase.

**Chefe da Equipe Técnica de Clínica e Terapêutica do Instituto "Lauro de Souza Lima" - Bauru/SP

**Médico Dermatologista do Instituto "Lauro de Souza Lima"

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

1. RELATO DO CASO

Homem melanodérmico, com 40 anos de idade, lavrador, solteiro, natural da Bahia. O pai e um irmão eram sabidamente portadores de hanseníase.

Aos 11 anos apresentava anestesia no dedo anular e na borda cubital da mão direita, porém só procurou atendimento médico aos 18 anos (1950), quando apresentava numerosos hansenomas generalizados pelo corpo, rinite hanseniana e cicatriz na região plantar esquerda. Constatavam-se nervos cubital direito e fibulares comuns espessados. As baciloscopias dos esfregaços cutâneos e do muco nasal eram de 3+; hemoglobina (hb) de 11,5g e sedimento urinário normal. Caracterizado como hanseníase virchowiana generalizada em progressão, iniciou-se monoterapia sulfônica (AM), preconizada na época.

Após 8 anos de sulfonoterapia, aos 26 anos, recebeu alta, com baciloscopia negativa, contudo já apresentava amiotrofias nas mãos e fora submetido à amputação transmetatarsal do antepé direito 4 anos antes.

Decorridos mais de 10 anos (1968), encontrando-se sob monoterapia sulfônica irregularmente há 6 meses, retorna queixando-se de astenia, emagrecimento, edema de pernas, polidipsia, xerostomia e disфонia, com eventuais episódios de lipotimia e intercorrente hematúria macroscópica, sem queixas gastrointestinais ou cardíacas. Tabagista crônico, negava tosse ou dispnéia. Antecedente de dependência etílica ausente.

Ao exame físico, observava-se paciente de 36 anos, hipotrófico, em regular estado geral, consciente, anictérico, acianótico e com mucosas hipocoradas. Altura de 1,72m e 58kg de massa corporal. Pele difusamente infiltrada e brilhante. Facies leonina infiltrada, com madarose ciliar e superciliar total bilateralmente, nariz deformado e edemaciado, com pirâmide nasal desabada, mucosas nasais hiperemiadas. Pavilhões auriculares muito deformados, com infiltração e eritema; conduto auditivo externo e tímpanos normais. Mucosa bucal, palatal e faríngea com aspecto e coloração aparentemente normais e dentes em mau estado. Tiróide impalpável. *Ictus*

cordispalpável no 69 espaço intercostal esquerdo, a 8cm da borda esternal esquerda; desdobramento constante da 1ª bulha e sopro diastólico ++/4 na área mitral. Frêmito toracovocal diminuído na base do hemitórax direito e em todo o hemitórax esquerdo. Abdome plano, flácido, timpânico, indolor, sem massas palpáveis; fígado palpável a 2 dedos abaixo do rebordo costal direito, indolor. Linfonodos impalpáveis. Membros com musculatura hipotrofiada, amiotrofias tenar, hipotenar e de interósseos bilateralmente, reabsorções ósseas dos dedos das mãos e dos pés; flexão em garra mediocubital nas mãos. Amputação parcial (metatarsal) do pé direito, pequena úlcera calosa na região plantar esquerda e acavalgamento homolateral dos artelhos. Espessamento indolor dos nervos cubitais e fibulares comuns, bilateralmente.

Exames laboratoriais demonstraram glicemia de 90mg%; bilirrubinas totais de 1mg%; sedimento urinário com densidade de 1.007, proteinúria de 3+, cilindúria (cilindros numerosos, granulados e céreos) e hematúria; hemograma com 1.660.000 hemácias/mm³; hb de 6,5g; leucograma com 5.580 leucócitos: seg 50% (2.925), bast 4% (234), eos 10% (585), linf 26% (1521), mono 10% (585). Proto parasitológico de fezes com larvas de *S. stercoralis* e ovos de ancilostomídeos. Baciloscopia de 2+, com bacilos típicos e granulados. Proteinograma com 10g% de proteínas totais: albumina 2,3g% (3,4-4,3); alfa 1 globulina 0,6g% (0,2-0,5); alfa 2 globulina 0,9g% (0,4-0,8); beta globulina 1,0g% (0,6-0,9) e gama globulina 5,2% (1,1-1,8).

Permaneceu 42 dias internado e recebeu alta após tratamento das enteroparasitoses e reposição férrica, com hemograma de 3.010.000 hem/mm³ e hb 8g. Reintroduzida sulfonoterapia, realizou tratamento irregular até o retorno após 4 meses (13/4/70), motivado por úlceras plantares e ulcerações nas pernas de instalação lenta e progressiva. Havia, ainda, persistência da disфонia e constante secreção laringo-faríngea ("cuspideira" e "ronqueira"). Continuava com infiltração difusa da pele. Abreugrafia normal (28/04/70). Havia novamente enteroparasitoses (ancilostomíase e estrongiloidíase). A baciloscopia era de 3+ de bacilos típicos e granulados. Reiniciou tratamento diário com

sulfona, o qual se prolongou por 6 meses. No segundo mês deste tratamento apresentou quadro de astenia e artromialgias, mais intensas no Joelhos, porém mantendo-se afebril e normotenso, que foi interpretado como equivalente reacional hansênico. A mucosa nasal era atrófica e difusamente hiperemiada.

Completados os 6 meses de sulfonoterapia persistiam as 3+ de bacilos típicos e granuloso (06/07/70). O paciente continuava disfônico, queixava-se de lacrimejamento constante e hiperemia conjuntival e constatou-se perfuração septal e lesão máculo-papular na base da úvula.

A pele persistia infiltrada difusamente, com maior acentuação na face, nas orelhas, nos cotovelos e nos Joelhos. Palpavam-se poucas placas nodulares indolores e irregulares nos antebraços; no tronco aglomeravam-se pápulas liquenóides. As nádegas e as coxas apresentavam leve descamação furfurácea. A prova de dosagem da sulfona demonstrava os seguintes níveis sanguíneos: 0 h: 0,27mg%; 4 h: 0,35mg%; 8 h: 0,42mg%; 24 h: 0,27mg%.

Iniciado, então, (10170) tratamento diário com clofazimina (CFZ). Decorrido um mês, apresentava-se com astenia, artromialgias e tosse seca. Persistia a obstrução nasal, com estenose navicularbilateral e abundantes crostas hemáticas nas fossas nasais.

Reavaliações entre fevereiro e julho de 1971 demonstraram franca regressão das lesões cutâneas, observando-se hansenomas aplanados e cicatrizes no tronco, com difusa descamação ictiósica da pele pigmentada e baciloscopia variando entre 1 e 2+ de bacilos granuloso. Persistiam, porém, os sintomas das vias aéreas superiores e havia elevada velocidade de hemossedimentação (VHS), entre 74 e 77mm/h. Biópsias de pele (05/03/71 e 26/06/71) demonstraram MHV em regressão. Continuavam sendo tratadas as úlceras plantares recidivantes. Em outubro de 1971 submetido à osteotomia e osteossíntese para correção de deformidade do hálux esquerdo. Nova biópsia (11/10/71) demonstrava MHV com 2 a 3+ de bacilos típicos e granuloso. No mês seguinte surgiram discretos nódulos indolores no tórax, cuja biópsia (02/12/71) revelou MHV com 3+ de bacilos granuloso. Concomitantemente cursaram as primeiras

queixas de emagrecimento e vômitos matinais episódicos. Medicado, então, com talidomida (TH). Posteriormente apresentou outros episódios semelhantes. A baciloscopia era de 2+ e 3+ de bacilos típicos e granuloso, com VHS de 111 mm/h. Tendo concluído 12 meses de medicação com CFZ, reintroduziu-se sulfona diária.

Reinternado em 21/02/72 com queixa de artromialgias dos membros, fotofobia e vômitos matinais persistentes diários por 60 dias, antes do desjejum, sem dor abdominal ou alteração do hábito intestinal, que passaram a ocorrer após qualquer refeição. Havia dispnéia aos médios esforços, febre eventual, poliúria e nictúria. Pressão arterial (PA) de 150x90mmHg e frequência cardíaca (FC) de 100bpm. Infiltração da face, do tronco e dos membros, com ictiose e pigmentação pela CFZ. Mucosas úmidas e descoradas, com edema palpebral. Murmúrio vesicular diminuído no hemitórax direito, sem ruídos adventícios. Ritmo cardíaco regular, com hiperfonese da 1ª bulha nas áreas mitral e tricúspide e sopro diastólico curto, suave, 2+, na área mitral. Abdome flácido, indolor, com fígado a 2 dedos do rebordo costal direito, endurecido, e baço a um dedo do rebordo costal esquerdo. Numerosos nódulos no tronco e nos membros superiores. Espessamento cubital doloroso à direita. Baciloscopia de 2+ de bacilos granuloso, estando no 3º mês de reinício de sulfonoterapia. Os exames laboratoriais na ocasião revelaram: glicemia de 108mg%; uréia 225mg% e creatinina 13mg%; urinal com pH ácido, densidade 1018, proteinúria de 4+ e numerosíssimas hemácias; uroculturas com 10^3 bactérias/ml (*S. albus*); hemogramacom 2×10^6 hemácias/mm³, hb 4,5g%, ht 12% e leucograma com 6.300 leucócitos/mm³ (seg 68%, bast 9%, eos 6%, linf 18%); tempo de protrombina 14s (81%). Proteinograma mantinha hipergamaglobulinemia, com 5,7g% de proteínas totais: alb 0,97g%, alfa 1 glob 0,33g%, alfa 2 glob 0,43g%, beta glob 0,64g% e gamaglobulina 3,33g% (1,1-1,8). Telerradiografia de tórax demonstrou campos pleuropulmonares normotransparentes. Estudo radiológico de estômago e duodeno revelou estômago de capacidade conservada, morfologia, topografia, motilidade, sensibilidade e mucosas normais. Trânsito moroso e esvaziamento retardado. Bulbo

duodenal de configuração conservada, sem deformações próprias de lesão ulcerosa no duodeno, cuja mucosa era normal.

Reinstituída TH e administrados 500m1 de sangue total. Nos dias seguintes apresentou ligeira melhora do estado geral, porém persistiam os vômitos. Queixava-se de estar emagrecendo continuamente. A propedêutica cardiopulmonar mantinha-se a mesma, sem edema dos membros. A diurese diária variava entre 800 a 1000m1, com creatinina 13mg% e uréia 225mg%. Persistiam proteinúria de 4+ e hematúria, sem leucocitúria. Hemograma com 3×10^6 hemácias, hb 8,7, ht 23% e leucograma praticamente inalterado; reticulócitos 0,2% e ferro sérico 256mg% (nl: 80-120). Submetido à biópsia hepática (08/03/72), que demonstrou arquitetura hepática preservada, com proliferação difusa de células de Kupffer e, em algumas áreas, nos sinusóides havia arranjo nodular de grupamentos de histiócitos, com núcleos ovóides, vesiculosos ou picnóticos. Baciloscopia positiva (1+ bacilos granulados).

Em 22/03/72 continuava afebril e normotenso, queixando-se de fotofobia e lacrimejamento constante, com secreção esbranquiçada, sem melhora mediante prolongada antibioticoterapia. Encontrava-se astênico e com leve dispnéia, contudo sem tosse. Descorado, com hálito urêmico e edema sacral. Propedêutica cardiopulmonar conservada, com murmúrio vesicular normal, sem ruídos adventícios.

Em 09/04/72 permanecia astênico, com fotofobia, dor de garganta e obstrução nasal. Persistiam náuseas e vômitos. PA de 140x70mmHg, FC de 100bpm e leve edema pré-tibial. Urina 1 conservava proteinúria (4+), hematúria e cilindrúria.

Na semana seguinte apresentou-se mais prostrado, normotenso, com dor torácica ventilatório-dependente, respiração ruidosa e profunda (FR: 20 inc/min); murmúrio vesicular simetricamente normal, sem edema sacral ou pré-tibial. Queixou-se de dois episódios autolimitados de escarro sanguinolento. Exames laboratoriais: sódio 122mEq/l, potássio 6,9mEq/l, cloro 100mEq/l, bicarbonato 8mEq/l, uréia 320mg% e creatinina 14,6mg%. Manteve-se a correção dos distúrbios hidroeletrólíticos.

Em 18/04/72 o paciente estava dispnéico, com hálito urêmico e não reagia aos estímulos. Auscultavam-se bulhas hiperfonéticas, extrassistolia (16/min) e desdobramento constante da 1ª bulha. Murmúrio vesicular preservado e muitos roncos de transmissão. O hemograma revelou $1,7 \times 10^6$ hemácias, hb 3g%, ht 11%, VCM 64, HCM 20; 6.500 leucócitos (seg 84%, bast 5%, linf 9%, mono 2%) e glicemia de 108mg%. No dia posterior, embora continuasse dispnéico, seu estado geral parecia melhor: encontrava-se contactante e respondia a perguntas. Não apresentava mais vômitos ou dores. O débito urinário era de 700ml.

Em 21/04/72 estava normotenso, respirava sem dificuldades e apresentava diurese de 300m1. No dia seguinte encontrava-se obnubilado e novamente comatoso. A respiração, conquanto ruidosa, era calma. Persistia normotenso e com hiperfonese das bulhas cardíacas. Os pulmões estavam livres. Não havia edemas e a diurese, nas últimas 12 horas, somava 550m1 de débito.

Poucas horas após este último exame físico o paciente foi a óbito.

A autópsia revelou, ao lado de extenso comprometimento específico (hanseníase) cutâneo-neural e visceral, amiloidose sistêmica secundária com intensa contração renal e alterações viscerais próprias da insuficiência renal. Observou-se, também, intensa impregnação visceral por CFZ (Lampren) (Fig. 1) e lesão pulmonar à direita (Fig. 2), com extensa necrose e exsudação de neutrófilos (Fig. 3); reação granulomatosa em paliçada (Fig. 4) e vasculites granulomatosas, sem evidências de B.A.A.R. ou fungos (Fig. 5).

2. DISCUSSÃO

Trata-se de um paciente classificado cl ínico-laboratorialmente como portador de hanseníase virchoviana, cuja doença começara há mais de 28 anos. Depois de ter obtido alta, com a baciloscopia negativa, continuou o uso dasulfona de maneira irregular e foi reintemado 10 anos depois com lesões cutâneas novamente em atividade e com 2+ de bacilos, em parte típicos, nos esfregaços.

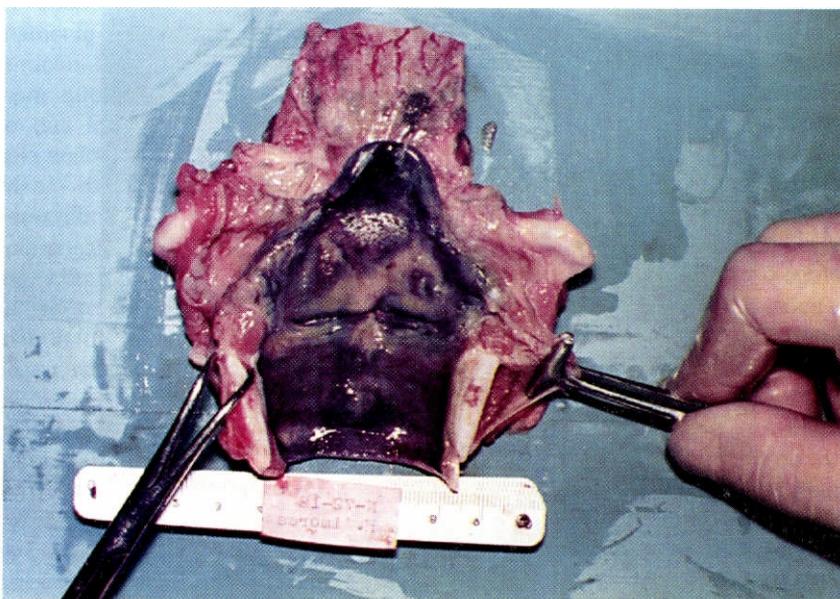


Fig. 1 - Laringe: intensa pigmentação pela clofazimina.

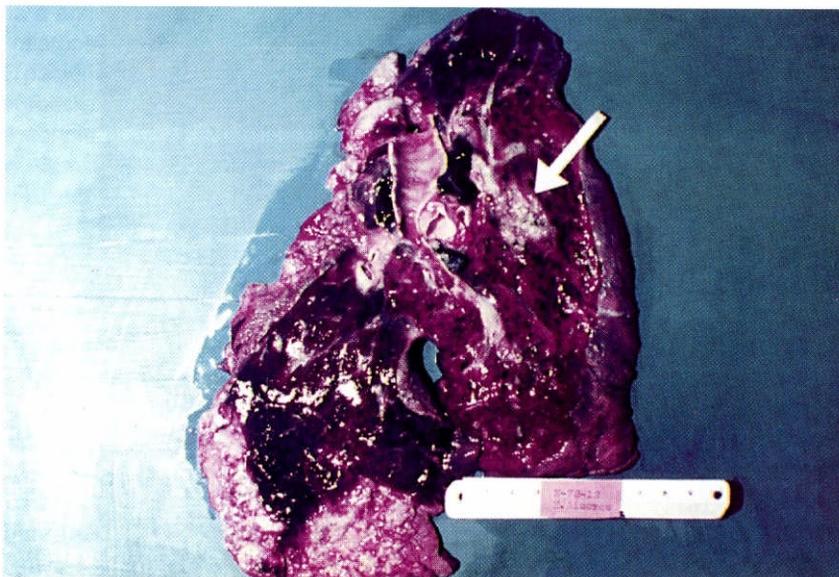


Fig. 2 - Pulmão direito: lesão nodular necrotizante próxima ao brônquio principal.

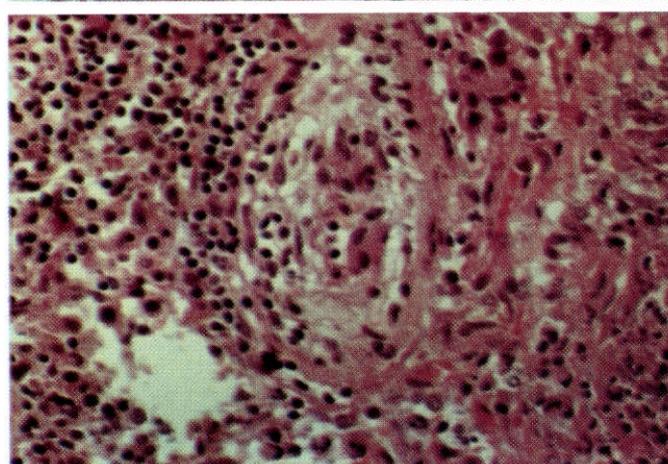
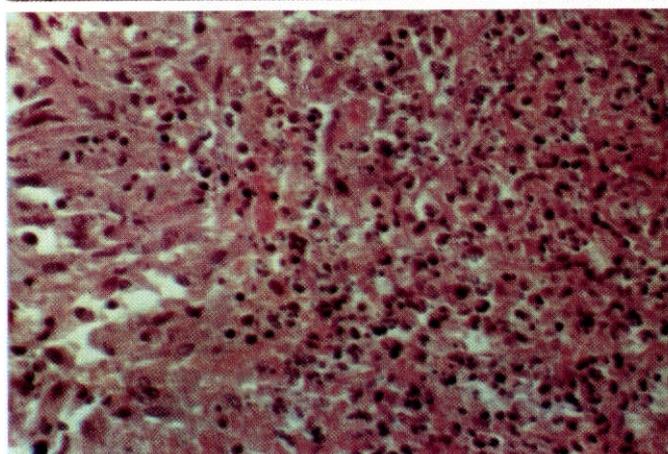
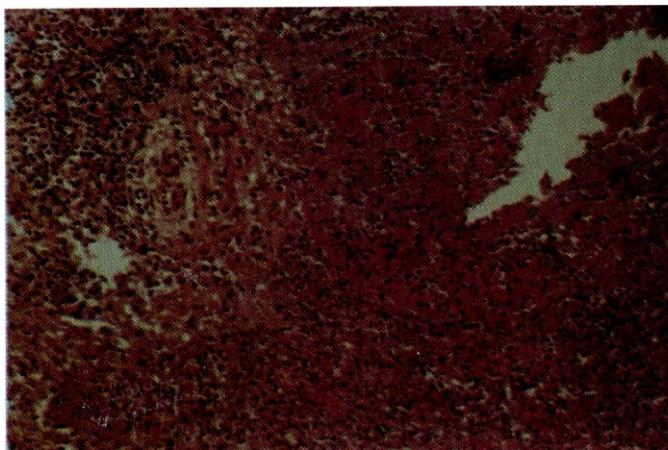


Fig. 3 - Lesão necrotizante e granulomatosa pulmonar. Aspecto geral (HE, 40x).

Fig. 4 - Detalhe da figura anterior, evidenciando necrose com exsudação de neutrófilos e reação granulomatosa periférica em paliçada (HE, 160x).

Fig. 5 - Detalhe da fig. 3, evidenciando vasculite granulomatosa na periferia da área necrotizante (HE, 160).

Sob suspeita de resistência à sulfona, iniciou tratamento experimental com a CFZ, que teve a duração de 12 meses. Depois desse período, em que foi observada uma franca regressão das lesões cutâneas, retornou à monoterapia sulfônica.

Daí em diante o quadro dermatológico permaneceu com aspecto regressivo, com baciloscopia positiva, mas apenas com bacilos granulados, com a intercorrência de alguns episódios de reação tipo eritema nodoso hansênico, que foram tratados com talidomida.

Quatro anos antes do óbito (1968), o paciente já apresentava anemia, hematúria macro e microscópica, proteinúria de 3+ e cilindrúria com numerosos cilindros granulados e cêreos. A insuficiência renal foi evoluindo e no início de 1972, além de VHS bastante elevada, e uma anemia importante, o paciente apresentava altas taxas de uréia e creatinina. O óbito ocorreu nesse mesmo ano.

Essa insuficiência renal em um indivíduo sem hipertensão arterial prévia, sem uma história anterior de comprometimento renal, portador de hanseníase virchoviana de longa duração, que vinha sofrendo surtos reacionais do tipo eritema nodoso, foi considerada clinicamente como secundária à amiloidose.

A necropsia confirmou as observações clínicas. O paciente apresentou infiltrados virchovianos regressivos em múltiplas localizações, com baciloscopia positiva e bacilos de aspecto granuloso. Além disso, constatou-se depósito de substância amilóide em vários órgãos, principalmente nos rins, tal como acontece na amiloidose sistêmica secundária a outras doenças, como tuberculose e sífilis⁷.

Alguns fatos contudo chamam a atenção: um deles foi a intensa impregnação de CFZ nas mucosas da vias aéreas superiores, gástrica e intestinal, e nos linfonodos⁷. Há poucos relatos na literatura de necrópsias de pacientes que haviam tomado CFZ.

A CFZ é um corante, um composto rimino, que cora bastante a pele, cuja coloração acentua-se ainda mais ao nível das lesões cutâneas²⁷. Doses altas desse medicamento podem causar depósitos de cristais na parede intestinal, levando a manifestações ao nível do aparelho digestivo, que podem simular um quadro de abdome agudo³

O paciente, contudo, não apresentou em vida nenhum sinal devido a esse intenso depósito de corante nas mucosas. Os únicos efeitos indesejáveis que podem ser atribuídos à CFZ, neste caso, foram a pigmentação da pele e o seu aspecto ictiosico.

No Brasil, dados de dezembro de 1995²⁶ referem que 29% dos pacientes hansenianos (32.537 casos) ainda recebem monoterapia. Desde a introdução da multidrogaterapia (MDT), em 1982, cerca de 6,7 milhões de pacientes foram curados, incluindo 2,5 milhões de casos antigos. Com relação à CFZ vale, ainda, dizer que, apesar de lhe ser atribuído um efeito antiinflamatório, tanto que é preconizado para tratamento das reações tipo II, o paciente apresentou, na sua vigência, alguns surtos de eritema nodoso, que necessitaram o uso de talidomida para o seu controle^{17,19}.

Outros fatos que merecem consideração são o encontro, em alguns órgãos, de granulomas dimorfos com bacilos e o achado de uma pneumonite aguda, focal, granulomatosa e necrotizante no pulmão direito. Os granulomas dimorfos encontrados em linfonodos, fígado e baço, com baciloscopia positiva, devem ser específicos da hanseníase.

Na pele infiltrados de diferentes tipos, tuberculóides e virchovianos, têm sido descritos nos pacientes dimorfos²⁰. Também, pacientes aparentemente virchovianos podem, antes, durante ou após o tratamento, apresentar quadro agudo, com o súbito aparecimento de lesões tuberculóides eritematosas, que caracterizam as reações tipo I de Jopling²¹. O quadro histopatológico nesses casos, mostra granulomas tuberculóides ao lado de infiltrados virchovianos de aspecto regressivo, com ou sem bacilos, aliado a congestão vascular e edema intra e extracelular⁶.

Poder-se-ia aventar, então, que o paciente em questão pudesse estar sofrendo uma reação reversa (reação tipo I) com manifestações mais evidentes ao nível das vísceras, apesar de não haver nada semelhante descrito na literatura. Todavia este não deve ser o caso, pois na pele constatavam-se clinicamente somente nódulos de eritema nodoso e ao nível histológico, ausência de granulomas dimorfos; ademais, nas vísceras o quadro histológico, apesar de dimorfo, não era reacional.

O número de necrópsias realizadas nos pacientes com hanseníase não é grande⁹, por isso não se pode dizer qual a frequência de casos como este, ora em discussão. Contudo a concomitância da apresentação de granulomas dimorfos ao nível visceral e de infiltrados virchowianos ao nível cutâneo, foi previamente observada em algumas das nossas necrópsias. Isto tem sido interpretado como a possibilidade de que um dimorfo avançado possa desenvolver um granuloma do tipo tuberculóide, quando houver poucos bacilos se multiplicando. Isto é, em um paciente dimorfo com pouca resistência, a velocidade de multiplicação bacilar é maior do que a velocidade de lise micobacteriana realizado pelos seus macrófagos. Assim, sem tratamento, após algum tempo, estas células incapazes de frear a multiplicação do *M. leprae* se transformam em macrófagos indiferenciados e, por conseguinte, em células de Virchow, que traduzem clinicamente aspectos virchowianos. Nestes casos, nos locais onde a multiplicação bacilaré mais tentado que a habitual, com reduzido número de bacilos viáveis, tal qual nas vísceras devido à temperatura mais elevada, os macrófagos, mesmo com taxa de lise baixa, poderão montar uma resposta tuberculóide. Assim, o paciente poderia apresentar infiltrado virchowiano ao nível da pele, onde os bacilos encontram condições melhores para o seu desenvolvimento, e expressar nas vísceras granulomas tuberculóides ou dimorfos.

O quadro observado no pulmão parece mais curioso ainda. Vasculites proliferativas e granulomatosas nas áreas de necrose no pulmão direito, com extensão do processo aos folhetos pleurais da base direita e linfonodo hilar, não são compatíveis com hanseníase. Adoecanção ataca o pulmão¹, e mesmo que se possa encontrar raros bacilos no interior de macrófagos, nunca observamos uma reação inflamatória específica da hanseníase nesse nível. Por outro lado, as manifestações histológicas observadas encerram todas as características da granulomatose de Wegener (GW)^{2,5,8,18}.

Wegener[®] descreveu esta entidade em 1936 e hoje admite-se que haja uma base imunológica, mediada por imunocomplexos. Demonstraram-se no período inicial da GW ativa,

complexos imunes circulantes^{2,12} e depositados na parede de vasos renais.^{14,29} Aventou-se, também, uma possível associação com infecção bacteriana não identificada 2^a.

Ela é considerada uma doença sistêmica relativamente rara, com incidência estimada de 1: 100.000/ano, é duas vezes mais freqüente no sexo masculino e predomina no grupo etário entre os 25 e 50 anos.^{2,8,15,23}

Em geral, descrevem-se duas variantes.* A variante generalizada ou clássica, caracterizada pela tríade clinico-patológica : 1) vasculite granulomatosa necrotizante envolvendo o trato respiratório; 2) envolvimento dos vasos renais; e 3) vasculite necrotizante de grau variável que envolve pequenas artérias e veias de múltiplos órgãos inclusive a pele, e especialmente pulmões, rins, articulações e trato gastrointestinal. Por sua vez, na variante limitada não h* envolvimento renal. Esta forma é quatro vezes mais frequente.²²

O comprometimento do trato respiratório é o achado mais significativo da GW. Fauci e Wolff⁵ estudaram 80 casos de GW e notaram doença pulmonar em todos, variando os sintomas desde dor torácica e dispnéia, até hemorragia pulmonar. Podem ocorrer casos assintomáticos²² ou de comprometimento transitório.⁴ Foram assinaíadas, também, formas limitadas com grave comprometimento dos linfonodos mediastinais e hilares¹⁰.

O nosso paciente apresentou sinais e sintomas de envolvimento do trato respiratório superior e um quadro sistêmico, inclusive com comprometimento dos rins. No entanto, todas essas manifestações, que poderiam sugerir GW, foram sem dúvida devidas à hanseníase. Em casos como este, inclusive os aspectos sorológicos podem gerar confusões, pois a reação de eritema nodoso constitui-se como que uma doença por imunocomplexos e, tal qual a GW, pode apresentar hipergamaglobulinemia e autoanticorpos circulantes^{4,19,24,25}.

Quanto às manifestações pulmonares do caso, por duas vezes houve sinais transitórios de envolvimento pulmonar, mas o estudo radiológico de tórax demonstrou-se normal. Conjecturar que a GW tenha propiciado recidivada hanseníase, após suposta cura com sulfoterapia irregular, parece inconsistente devido a cronicidade e a limitação do quadro.

Tudo leva a crer que o paciente fosse portador de uma hanseníase dimorfa avançada, à qual se associou a GW. Esta provavelmente estaria em uma fase inicial ou seria um daqueles casos limitados, assintomáticos.

Seria uma simples associação entre os dois processos ou poderia haver uma afinidade etiológica maior?

Ambos apresentam aspectos de doenças autoimunes e a GW parece estar associada a doença bacteriana que exporia proteases neutrofílicas, gerando anticorpos neutrofílicos anticitoplasmáticos (ANCAs).²⁵ Por sua vez, a hanseníase com eritema nodoso poderia, neste caso, ser a doença bacteriana associada. Se isso

correspondesse a realidade, um número maior de necrópsias de pacientes virchovianos ou dimorfos avançados, com eritema nodoso, talvez revelasse mais casos iguais ao nosso.

De qualquer modo, seria oportuno a determinação do ANCA, que geralmente é imunoglobina G, em pacientes de hanseníase com eritema nodoso. Apesar do ANCA poder ser negativo na GW ativa,²² esta se acompanha frequentemente do ANCA-c (citoplasmático: proteinase 3 ANCA) e, mais raramente, do ANCA - p (perinuclear: mieloperoxidase ANCA¹³). A positividade destes anticorpos na hanseníase poderia sugerir uma real associação entre estas duas intrigantes entidades clínicas.

ABSTRACT -The authors review a case of a male patient presenting borderline lepromatous leprosy for 28 years. After release from treatment (with negative skin-smears) he was under irregular dapsons monotherapy. Ten years later he showed again active skin lesions with positive skin smears (2+ with some solid stained bacilli).

Suspecting of dapsons resistance, he was put under Clofazimine for 12 months showing partial regression of the skin lesions. Although he continued to use dapsons after this period, the skin lesions continued to show regression and skin smears presented no solid stained bacilli. Episodes of ENL were note in this period.

Four years before death, he began to present signs of Chronic Renal Failure which was related to a probable secondary amyloidosis due to leprosy.

Autopsy revealed (1) intense impregnation of CFZin the mucosa of the upper air up-pathway stomach and bowels, as well as in limphnodes; (2) regressive lepromatous infiltrate with positive bacilloscopy with granular bacilli in various sites and some organs such as liver, spleen and limphnodes; (3) amyloid deposits in several organs and (4) a necrotizing nodular lesion close to the principal bronchi of the right lung, showing palisaded granuloma and granulomatous vasculitis, which was interpreted as a localized pulmonary manifestation of Wegener's Granulomatosis (WG). The evidences showed that it was indeed a case of advanced borderline leprosy associated, fortuitously or not, to a WG, in the initial phase or an asymptomatic limited form. There is no mention of such association in the literature.

It is assumed that the WG could be related to some unidentified bacteria which exposes neutrophilic proteases producing antibodies to neutrophil cytoplasmic antigens (ANCAs). The authors suggest the possibility of leprosy, to be the underlying bacterial disease in this case. The determination of these antibodies in leprosy and the search for WG may suggest a real association between these two intriguing clinical entities.

Key-words: Wegener's granulomatosis, complication; leprosy.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGUAS, J.T. Lepra visceral y endocrine. **Rev. Leprologia-Fontilles**, 20(5):1101-14,1996.
2. ANDRASSY, K. Rapidly progressive glomerulonephritis and Wegener's granulomatosis. **Nephrologie**, 13(6) 279-81, 1992.
3. BRASIL, M.T.L.R.F.; OPROMOLLA, D.V.A. et al. Results of a surveillance system for adverse effects in leprosy's WHO/MDT. **Int.J.Leprosy**, 64(2):97-104,1996.
4. CHYU, J.Y.H.; HAGSTROM, W.J. et al. Wegener's granulomatosis in Childhood. **J. Am. Acad. Dermatol.**, **10**: 341-6. 1984.
5. FAUCI, A.S. et al. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. **Ann. Intern. Med.**, 98: 76-85, 1983.
6. FLEURY, R.N.; TONELLO, C.S. et al. Hanseníase dimorfa com surtos de reação hansênica e lesões viscerais. **Hansenol. Int.**, 4:116-25,1979.
7. FLEURY, R.N. in: Silva, I.M. **Dermatologia**, Rio de Janeiro-São Paulo: Atheneu, p. 89-100, 1983.
8. FRANCES, C. et al. Wegener's granulomatosis: dermatological manifestations in 75 cases with clinicopathologic correlation. **Arch. Dermatol.**, 130(7): 861-67, 1994.
9. FURUTA, M. et al. Leprosy and malignancy: autopsy findings of 252 leprosy patients. **Int. J. Dermatol.**, 58(4):697-703,1990
10. GUTIERRES-RAV, V.M.; AYERZA, M.A. Hilar and mediastinal lymphadenopathy in the limited form of Wegener's granulomatosis. **Thorax**, 46(3):219-20,1991.
11. HAMMAR, S.P. Granulomatous vasculitis. **Semin. Respir. Infect.**, **10** (2): 107-20,1995.
12. HOWELL, S.B.; EPSTEIN, W.V. Circulating immunoglobulin complexes in Wegener's granulomatosis. **Am. J. Med**, 60:259-68, 1976.
13. JENNETTE, C.J. et al. Vasculitis affecting the skin: a review. **Arch.Dermatol.**,**130:899-906, 1994.**
14. KAVANAGH, G.M. et al. Eritema elevatum diutinum associated with Wegener's granulomatosis and IgA paraproteinemia. **J.Am. Acad. Dermatol.**, 28 (5 pt 2): 846-9, 1993.
15. KRAFCEK, S.S. et al. Wegener's granulomatosis in the elderly. **Chest**, 109 (2): 430-7, 1996.
16. LEAVIT, R.Y.; FAUCI, A.S. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. **Arthritis Rheum.**, 33: 1101-7, 1990.
17. LOCKWOOD, D.N.J. The management of erythema nodosum leprosum: current and future options. **Lepr. Rev.**, 67: 253-9, 1996.
18. MANGOLD, M.C.; CALLEN, J.P. Cutaneous leukocytoclastic vasculite associated with active Wegener's granulomatosis. **J. Am. Acad. Dermatol.**, **26** (4): 579-84, 1992.
19. NAAFS, B. Treatment of Reactions and Nerve Damage. **Int.J.Leprosy**, 64(4): S21-28, 1996.
20. OPROMOLLA, D.V.A.; FLEURY, R.N.; TABORDA, P.R.O. Caso de Hansen íase virchoviana subpolar tratado com a PQT/OMS. **Hansenol. Int.**, **21(1-2)**: 67-74, 1996.
21. RIDLEY, D.S.; JOPLING W.H. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. **Int.J.Leprosy**, 34(3):255-73,1966.
22. ROOK, A. et al. eds. **Textbook of Dermatology**. 5th ed. Oxford: Blackwell, 1988.
23. ROTTERN, M.; FAUCI, A.S. et al. Wegener granulomatosis in children and adolescent: clinical presentation and outcome. **J. Pediatr.**, 122(1): 26-31,1993.

FLEURY, R.N. Granulomatose de Wegener e Hanseníase: apenas uma associação fortuita?

24. SARNO, E.N.; SAMPAIO, E.P. The role of inflammatory cytokines in the tissue injury of leprosy. **Int. J. Leprosy**, 64(4): S69-S74, 1996.
25. SOUKIASIAN, S.H. et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole for escleritis associated with limited Wegener's granulomatosis: use of histopathology and anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) test. **Cornea** 12(2): 174-80, 1993.
26. VASQUEZ, F.A., VARELA, N.N. et al. Enfermedad de Hansen en el Mercosur. **Acta Leprologica**, 10(2): 79-84, 1996.
27. WARNDORFF, D. Clofazimine-resistant leprosy. A case report. **Int. J. Leprosy**, 50:139-42, 1982.
29. WEGENER, F. Über generalisierte septische gefässerkrankungen. **Verh. Dtsch. Ges. Pathol.**, 29:202-210, 1936.
29. WEISS, M.A.; CRISSMAN, J.D. Renal biopsy findings in Wegener's granulomatosis: segmental necrotizing glomerulonephritis with glomerular thrombosis. **Human Pathol.**, 15: