

I - INTRODUÇÃO

1.1 - Aspectos Gerais

A hanseníase é uma doença infecciosa de evolução crônica, causada pelo *Mycobacterium leprae*, bacilo Gram positivo, álcool ácido resistente descoberto por Hansen, em 1873. Trata-se de moléstia sistêmica, de aspectos clínicos proteiformes, que apresenta alterações laboratoriais e imunológicas muito semelhantes às das doenças difusas do tecido conjuntivo, sendo uma das mais complexas e fascinantes de todas as doenças bacterianas^(42, 43, 115, 122).

Excetuando a *Pseudomonas aeruginosa* (*B. pyocyaneus*) e o *Bacillus anthracis*, o *M. leprae* é o mais antigo microrganismo patogênico conhecido do homem⁽⁵⁵⁾ e apesar disso, até hoje não foi possível cultivá-lo. Grandes progressos no conhecimento de sua biologia foram feitos a partir de 1960, com inoculações na pata do camundongo⁽¹⁰³⁾, no rato timentomizado e irradiado⁽⁹²⁾ em 1966, e no tatu em 1971⁽⁵⁸⁾. Hoje sabe-se que o tempo de multiplicação do bacilo é longo (12 a 14 dias), que pode permanecer viável em insetos e também fora do organismo humano por até 7 dias.

O bacilo de Hansen parece ser germe pouco patogênico e o maior risco a que está sujeito um indivíduo suscetível moléstia, é o de convívio domiciliar com paciente bacilífero por tempo prolongado. Os germes eliminados em grande quantidade pelas secreções nasais e da orofaringe penetram no organismo provavelmente por soluções de continuidade da pele, ou através das vias aéreas superiores⁽⁷⁸⁾.

Por outro lado, não há evidência de que fatores raciais, ambientais, sexo ou idade desempenhem papel na suscetibilidade dos indivíduos e infecção^(9, 55).

Há no mundo cerca de 15 milhões de pacientes com hanseníase, distribuídos principalmente nos países tropicais e subtropicais. No Brasil existem aproximadamente meio milhão de doentes.

1.2 - Classificação

Desde as primeiras descrições da hanseníase, no século XIX, já se tinha o conceito básico de que a doença podia ser dividida em dois tipos principais⁽²⁴⁾ que foram denominados nodular e anestésico, por DANIELSEN

& BOECKE ⁽²⁷⁾ em 1848. Desde essa época vários estudos foram sendo realizados e uma vasta e confusa terminologia foi criada.

A partir de 1930 diversos trabalhos foram desenvolvidos, sendo particularmente(11) os de RABELLO & RABELLO(8), BECHELLI et al. , SOUZA LI-(108), FERNANDES(34) e SCHUZMAN(101), que permitiram a elaboração da uma Classificação Sul-Americana (93), apresentada em Havana em 1948. Sem dúvida essa classificação foi fundamental para dirimir muitas dúvidas e a base da Classificação de Madri(94),1953 Esta e, hoje, a mais utilizada e admite os seguintes tipos, grupos e variedades: grupo indeterminado; grupo "borderline" ou dimorfo; tipo virchoviano, com variedades macular, difusa, infiltrada e nodular; tipo tuberculóide, com variedades macular, major e minor.

Na realidade, do ponto de vista clínico, baciloscópico, histopatológico e imunológico, a hanseníase apresenta um espectro praticamente contínuo de tipos clínicos entre os polos tuberculóide e virchoviano.

RIDLEY e JOPLING⁽⁹⁶⁾ propuseram uma classificação em cinco grupos, baseados principalmente em características histológicas: tuberculóide polar (TT), "borderline" tuberculóide (BT), "borderline" centro do espectro (BB), "borderline" lepromatoso (BL) e lepromatoso (LL). Eles também admitiram, como os autores da classificação de Madri, que as formas polares do espectro (TT e LW eram estáveis, ao passo que o grupo dimorfo seria instável, podendo os doentes caminhar no espectro em direção ao polo virchoviano ou tuberculóide, na dependência da multiplicação bacilar e principalmente do tratamento bacteriostático. No trabalho original os autores apresentaram resultados da aplicação dessa classificação na avaliação da terapêutica sulfônica. Partiram da premissa que sendo a sulfona uma droga bacteriostática, a efetividade da terapêutica com redução dos bacilos estaria na dependência da resistência dos pacientes. Esse fato foi posteriormente confirmado, o tratamento é mais efetivo com cura progressivamente mais rápida a medida que se caminha no espectro em direção da tuberculóide. A classificação de RIDLEY e JOPLING tem sido amplamente utilizada pelos pesquisadores, pois apresenta boa correlação anatomo-clínica, sendo particularmente útil no estudo das reações hansênicas

Foi sugerida posteriormente uma subdivisão dos virchovianos, com a identificação de um subtipo denominado lepromatoso indefinido (LI) o qual, na realidade era um "borderline" que por não ser tratado, adquiriu aspectos clínicos lepromatosos. Atualmente prefere-se o termo lepromatoso

subpolar (LLS) para distinguí-lo do lepromatoso polar (LLP). No polo tuberculóide, RIDLEY⁽⁹⁷⁾ acabou por admitir um subtipo denominado tuberculóide secundário (TTs), que corresponde à hanseníase tuberculóide reacional.

A escolha da melhor classificação a ser utilizada está, na dependência da característica do trabalho realizado ⁽³⁹⁾ . Entretanto é fundamental que a classificação dos pacientes seja a mais perfeita possível, para que os conceitos obtidos no estudo possam ser valorizados⁽¹⁰⁾

1.3 - Aspectos Clínicos

1.3.1 - Grupo Indeterminado

A maioria das pessoas que entra em contato com o *M. leprae* não adoece, porque apresenta mecanismos imunológicos efetivos que destroem o bacilo rapidamente. Os indivíduos suscetíveis, após período de incubação variável, apresentarão área anestésica ou hipoestésica ou macula hipocrômica ou eritematohipocrômica com distúrbio de sensibilidade^(9,55,74,108) Nessa fase não há comprometimento de troncos nervosos e nenhuma alteração laboratorial ou sintomatologia de doença sistêmica; segundo ABE et al. (2)aproximadamente 50% dos doentes já apresentam anticorpos específicos contra antígenos bacilares detectados através do teste FLA-ABS (Fluorescent Leprosy Antibody Absorption), sem outras alterações imunológicas demonstráveis. A reação de Mitsuda é negativa e a histopatologia, apesar de sugestiva, não é patognômica, a não ser que o *M. leprae* seja encontrado^(18,35,50,97).Nessa fase os pacientes são classificados no grupo indeterminado e doença pode permanecer tacionada ou mesmo regredir espontaneamente; nos de menor resistência evoluirá após dois a cinco anos para os tipos tuberculóide ou virchoviano ou para o grupo dimorfo.

1.3.2 -Hanseníase tuberculóide

Nesse tipo podemos reconhecer as variedades tórpida e reacional, que correspondem respectivamente As variedades minor e major da classificação de Madri.

Na hanseníase tuberculóide tórpida as lesões cutâneas determina-

das transformam-se gradualmente em placas bem delimitadas, com superfície irregular de bordas elevadas, em geral, pouco numerosas e assimétricas. As lesões apresentam marcada diminuição da sensibilidade tátil, térmica e dolorosa e as vezes apresentam espessamento de nervo superficial, que emerge do seu interior formando a "lesão em raquete", muito característica dessa forma clínica ^(9,40,74)

Na hanseníase tuberculóide reacional as lesões são em geral numerosas, aparecem subitamente, e se apresentam sob a forma de placas eritematosas ^(74,101,111) bem delimitadas

Na hanseníase tuberculóide qualquer que seja a variedade a doença fica restrita a pele e nervos. Raros estudos demonstraram presença de granulomas tuberculóides com *M. leprae* em linfonodos ⁽¹⁰⁷⁾, fígado ^(107,116), testículos ⁽⁵²⁾ e bacilos em músculos ^(77, 107). Entretanto, mesmo nesses casos, o acometimento é discreto e sem repercussão clínica.

Habitualmente poucos nervos periféricos são comprometidos e de maneira assimétrica, ressaltando-se porém que geralmente esse processo é muito intenso. Em ordem de frequência, os nervos mais lesados são: cubital, mediano, tibial posterior, ciático poplíteo externo, facial e radial ^(40,57,83).

Os exames de fase aguda do soro são normais, o teste FLA-ABS segundo ABE (2) positivo em 81,8% dos casos, e não são detectadas outras alterações imunológicas. A baciloscopia, apesar de poder ser transitoriamente positiva nas fases de agudização, rapidamente se torna negativa ⁽⁷⁴⁾. A reação de Mitsuda é fortemente positiva, geralmente acima de 10mm na variedade tórpida e entre 5 a 10mm na forma reacional ⁽⁷⁴⁾.

Do ponto de vista histológico, as alterações são caracterizadas por granulomas tuberculóides, com células epitelióides bem diferenciadas e células gigantes tipo Langhans, circundadas por halo linfocitário ^(35,50,97).

1.3.3 - Hanseníase virchoviana

Nesse tipo as lesões de pele são difusas e praticamente se estendem por todo o tegumento, dando ao mesmo um tom ferruginoso, onde nódulos denominados hansenomas podem ser observados. Frequentemente ocorre madarose supraciliar, ciliar e rarefação dos pelos de outras áreas, com exceção das regiões axilares e pubiana. A intensidade do quadro cutâneo variável, havendo casos de infiltração discreta, dificilmente notada, bem como pacientes

com infiltrações acentuadas apresentando a típica facies leonina(9,18,55) Não há resistência à disseminação bacilar e assim sendo, mucosas e vísceras são invadidas; a mucosa nasal e particularmente comprometida, podendo haver perfuração do septo e desabamento da pirâmide nasal(9,18,55); os órgãos ricos em sistema reticuloendotelial como linfonodos, baço, fígado, medula óssea e os de baixa temperatura como olhos e testículos são frequentemente lesados; sistema nervoso central, trato respiratório inferior, genitais femininos, tubo digestivo, coração e grandes vasos são poupados^(35,50,69,97). A neuropatia periférica nos virchovianos é geralmente tardia, simétrica e mais generalizada. Os nervos comprometidos são os mesmos descritos no tipo tuberculóide^(40,57,74,83)

É frequente o encontro de amiloidose, que é causa comum de óbito entre virchovianos, principalmente pela insuficiência renal que acarreta^(35 50, 104).

Habitualmente os exames da fase aguda do soro estão alterados e é freqüente o encontro de hipergamaglobulinemia. Vários autoanticorpos como fator reumatóide, célula LE, fatores antinucleares, anticorpo antimisculo so, antifibra cardíaca, antitireoglobulina e antimetbrana basal glomerular reação falso positiva para lues, bem como imunecomplexos circulantes e substância SAA podem ser detectados^(13,15,22,26,67,68,104,106,113,115,122,123).

A quantidade de bacilos encontrados nesses doentes é impressionante e a reação de Mitsuda é negativa. O quadro histológico se caracteriza por infiltrado de macrófagos carregados de bacilos que, nas fases mais avançadas, apresentam vacúolos com lipídios, constituindo assim as denominadas células de Virchow^(35,50,97).

1.3.4 - Hanseníase dimorfa

Essa forma abrange uma série de aspectos clínicos que apresentam características imunológicas e histopatológicas intermediárias entre os tipos polares. Os doentes podem apresentar lesões cutâneas semelhantes as do tipo tuberculóide e do tipo virchoviano, As vezes ao lado de placas com uma área central bem delimitada de pele aparentemente normal, e uma borda externa de limites imprecisos, que seriam patognomônicas desse grupo^(9,18,55,74), Os dimorfos podem apresentar comprometimento das mesmas visceras descritas no tipo virchoviano. A neuropatia e, em geral, precoce, simétrica, intensa e

generalizada acometendo os mesmos nervos lesados nos tipos virchovianos e tuberculóide^(40,57,74,80).

Os exames de fase aguda apresentam-se alterados e o encontro de auto-anticorpos bem como de amiloidose é bem menos freqüente do que no tipo vir choviano. A baciloscopia é positiva e a reação de Mitsuda é negativa ou fracamente⁽¹⁸⁾ positiva.

A histologia é variável, mas de modo geral observa-se no sentido do pólo virchoviano progressiva perda de diferenciação das células epitelióides e redução do número de linfócitos^(35,50,97)

1.4 - Reações hansênicas

1.4.1 - Definição

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica, entretanto seu curso caracteristicamente tórpido pode ser interrompido por episódios inflamatórios⁽¹¹⁰⁾ agudos, que são tradicionalmente denominados de reação.

As reações hansênicas apesar de citadas desde os primeiros tratados de hanseníase, foram comentadas apenas superficialmente, havendo muitas dúvidas e controvérsias tanto conceituais como de nomenclatura e classificação. O assunto passou a ser melhor compreendido a partir dos trabalhos de WADE^(120,121), em 1934, quando caracterizou a reação hansênica tuberculóide, fornecendo elementos que permitiram individualizá-la das reações hansênicas virchovianas. A partir daí, vários estudos^(7,19,45,53,71,75,89,109,110,112,113,114,124,125) contribuíram para melhor compreensão dos quadros reacionais que são responsáveis pela maior parte dos prejuízos que a hanseníase acarreta ao paciente. Atualmente os diversos estados reacionais são bem conhecidos, embora ainda parem muitas dúvidas sobre seu quadro clínico evolutivo e a terminologia no seja ainda uniforme.

1.4.2 - Classificação das reações hansênicas

SOUZA LIMA e MAURANO⁽¹¹⁰⁾ em sua monografia "Reação leprótica" sintetizam todos os conhecimentos sobre reação até 1949, detalhando seu quadro clínico evolutivo e elaborando a classificação que segue:
I-GRUPO INDETERMINADO: hanseníase tuberculóide reacional, reação

hansênica virchoviana, eritema nodoso e/ou eritema polimorfo.

II - TIPO TUBERCULÓIDE: reação hansênica tuberculóide, hanseníase tuberculóide reacional.

III - TIPO VIRCHOVIANO: reação hansênica virchoviana, eritema nodoso e/ou polimorfo.

JOPLING⁽⁵⁵⁾, em 1959, propôs classificar as reações hansênicas em dois tipos, de acordo com o mecanismo imunológico envolvido: TIPO I: reações com as características de fenômeno de hipersensibilidade tardia, dependente de alterações rápidas da imunidade media da por células, que correspondem reação tipo IV na classificação de COMES E GELL⁽⁹⁸⁾.

TIPO II: reação que corresponde ao eritema nodoso e/ou polimorfo hansênico, que seria urna síndrome por imunecomplexos, portanto relacionada com a imunidade humoral. Essa reação corresponde ao tipo III da classificação de COOMBS e GELL⁽⁹⁸⁾.

Os diversos tipos de reações hansênicas podem ser individualizadas de acordo com sua apresentação clínica em:

01 - reação tipo eritema nodoso;

02 - reação hansênica virchoviana;

03 - reação descendente dimorfa ou reação de deterioração ou degradação dimorfa;

04 - reação ascendente dimorfa ou reação reversa;

05 - reação hansênica tuberculóide;

06 - hanseníase tuberculóide reacional.

1.4.3 - Reação tipo eritama nodoso

O termo Erythema Nodosum Leprosum foi usado pela primeira vez por MURATA, em 1912 (71), para descrever a mais freqüente e melhor documentada das reações hansênicas, que ocorre nas formas bacilíferas da moléstia, ou se já, na virchoviana e na dimorfa na faixa virchoviana.

A reação hansênica tipo eritema nodoso (ENH) pode ocorrer nos pacientes no tratados, sendo aparentemente o primeiro sintoma da doença. Entretanto, segundo WATERS⁽¹²⁴⁾ ela é mais freqüente após os seis primeiros meses de tratamento com sulfona ou após poucas semanas com o uso da rifampicina. O termo embora sugira erroneamente que o fenômeno seja puramente

cutâneo, foi consagrado pelo uso.

O ENH poderia ser desencadeado por diversos fatores, como infecções, algumas drogas (particularmente o iodo), estresse físico ou mental, intervenções cirúrgicas e vacinas⁽¹¹⁰⁾. A intensidade dos sintomas é variável, podendo ser observados desde casos com manifestações discretas até situações graves que podem levar ao óbito⁽¹⁹⁾.

O quadro cutâneo se caracteriza pela presença de pápulas; placas e/ ou nódulos eritematosos em áreas de pele infiltrada ou aparentemente sadia. Os nódulos variam de tamanho, de poucos milímetros a três ou quatro centímetros, sendo em geral de consistência mole, semelhantes ao eritema nodoso comum. Podem se localizar em qualquer região do corpo, mas são mais freqüentes nos membros inferiores, membros superiores e face. As vezes as lesões se assemelham ao eritema polimorfo clássico, assumindo aspecto máculo-papuloso ora pápulo-vesiculoso ou então pustuloso⁽¹¹⁰⁾. Podem ser observadas úlceras com bordas cortadas a pique, sugerindo a existência de alterações vasculares.

Em determinadas ocasiões o comprometimento vascular é marcante, como no ENH necrotizante e no fenômeno de Lucio. Nesse último observam-se lesões equimóticas com ulcerações devido a comprometimento severo dos vasos dérmicos. Esse fenômeno usualmente ocorre antes de qualquer tratamento, desvanecendo-se rapidamente com terapia anti-hanseniaca efetiva. Ocorre principalmente numa variedade de hanseníase virchoviana comum no México, que se caracteriza por intensa infiltração difusa, difícil de ser notada, madarose supraciliar e freqüente desabamento da pirâmide nasal⁽⁷⁴⁾.

O ENH apresenta manifestações gerais como inapetência, adinamia, mal estar e cefaléia; artromialgias e febre de intensidade variável são praticamente constantes⁽¹¹⁰⁾. As lesões oculares, em geral unilaterais, ocorrem no segmento anterior de olho; conjuntivite, episclerite, irite, iridociclite e uveíte que ocasionalmente acarretam cegueira⁽¹¹⁰⁾. Podem surgir neurites muito dolorosas acometendo principalmente os nervos cubital, mediano, ciático poplíteo externo e tibial posterior, provocando deficiência sensitiva e motora aguda^(40,83,110).

Do aparelho respiratório somente as vias aéreas superiores são comprometidas na hanseníase virchoviana. Durante o ENH podem sobrevir rinites ulcerativas com, epistaxis súbitas e laringites, produzindo afonia e dispnéia⁽¹¹⁰⁾. Na era pre-sulfônica o ENH em vias aéreas provocando asfixia era causa importante de óbito⁽¹¹⁰⁾. O coração e as artérias não apresentam

anormalidades, mas as veias superficiais dos membros inferiores ou superiores podem ter suas paredes envolvidas pelo infiltrado virchoviano e portanto exibir espessamentos nodulares reacionais ao longo de seu trajeto⁽³⁵⁾.

O comprometimento de linfonodos ocorre praticamente em 100% dos virchovianos, verificando-se principalmente enfartamento dos linfonodos axilares e inguinais^(7,9,45,110,113). O ENH aproximadamente em 40% dos doentes apresenta adenomegalia dolorosa^(7,113) que ocasionalmente fistuliza. Há esplenomegalia em torno de 30% na hanseníase virchoviana e nas fases reacionais essas cifras aumentam.

Praticamente todos os virchovianos apresentam infiltração específica e atrofia dos testículos e epidídimo e nas fases de ENH no são incomuns as orquites e orquiepididimites agudas, geralmente unilaterais e muito dolorosas^(9,52,110). Observa-se hepatomegalia em 50 a 80% dos casos e no ENH a palpação do fígado é frequentemente dolorosa, podendo ocorrer icterícia^(8,113).

Os rins não apresentam infiltrado específico, mas nas fases de ENH pode acontecer proteinúria e leucocitúria e também hematúria, quase sempre microscópica^(38,87,105). Esses quadros são devidos a uma glomerulite focal segmentar e exsudativa por deposição de imunocomplexos circulantes, que podem ser demonstrados por imunofluorescência^(38, 49, 105).

Todas as manifestações clínicas não cutâneas do ENH podem ocorrer isoladas ou associadas às lesões cutâneas, e quando aparecem isoladamente são denominadas de equivalente reacional^(7,74,79,80).

No ENH pode ocorrer anemia hipocrômica e é freqüente leucocitose com neutrofilia e desvio a esquerda⁽¹¹³⁾. A velocidade de hemossedimentação está acelerada. A mucoproteína e 2 na eletroforese de proteínas estão aumentadas^(106,113). A proteína C reativa esta rotineiramente aumentada e há autores que acham ser este um exame importante para prever o surgimento do ENH⁽⁷⁰⁾.

O quadro histológico das lesões cutâneas é caracterizado por intensa infiltração de polimorfonucleares desorganizando o infiltrado virchoviano de aspecto regressivo. O infiltrado inflamatório pode invadir vasos acarretando vasculites com necrose fibrinóide de intensidade variável, e no fenômeno de Lúcio os capilares do plexo subpapilar estão destruídos^(35,50,97)

O complexo sintomático do ENH lembra as manifestações da doença do soro crônica e o quadro histológico é semelhante ao fenômeno de Arthus induzido em animais de laboratório. Este fato estimulou WEMAMBU et al.⁽¹²⁵⁾ a pes-

quisar imunocomplexos em biópsias de eritema nodoso de 17 pacientes virchovianos; como controle utilizaram biópsias de lesões cutâneas no reacionais de 6 pacientes virchovianos. Em 10 dos 17 doentes com ENH foram detectados por imunofluorescência, imunoglobulinas e complemento nas áreas perivasculares onde havia infiltrado polimorfonuclear; todos os exames no grupo controle foram negativos. O aspecto foi similar ao encontrado no fenômeno de Arthus em animais de laboratório e na vasculite necrosante aguda. Demonstraram também antígenos bacilares solúveis fazendo parte dos imunocomplexos, e concluíram que o ENH é uma manifestação clínica do fenômeno de Arthus. Essa hipótese é aceita por todos^(7,113,114) e reforçada por trabalhos com técnica de imunoperoxidação.⁽⁹⁷⁾

1.4.4 - Reação hansênica virchoviana

Esse tipo de reação, também denominado reação leprótica lepromatosa, era muito comum na época pré-sulfônica⁽¹¹⁰⁾. Ocorre nos virchovianos no tratamentos, nos que fazem tratamento irregular e naqueles que apresentam problemas de absorção ou resistência das drogas anti-hansênicas. Essas exacerbações agudas se caracterizam por surtos de febre, ampliação e aparecimento rápido de novas lesões com aumento impressionante no número de bacilos típicos^(110,124). Alguns pacientes apresentam hansenomas subcutâneos, nodulos e papulas eritomasas, os quais são frequentemente confundidos com eritema nodoso^(110, 124).

Habitualmente não há comprometimento do estado geral, nem sinais ou sintomas de envolvimento sistêmico. A histologia mostra áreas de infiltrado hiperativo e quando as lesões são de recidiva essas áreas se entremeiam com infiltrado de aspecto regressivo⁽⁹⁷⁾

Em 1962, WADE⁽¹¹⁹⁾ descreveu uma variante de hanseníase virchoviana, que ocorre principalmente em pacientes virchovianos antigos que apresentam reativação, a qual chamou de lepra históide. Há aparecimento relativamente rápido de hansenomas porém, não caracterizando uma verdadeira reação, As vezes lembrando neurofibromatose, cujas características histológicas lembram mais um tumor benigno de histiócitos fusiformes carregados de bacilos íntegros, sem a presença de células de Virchow.

Tanto a reação hansênica virchoviana como a lepra históide representam formas hiperativas da hanseníase virchoviana, entretanto não há expli-

cação satisfatória para o fato de serem mais freqüentes nas formas de recidiva ou reinfeção do que na forma primária da moléstia .^(123, 124)

1.4.5 - Reação dimorfa descendente

As reações dimorfas descendentes e ascendentes são praticamente idênticas clinicamente. A reação descendente também conhecida por reação de deteriorização amorfa, ocorre nos pacientes virgens de tratamento e nos que utilizam as drogas anti-hansênicas de modo irregular ou se tomam resistentes à elas. A reação se desenvolve em dias ou semanas e as lesões cutâneas já existentes tomam-se suculentas e hiperêmicas e há aparecimento de novas lesões similares. Existe tendência desses surtos se repetirem e as lesões dimorfas vão se degradando e se assemelhando cada vez mais As lesões virchowianas. A quantidade de bacilos vai aumentando a cada surto, mas a intensidade do surto, de maneira geral, tende a diminuir⁽⁷⁴⁾.

Durante as reações descendentes o aparecimento de edema difuso de mãos e pés é comum e característico. Em geral os sintomas gerais e o comprometimento sistêmico no são intensos. Entretanto podem sobrevir neurites graves ,rapidamente progressivas e ulcerações por vezes extensas das lesões reacionais, que são as complicações mais importantes das reações descendentes.^(40,83,89,124). Essas reações de hipersensibilidade tardia parecem ser desencadeadas por um aumento da carga de antígenos bacilares imunologicamente detectáveis, pois sempre são precedidos de multiplicação bacilar importante⁽¹²³⁾.

1.4.6 - Reação dimorfa ascendente

Essa manifestação hansênica, também denominada reação reversa, ocorre nos pacientes dimorfos após alguns meses de tratamento, embora ocasionalmente possa ser observada em doentes no tratados. SOUZA LIMA e SOUZA CAMPOS ⁽¹¹¹⁾ após a introdução terapêutica sulfônica, relataram casos virchowianos que em de terminada fase do seu tratamento apresentavam episódios reacionais, com características clínicas semelhantes. As da hanseníase tuberculóide reacional, e para definir essa reação utilizou o termo pseudo-exacerbação⁽¹⁰⁹⁾. Posteriormente se verificou que esses enfermos no eram virchowianos puros⁽⁷⁴⁾.

Do ponto de vista clínico, o quadro praticamente se sobrepõe Aquele descrito nas reações descendentes. Entretanto, na reação reversa a baci-

loscopia vai diminuindo, a reação de Mitsuda vai se tornando positiva ou mais fortemente positiva⁽¹²⁴⁾. O período reacional dura alguns meses e os pacientes apresentam características clínicas e estruturais mais tuberculóides do que no início da reação⁽⁷⁴⁾.

Da mesma maneira que na reação descendente as lesões cutâneas ulceradas e as neurites graves de instalação súbita são as principais complicações^(74,124).

A reação reversa estaria relacionada a um desenvolvimento de imunidade mais efetiva, na maioria das vezes induzida por tratamento^(55,123). Esta hipótese baseia-se numa série de fatos: durante a reação os bacilos no interior do granuloma vão progressivamente diminuindo e os granulomas vão se tornando mais epitelioides do que histiocíticos; a reação de Mitsuda pode se tornar positiva e as áreas paracorticais dos linfonodos antes ocupadas por macrófagos são substituídas por linfócitos; teste de transformação blástica induzido por M. leprae mostra aumento progressivo durante a reação reversa, porém esse teste poderia estar relacionado apenas com um aumento da Intensidade da reação da hipersensibilidade e não com um aumento efetivo da imunidade celular⁽¹²³⁾.

1.4.7 - Reação hansênica tuberculóide e hanseníase tuberculóide reacional

A hanseníase tuberculóide tórpida pode apresentar surtos reacionais onde as lesões se tornam eritematosas, edemaciadas e há aparecimento de novas lesões do mesmo tipo com características reacionais. Praticamente não há comprometimento do estado geral, mas pode haver lesão neurológica aguda, às vezes intensa que acarreta necrose caseosa do nervo. Observam-se tumorações saculares em um ou mais nervos e pode ocorrer fistula para pele por onde drena material caseoso ou o caseo liquefeito escoar por dentro da bainha do nervo^(40,57,83). Esse comprometimento neurológico grave, característico das reações tuberculoides, é indevidamente denominado "abscesso de nervo". Durante essas fases é possível encontrar baciloscopia positiva, numa forma de hanseníase cuja característica é apresentar baciloscopia negativa⁽⁷⁴⁾.

Hanseníase tuberculóide reacional, assim denominada em nosso meio⁽¹⁰⁹⁾ já tinha sido descrita por WADE⁽¹²¹⁾ como hanseníase tuberculóide com reação grave ou hanseníase tuberculóide de major, e por autores japoneses⁽¹¹²⁾ com o nome "akuter schub".

Essa variedade se caracteriza por manifestar desde o início com todas suas particularidades, a partir de lesões indeterminadas ou mesmo como manifestação inicial da hanseníase. Surgem placas com sinais inflamatórios exuberantes, geralmente numerosas, bem delimitadas, com tendência a localizar-se em torno dos orifícios naturais da face, palma das mãos e planta dos pés. O surto em geral dura poucos meses, regredindo espontaneamente, mas pode se repetir. O comprometimento do estado geral é discreto e o doente apenas se queixa de dor e parestesia ao nível das placas, mas podem acontecer neurites agudas.

Parece que a fisiopatologia das reações tuberculóides é praticamente a mesma da discutida nas reações dimorfas, com a diferença que a reação granulomatosa tuberculóide consegue deter a multiplicação bacilar e destruir completamente a micobactéria.

1.5 - Alterações osteoarticulares

1.5.1 - Considerações gerais

O conhecimento de que a hanseníase pode comprometer o sistema osteoarticulomuscular data desde as primeiras descrições da doença, nos escritos Médicos chineses de Nei Cheing, de aproximadamente 600 anos antes de Cristo ⁽²³⁾ "aqueles que padecem de "Ta Feng" apresentam as juntas doloridas e que da de sobrancelhas e de barba".

As osteoartropatias hansenicas podem ser separadas em dois grupos: ^(31, 33, 60,76, 102) as neuropáticas e as específicas.

As lesões ósseas neurogênicas, representadas pelas reabsorções ósseas tanto do tipo distal como a concêntrica, são secundárias neuropatia periférica hansenica e já eram conhecidas desde as publicações de DANIELSSEN e BOECKE ⁽²⁷⁾, em 1848. São as alterações do esqueleto mais comuns na hanseníase e sua freqüência varia nos diversos estudos entre 15 e 54% ^(17,31,33,60,76) .

Ao lado das reabsorções ósseas verifica-se frequentemente uma verdadeira atropatia neurogênica, que compromete principalmente as articulações dos pés; os tornozelos são acometidos somente quando há envolvimento de outras articulações de tarso, porque a inervação da articulação tibiotárica esta integra acima do maleolo interno, onde o nervo tibial posterior é afetado ⁽⁴⁴⁾ ; articulações das mãos e punhos são menos frequentemente agredida. Ainda, em virtude da falta de sensibilidade, são bastante comuns as osteomie-

lites e artrites sépticas agudas ou crônicas consequentes ao mal perfurante^(31,44,60,76).

Denominam-se de alterações osteoarticulares específicas aquelas de correntes da ação direta do bacilo, ou por reações imunológicas desencadeadas pelos antígenos intrabacilares e que portanto, são verificadas nas formas mais bacilíferas da moléstia.

HIRSCHBERG e BIEHLER⁽⁴⁷⁾, em 1909, descreveram lesões ósseas específicas nos ossos das mãos, pés e do nariz em 2 a 3% dos pacientes virchovianos. Essas lesões são periarticulares, manifestando-se radiologicamente como cistos ósseos que geralmente são assintomáticos, a não ser que haja fratura patológica, frequentemente intraarticular. O perióstio⁽⁴⁶⁾ bainha sinovial e amóvia podem também abrigar infiltrados com bacilos⁽⁴⁸⁾ quadro que pode permanecer silencioso⁽²⁰⁾. Entretanto, durante as diversas reações hansênicas são freqüentes manifestações reumáticas como artromialgias e artrite^(76,81).

1.5.2 - Artropatia inflamatória do ENH

Os primeiros autores a descrever em forma incontestada a poliartrite do ENH foram BECHELLI, ROTBERG e MAURANO, pesquisadores do Departamento de Profilaxia da Lepra de São Paulo, em 1944. Salientaram que são em geral pouco intensas, persistindo apenas alguns dias; em poucos casos observaram derrames articulares em joelhos, tornozelos e em punhos, que desapareciam em 10 a 15 dias⁽¹¹⁾.

É interessante assinalar que SOUZA LIMA e MANZANO⁽¹¹⁰⁾ em sua excelente monografia "Reação Leprótica,(1949) referem que além das dores articulares serem freqüentes, em algumas ocasiões as mesmas predominavam sobre todos os outros sintomas reacionais. Salientavam também, que tiveram dificuldades em caracterizar essas dores, éis quais acreditavam tratar-se de nevralgias originadas pelo comprometimento específico dos nervos superficiais que se exacerbavam pelos movimentos articulares; nunca observaram casos do chamado pseudo-reumatismo hansênico, nem de derrame articular.

Em 1961 DAVISON⁽²⁹⁾ descreveu 5 casos de pacientes tuberculóides e 3 virchovianos que desenvolveram subitamente edema difuso das mãos e, ocasionalmente, dos pés, muito dolorosos e que tratados com corticosteróides evoluíram rapidamente para cura sem seqüelas. Em sua revisão da literatura encontrou apenas uma referência a esse edema, que ele considerou relacionado

com a reação hansênica. Neste sentido, por justiça, deve ser assinalado que no Tratado de Leprologia de BECHELLI et al ⁽¹¹⁾, de 1944, encontra-se fotografia mostrando o que os autores denominavam mãos suculentas.

Em 1962 MARALLI⁽⁶⁶⁾ assinalou 1 caso de reumatismo inflamatório no curso da lepra.

LELE⁽⁶¹⁾ em 1965 descreveu 5 casos de hanseníase apresentando poliartrite simétrica semelhante à artrite reumatóide, sendo que apenas 1 apresentava eritema nodoso. Fez biópsia da sinóvia e encontrou infiltrado de células redondas, células epitelióides e ocasionalmente células gigantes. No paciente com eritema nodoso a biópsia sinovial no revelou alterações significativas.

Em 1967, KARAT et al.⁽⁵⁶⁾ relataram observações em 10 pacientes virchovianos que apresentavam poliartrite exsudativa aguda, dolorosa, clinicamente similar à artrite reumatóide e que surgiu no curso do ENH. A poliartrite regrediu completamente quando o eritema nodoso desapareceu sem deixar seqüelas clínicas ou radiológicas. Em 2 desses casos realizaram biópsia da sinóvia e estudo do líquido sinovial. Chamaram atenção que, dos 10 casos por eles observados, apenas um era do sexo feminino, explicando esse fato em sua experiência pessoal de que o ENH é menos comum e mais leve nas mulheres. Todos os pacientes que apresentaram a "síndrome reumatóide" tinham hanseníase Virchoviana de longo tempo de duração, com episódios recorrentes de ENH grave e sintomas gerais importantes. Não observaram a artropatia como primeiro ataque, nem associado com ENH leve.

Em 1967, BONOMO et al.⁽¹⁴⁾ relataram o caso de uma paciente que após 12 anos do diagnóstico e tratamento de hanseníase, desenvolveu poliartrite febril e "rash" cutâneo vermelho purpúrico em áreas expostas à luz, assumindo aspecto em asa de borboleta no rosto. Apesar do conhecido pleomorfismo das lesões cutâneas do ENH os autores achavam que as lesões do paciente eram diferentes. Fatores antinucleares e células eram positivos; havia comprometimento renal, o complemento era baixo e havia marcada hipergamaglobulinemia. A paciente veio a falecer por insuficiência cardíaca após um ano meio do início da sintomatologia. Os autores aventaram a hipótese que este caso poderia ser um quadro de superposição de lupus eritematoso sistêmico e hanseníase.

RAMU e BALAKRISHMAN ⁽⁹⁰⁾ em 1968, estudaram 28 doentes com ENH sendo que em 9 havia predominância de sintomas articulares, 9 apresentavam artrite co-

mo parte de outros componentes reacionais e 10 sem artrite. Estes autores foram os primeiros a tentar correlacionar a gravidade do quadro articular com cutâneo e concluíram por uma correlação inversa. Estabeleceram a frequência das articulações envolvidas e chamaram atenção para a presença de deformidades idênticas às de artrite reumatóide, como dedos em pescoço de cisne, desvio cubital. Observaram também deformidades bizarras nas mãos, deformidade em flexão dos joelhos e anquilose dos cotovelos; consideraram todas anomalias como seqüelas da artrite reacional. Constataram ainda em radiografias edema de partes moles, osteoporose justa articular e alterações osteolíticas em falanges.

Nesse mesmo ano NANIGAND et al. ⁽⁶⁵⁾ publicaram o caso de uma paciente que subitamente apresentou febre e poliartrite simétrica que foi diagnosticada e tratada como febre reumática. Quinze dias após houve aparecimento de nódulos eritematosos cutâneos, e o diagnóstico de ENH foi estabelecido por biópsia destes nódulos, bem como pelo encontro do bacilo de Hansen no líquido e na membrana sinovial. O autor chamou atenção que poliartrite pode ser um sintoma denunciante de uma hanseníase à então desconhecida.

FURNESS et al ⁽³⁶⁾, também em 1968, estudaram 42 casos de ENH e observaram comprometimento articular em 50%, sendo os joelhos, tornozelos e interfalangeanas proximais, as articulações mais comprometidas. Apesar de terem observados grande número de pacientes com derrame articular, no individualizaram os casos com artrite verdadeira daqueles simplesmente com artralguas.

Em 1973 LOWIE⁽⁶⁴⁾ relatou um caso de oligoartrite febril e eritema nodoso generalizado, no qual o diagnóstico de hanseníase foi feito pelo ache do. de bacilos de Hansen e células de Virchow no líquido sinovial. Em 1975⁽⁶³⁾ publicou as determinações do complemento no líquido sinovial do mesmo paciente, que estavam normais, deduzindo que a patogenia da artrite reacional devia ser diferente da artrite reumatóide e do lupus eritomatoso sistêmico.

IVESON et al.⁽⁴⁹⁾, em 1975, reportaram o caso de um homem com poliartrite generalizada, febre e sudorese noturna e com diagnóstico inicial de síndrome de Reiter. Entretanto, a descoberta de glomerulonefrite com uremia lembrou a possibilidade de poliartrite nodosa; por haver dor muscular importante nos membros inferiores, foram realizadas biópsias de pele e que demonstraram, em ambas alterações típicas da hanseníase virchowiana. A biópsia renal revelou glomerulonefrite proliferativa com depósitos lineares de IgG e IgM e granulares de C₃.

Em 1978, PERNAMBUCO et al.⁽⁸⁴⁾ publicaram 21 pacientes de hanseníase virchoviana com artrite quando, pela primeira vez, chamaram atenção da grande freqüência do quadro articular do ENH, ocorrendo como equivalente reacional. Frisaram ainda a necessidade do reumatologista conhecer melhor esta patologia, não só por sua freqüência, mas também por sua semelhança com várias outras entidades reumáticas.

Ainda em 1978, DAVID-CHAUSSEÉ et al.⁽²⁸⁾ descreveram dois casos de sinovite durante "reação leprosa". O primeiro do sexo masculino com hanseníase tuberculóide bem caracterizada, que alguns dias após a realização da prova de Mitsuda que resultou fortemente positiva, apresentou edema de joelho com líquido sinovial hemorrágico. Os exames de fase aguda do soro estavam normais e a sinóvia apresentava hiperplasia dos sinoviócitos, com aumento da vascularização e infiltração de plasmócitos e linfócitos no estroma e sem bacilos de Hansen. O segundo enfermo apresentou uma erupção cutânea eritematosa, maculo papular com baciloscopia positiva e reação de Mitsuda negativa. Evoluiu apresentando ENH com neurites e após 5 meses de tratamento sulfônico apresentou poliartrite febril, com taxa de hemoglobina de 8,4%, velocidade de hemossedimentação de 18mm na 1ª hora, Waaler-Rose 1:32 e latex negativo. O líquido sinovial era rico em bacilos álcool-ácido-resistentes e em globias. A sinóvia apresentava hipertrofia das vilosidades com aumento das camadas de sinoviócitos e infiltração de linfócitos. Foram observados elementos poliédricos com citoplasma claro que lembraram células de Virchow, mas a coloração de Ziehl foi negativa.

ALBERT et al.⁽³⁾, estudaram em 1980 as manifestações reumáticas apresentadas por 21 pacientes de hanseníase, diagnosticadas no período de 1970 a 1979 no centro médico da Universidade da Califórnia. Observaram 15 doentes com as seguintes manifestações, que os autores consideraram reumáticas: ente ma nodoso com artrite (5 casos), eritema nodoso sem artrite (9 casos), edema de mãos (3 casos), vasculite necrosante cutânea (2 casos) e 1 paciente com quadro semelhante a dermatomiosite. Obtiveram de 2 pacientes com ENH amostras de líquidos sinovial tipo inflamatório, com grande predomínio de polimorfonucleares, sem o encontro de bacilos álcool-ácido-resistentes. A maioria dos pacientes com ENH respondeu bem a pequenas doses de corticosteróides, entretanto um deles necessitou de 120mg de prednisona para controlar a reação. Assinalaram também que nas reações tipo ENH mais resistentes é indicado o uso de talidomida. Um dos 3 pacientes com o quadro, que denominaram síndrome das mãos edematosas e que eles afirmaram no ter sido ainda descrita, apresentava além de sinovite de metacarpofalangeanas, um grupo de nódulos dispostos de maneira linear no dorso da mão. A biópsia destes nódulos mostrou sinóvia com aspectos característicos da hanseníase dimorfa. Um dos pacientes com vasculite cutânea apresentava manifestações típicas de crioglobulinemia mista essencial, inclusive glomerulonefrite, úlceras crônicas de membros inferiores,

poliartrite e hipocomplementenemia. O outro paciente apresentava vasculite caracterizada como fenômeno de Lucio. O paciente com o quadro semelhante a dermatomiosite apresentava além de fraqueza muscular, "rash" facial e elevação da creatina fosfoquinase.

Em 1981 editorial do Lancet⁽⁹⁵⁾ advertiu clínicos gerais e reumatologistas que trabalham na Europa e América do Norte, da possibilidade diagnóstica de hanseníase em pacientes imigrantes com febre e sintomas articulares.

SALGADO⁽⁹⁹⁾ em 1984, apresentou 21 pacientes de hanseníase com manifestações reumáticas, sendo 11 virchovianos, 7 tuberculóides, 2 dimorfos e 2 com hanseníase indiferenciada. Concluiu que as manifestações reanatómicas fazem parte de quadro reacional que pode ocorrer em todas as formas clínicas e que clínica e laboratorialmente a hanseníase em suas fases reacionais e extremamente semelhante às colagenoses.

Há ainda interessantes comunicações apresentadas em congressos, que por não terem sido publicados na Integra no podem ser adequadamente avaliados; alta incidência de sintomas reumáticos na hanseníase⁽¹¹⁸⁾; correlação do comportamento articular com a presença de auto anticorpos como o fator reumatóide, fatores antinucleares e crioglobulinas⁽¹²⁾; grande incidência de artropatia inflamatória detectada por cintilografia⁽⁴⁾; estudo da membrana sinovial de pacientes virchovianos e dimorfos e tuberculóides reacionais, que sugeriam a participação direta do bacilo na gênese da sinovite⁽¹⁰⁰⁾.

1.5.3 - Artropatia inflamatória em reações hansênicas virchovianas

TAJIRI⁽¹¹²⁾ refere ser freqüente artralgiias nessa reação não mencionando a artrite. JOB⁽⁵¹⁾ descreve 6 casos de virchovianos avançados com alto Índice bacteriológico, que apresentavam edema de dedos difuso ou irregular ou edema das mãos. Todos apresentavam áreas múltiplas de destruição óssea de intensidade variável, e em 2 pacientes reação periosteal importante. O exame anátomo-patológico revelou granuloma virchoviano com numerosos macrófagos carregados de bacilos, destruindo as trabéculas ósseas.

1.5.4 - Artropatia inflamatória em reações hansênicas dimorfas

Em 1962 WHEATE⁽¹²⁶⁾ descreveu 3 doentes com hanseníase dimorfa com edema de mãos e citou que um dos casos, diagnosticado como virchoviano com aspectos dimorfos, apresentava discreto derrame articular no joelho direito e edema semelhante a cisto sinovial no dorso de ambos os punhos. Chamou atenção para o fato dessa condição não ter sido mencionada na literatura, e realmente é o primeiro relato de artrite na reação "borderline". Desde então a artropatia na reação dimorfa foi raramente estudada^(3,5,86).

BONVOISIN⁽¹⁵⁾ em 1983, apresentou 2 pacientes com hanseníase dimor-

fa mostrando poliartrite. O primeiro era um homem de 35 anos com poliartrite há 2 meses; há 10 anos tinha diagnóstico de hanseníase virchoviana subpolar, por biópsia de gânglio e de pele, e havia interrompido o tratamento com talidomida e sulfametoxipiridazina há 2 anos; o quadro articular apareceu poucos dias após reiniciar o tratamento com sulfona e a exceção de hipergamaglobulinemia os demais exames estavam normais. O líquido sinovial apresentava 1.750 células/mm³ com predomínio de linfócitos (83%); a baciloscopia e a reação de Mitsuda foram negativas e a biópsia de lesão cutânea revelou aspectos nitidamente tuberculóides, ao lado de algumas células semelhantes As células de Virchow. A poliartrite não respondeu a anti-inflamatórios mas melhorou com talidomida e sulfona. O segundo paciente era do sexo feminino e foi internada com poliartrite febril, com velocidade de hemossedimentação alta, gamaglobulina aumentada na eletroforese de proteínas, fator reumatóide e vários outros auto-anticorpos negativos. Melhorou rapidamente com corticosteroide e aproximadamente um mês após a alta foi reinternada com pé caído e neurite radial. Foi levantada suspeita de poliartrite nodosa e a eletromiografia, biópsia de nervo e posteriormente baciloscopia e biópsia de pele permitiram o diagnóstico de hanseníase dimorfa na faixa virchoviana (BL). Após 3 anos de tratamento a reação de Mitsuda tornou-se positiva. Concluíram que seus doentes sofreram reações reversas, a primeira desencadeada por tratamento e a segunda espontânea.

1.5.5 - Artropatia inflamatória na hanseníase tuberculóide

Não há descrição bem documentada na hanseníase tuberculóide. Entretanto é interessante citar o trabalho de KUNTZ⁽⁵⁹⁾ que, em 1979, descreveu um paciente portador de hanseníase tuberculóide típica, com Mitsuda positivo, mal perfurante plantar e poucas lesões cutâneas e que depois de 15 anos de doenças controlada apresentou reumatismo inflamatório acometendo articulações interfalangeanas proximais, metecarpofalangeanas e punhos. Foi tratado como poliartrite soronegativa e evoluiu apresentando dedos em pescoços de cisne. Após oito anos de reumatismo, ocasião em que foi avaliado pelo autor, apresentava velocidade de hemossedimentação aumentada, hipergamaglobulinemia, latex e Waaler-Rose negativos, pesquisa de células LE positiva, FAN homogêneo (1/100 e 1/200), anti DNA positivo na taxa de 10%, (N at 5%) e complemento normal. Foi seguido por 3 meses, sem melhora do quadro articular, quando en-

tão no foi mais observado. Não foi repetida reação de Mitsuda, nem realiza, da biópsia de pele ou sinovial, mas os autores interpretam o caso como sendo de reação tipo I em hanseníase tuberculóide evoluindo para forma próxima do polo virchoviano.

* Nos trabalhos de língua inglesa foram mantidos termos lepra, lepromatoso, etc.