

# Doença de Hansen – uma doença em erradicação?

## *Hansen's Disease- a disease being eradicated?*

Elsa Rocha\*, Gorete Jesus\*, Clarinda Neves\*, Dulcília Sá\*, Eliana Araújo\*\*, Beatriz Pinheiro\*\*, Teresa Borralho\*\*, Pires Geraldo\*\*\*, Bárbara Fernandes§, Honório Campos§§, Jorge Crespo§§§

### Resumo

A doença de Hansen é uma doença granulomatosa crónica, conhecida desde a Antiguidade, provocada pelo *Mycobacterium leprae*, cuja prevalência varia significativamente de país para país, permanecendo um importante problema de saúde pública nos países em vias de desenvolvimento. Apesar dos esforços da OMS no sentido da erradicação da doença, esta mantém uma prevalência superior a 1/10.000 num conjunto de quinze países liderados pela Índia e pelo Brasil.

O seu espectro clínico inclui lesões cutâneas e neuropatia sensitiva e/ou motora periférica expressando várias formas de apresentação e de compromisso, podendo ter uma evolução muito mutilante se não for adequadamente tratada.

Os dois casos clínicos apresentados referem-se a duas doentes com lepra, cujo diagnóstico foi efectuado no mesmo ano e no mesmo distrito. Uma com uma forma lepromatosa e outra com uma forma borderline, a primeira sem contactos de risco identificados e a segunda com história epidemiológica de residência no Brasil. Descrevem-se as particularidades de cada uma destas formas clínicas bem como a dificuldade na realização do diagnóstico que atrasou o início do tratamento.

Os autores fazem uma revisão sistematizada da doença referindo-se à prevalência desta em Portugal nos últimos sete anos.

Palavras chave: Lepra, *Micobacteriose*, *Mycobacterium leprae*.

### Abstract

*Leprosy is an ancient chronic granulomatous disease caused by Mycobacterium leprae. Prevalence varies greatly from country to country and it represents an important public health problem in developing countries. Despite the efforts of the WHO to eradicate this disease, it has a prevalence greater than 1/10,000 in one group of fifteen countries, led by India and Brazil.*

*Clinical features are skin lesions and sensory and/or motor peripheral neuropathy with varying presentations and impairment evolving to characteristic deformities and disability if not treated.*

*We report two clinical cases of two females with leprosy, whose diagnosis was made in the same year and region. A lepromatous and a borderline form, each of them with particularities and diagnostic difficulties, delayed starting treatment. One had a history of residence in Brazil but the other had no contact with endemic areas or other known risks.*

*The authors present a systematic revision of the disease, reporting the prevalence in Portugal of leprosy in the last seven years.*

*Key words: Leprosy, Mycobacteriosis, Mycobacterium leprae.*

### Introdução

A doença de Hansen é uma doença infecciosa granulomatosa crónica causada pelo *Mycobacterium leprae*, um bacilo ácido-álcool resistente intracelular obrigatório (macrófagos e células de Schwann). O

reservatório é o homem, embora também tenha sido identificado em animais selvagens como macacos e tatus; porém a passagem do bacilo do animal para o homem nunca foi comprovada. A transmissão faz-se por via respiratória, pelo contacto com doentes multibacilíferos e menos frequentemente com doentes paucibacilíferos. Pode eventualmente ocorrer por via cutânea através de soluções de continuidade da pele. As secreções orgânicas tais como o leite, o suor, o espermatozóide e as secreções vaginais podem eliminar bacilos, mas não são relevantes na disseminação da doença. Os agentes apresentam viabilidade reduzida pelo que a doença é pouco transmissível. Existe o estado de portador saudável, não estando ainda definido o seu papel na cadeia de transmissão do bacilo.<sup>1</sup> Após um contacto com o *Mycobacterium leprae* a maioria das

\*Interna Complementar de Medicina Interna

\*\*Assistente Hospitalar de Medicina Interna

\*\*\*Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna

§Assistente Hospitalar de Dermatologia

§§Director do Serviço de Dermatologia

§§§Director do Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina Interna do Hospital Infante D. Pedro, EPE – Aveiro

Recebido para publicação a 20.03.06

Aceite para publicação a 06.12.07

peças elimina-o sem qualquer manifestação clínica.<sup>2</sup> Só os doentes com uma resposta imunitária celular específica deficiente desenvolvem a doença, após um período de incubação variável, em regra longo, de 2 a 10 anos ou mais. A doença que afecta primariamente os nervos periféricos e a pele, manifesta-se por sintomas neurológicos e cutâneos.

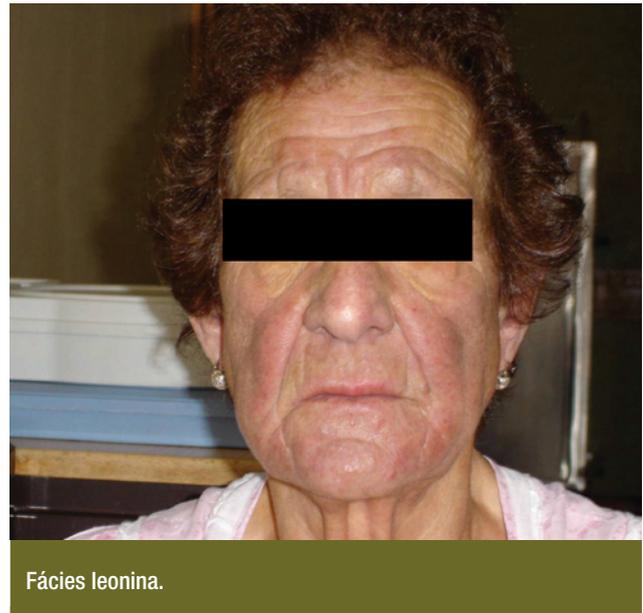
O *Mycobacterium leprae* descrito pela primeira vez em 1873 pelo norueguês Amauer Hansen nunca foi cultivado em meios artificiais, mas multiplica-se em espécies animais como o tatu e ratinhos timentizados e irradiados, por estes apresentarem uma temperatura corporal próxima da temperatura ideal para o seu crescimento (27-33°). Esta particularidade do bacilo determina o seu especial tropismo pelas áreas corporais mais frias como a pele, a bainha de Schwann dos segmentos nervosos próximos da pele e a mucosa respiratória alta.<sup>3</sup> A predilecção pelas células de Schwann é provavelmente determinada pela ligação do bacilo ao domínio G da cadeia 2 da laminina, componente da membrana basal destas células, estando esta forma de laminina unicamente presente nos nervos periféricos.<sup>4</sup>

### Caso clínico 1

Doente do sexo feminino, 76 anos, raça branca, casada, reformada, residente na Gafanha da Nazaré, que aproximadamente 2 anos antes do internamento iniciou queixas de disestesias dos membros inferiores, com agravamento progressivo, associadas a lesões eritemato-acastanhadas da face.

Um ano depois, a doente queixava-se de diarreia, com muco, sem sangue, em número de 5-10 dejectões/dia e com perda ponderal de aproximadamente 4Kg. Referia ainda queda de cabelo e dos pelos das sobrancelhas e lesões nodulares cutâneas, localizadas aos membros inferiores e face, com evolução por surtos. Posteriormente iniciou episódios de dispneia paroxística nocturna, ortopneia e edemas dos membros inferiores motivo pelo qual recorreu ao Serviço de Urgência (SU) do Hospital da área de residência tendo-lhe sido diagnosticada hipertensão arterial (HTA) grave (tensão arterial sistólica: 230mmHg) e anemia. Em Agosto de 2004, pela persistência da sintomatologia recorre de novo ao SU tendo sido internada no Serviço de Medicina Interna.

Dos antecedentes pessoais salienta-se sinusite crónica e HTA medicada; sem hábitos tabágicos ou alcoólicos; sem viagens ao estrangeiro. Ao exame ob-



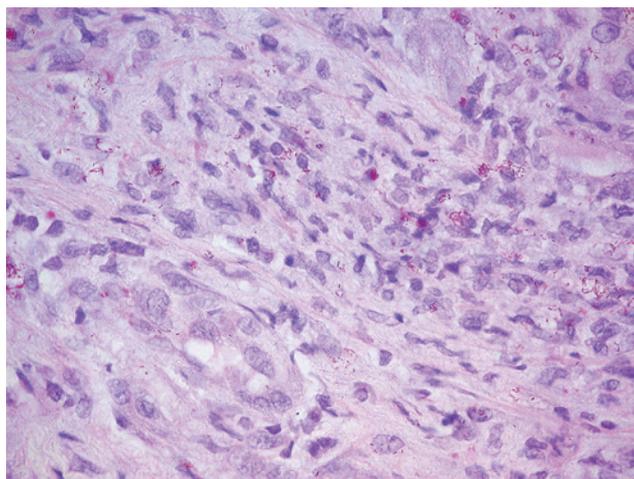
Fácies leonina.

FIG. 1

jectivo constatou-se aspecto emagrecido, TA: 180-90 mmHg, presença de turgescência jugular e fervores bilaterais na auscultação pulmonar e, nos membros inferiores, edemas simétricos. O exame dermatológico mostrava alopecia, madarose (perda da pilosidade das sobrancelhas) e a nível da face lesões eritemato-acastanhadas, acobreadas, máculo-papulosas, associadas a discretos nódulos com predomínio no mento (Fig. 1). O restante tegumento cutâneo não apresentava lesões, excepto um nódulo subcutâneo móvel e indolor com cerca de 2cm de diâmetro, na face interna do 1/3 distal do antebraço direito. Ao exame neurológico sumário verificou-se uma diminuição das sensibilidades álgica e táctil a nível das pernas e pés.

Dos exames auxiliares de diagnóstico (EAD) realizados destacava-se anemia microcítica (Hb 9,6g/dL; VGM 81fL), velocidade de sedimentação (VS) de 150mm na primeira hora e electromiografia que revelou severa polineuropatia de tipo axonal, sensitivo-motora, simétrica e de predomínio nos membros inferiores. Realizou ainda outros exames, com intenção de despistar neoplasia, que não revelaram alterações, nomeadamente: estudo do metabolismo do ferro, proteinograma electroforético, função tiroideia, marcadores tumorais, endoscopia digestiva alta e clister de duplo contraste, TC tóraco-abdominal, ecografia transvaginal e medulograma.

A doente foi observada em consulta de Dermatologia, tendo sido colocada a hipótese de doença de



Histologia – coloração de Fite.

FIG. 2

Hansen que se confirmou pela biopsia de uma lesão mentoniana. A análise histológica revelou: “extenso infiltrado em toalha com esboço de padrão nodular, constituído por células histiocitárias, algumas das quais contendo vacúolos citoplasmáticos relativamente grandes; infiltrado de células linfomononucleares dispersas entre as células histiocitárias. Sem imagens de vasculite. Coloração de Fite positiva (Fig. 2).

Em resumo trata-se de uma doente com doença de Hansen, forma lepromatosa, com evolução de dois anos, com HTA e miocardiopatia hipertensiva.

Iniciou tratamento oral, segundo o esquema da OMS, com rifampicina 600 mg, dapsona 100 mg e clofazimina 300 mg mensalmente (1º dia do mês), e dapsona 100 mg e clofazimina 50 mg diariamente, nos restantes dias. Após início da terapêutica verificou-se melhoria significativa das lesões cutâneas e das queixas neurológicas.

### Caso clínico 2

Doente do sexo feminino, 77 anos, raça branca regressada do Brasil há 10 anos, onde residiu durante 30 anos, com antecedentes de dislipidemia e osteoporose, para as quais cumpria medicação. Foi remetida à consulta de Dermatologia em Julho de 2003 por apresentar lesões maculares eritemato-violáceas, de dimensões variáveis e contornos bem definidos, sem hipostesia, dispersas pelo tronco e membros com evolução de 2 anos. Referia prurido de predomínio nocturno. Negava febre ou outras queixas. Ao exame

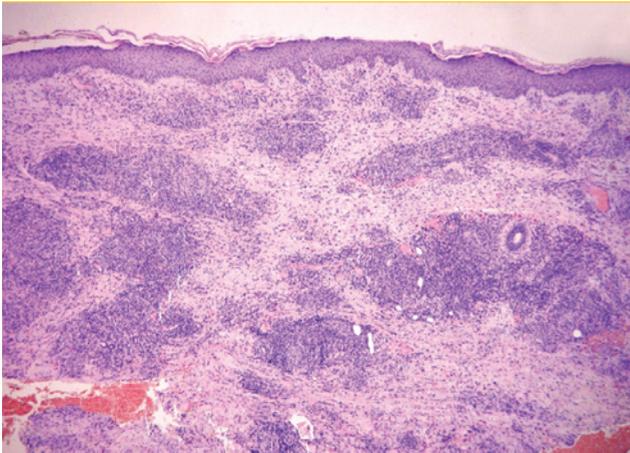
objectivo não se constatarem alterações neurológicas, nomeadamente da sensibilidade táctil e álgica periféricas. Analiticamente apresentava hemograma sem alterações, bem como função hepática e renal normais. VS de 6 mm na primeira hora. Efectuou biopsia cutânea que mostrou: infiltrado linfo-histiocitário pericapilar da derme superficial e média com ocasional distribuição peri-anexial, traduzindo uma imagem sem especificidade que pode ocorrer em pseudolinfomas ou em linfomas não epidermotrópicos.

A doente perante este resultado foi mantida em vigilância, apresentando ligeira melhoria do prurido com uso de anti-histamínicos tipo 1.

Em Novembro de 2003 é admitida no Serviço de Medicina Interna com quadro de nódulos eritematosos, com a localização das lesões previamente descritas, surgidos após uso de ciprofloxacina durante 3 dias para tratamento de infecção do tracto urinário. Nesta altura efectuou tratamento com prednisolona 1,5 mg/kg/dia com melhoria significativa das lesões, porém sem remissão completa. Em Fevereiro de 2004 ressurge com quadro de lesões violáceas nodulares de predomínio nos membros e pescoço, sempre sem outras queixas e sem outras alterações objectivadas. Durante este episódio foi efectuada biopsia de um dos nódulos que revelou: alterações sobreponíveis às anteriores, com maior contingente de infiltrado intersticial, não sendo possível diferenciar entre pseudolinfoma e linfoma. Efectuou novo ciclo de prednisolona 1 mg/kg/dia, com melhoria franca, mantendo sempre alterações cutâneas maculares violáceas. Dada a persistência das lesões em Junho de 2004 repete biopsia, desta vez com coloração de Fite, que evidencia a presença de *Mycobacterium leprae* (Fig. 3 e 4).

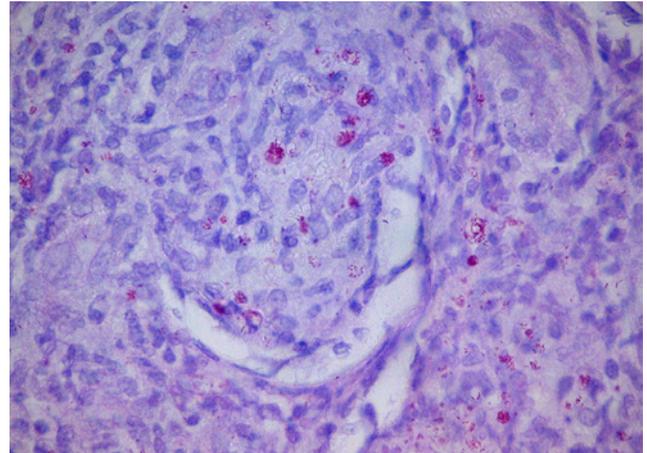
Estabelecido este diagnóstico inicia terapêutica oral, segundo o esquema da OMS, com rifampicina 600 mg, dapsona 100 mg e clofazimina 300 mg mensalmente (1º dia do mês), e dapsona 100 mg e clofazimina 50 mg diariamente, nos restantes dias.

Após 6 meses do início do tratamento a doente reinicia quadro de lesões eritemato-violáceas sobrepostas às lesões maculares pré-existentes, com aspecto infiltrado, localizadas à face, região cervical e membros precedidas por dois dias de febre (Fig. 5 e 6), sem evidência de alterações neurológicas periféricas. Efectuou biopsia de uma lesão que evidenciou infiltrado linfocitário, associado a polimorfonucleares, podendo corresponder a reacção leprótica de



Infiltrado linfo-histiocitário da derme.

FIG. 3



Coloração de Fite (seta: aglomerado de bacilos – globias).

FIG. 4



Reacção tipo 1.

FIG. 5



Reacção tipo 2.

FIG. 6

tipo *up-grading*, mostrando a coloração de Fite alguns bacilos ácido-álcool resistentes.

Efectuou terapêutica com prednisolona 1 mg/Kg/dia, mantendo o tratamento instituído para a doença de Hansen, com resolução da sintomatologia.

A doente completou 1 ano de tratamento para a hanseníase, tendo evoluído até á data sem lesões sequelares.

### Revisão bibliográfica

A lepra constitui ainda, no século XXI, um importante problema de saúde pública em vários países do mundo, principalmente nos países mais pobres e, nestes, nos estratos da população mais desfavorecidos.

Todos os anos mais de meio milhão de pessoas são diagnosticadas com lepra, enquanto milhões sofrem de sequelas da doença.<sup>5</sup> Ocorre predominantemente no sexo masculino, numa relação de 2:1 e apresenta uma distribuição etária bimodal, com um pico de maior incidência dos 10 aos 14 anos e dos 35 aos 44 anos, sendo rara na infância.<sup>6</sup>

Na década de 90 a OMS<sup>7</sup> lançou uma ambiciosa campanha de erradicação da doença tendo como objectivo a eliminação da lepra como problema de saúde pública no ano 2000. Esta “eliminação” foi definida como a redução na prevalência, de doentes a cumprir terapêutica, para menos de 1/10.000 nos países endémicos. O estabelecimento deste objectivo

assenta no facto do uso da terapêutica múltipla ser altamente eficaz, presumindo-se que o tratamento do *pool* de doentes infectados reduzisse significativamente a transmissão da doença.

Em 1985 estimaram-se cerca de 12 milhões de pessoas infectadas em todo o mundo, com uma prevalência de 12 casos por 10.000 habitantes. Em 2000 a OMS detectou 719.000 novos casos e 597.000 casos foram registados durante o ano 2002, resultando numa prevalência global inferior a 1 caso por 10.000 habitantes mundialmente.<sup>1,3</sup> No entanto, 15 países endémicos mantêm, nesta altura, uma prevalência superior a 1/10.000 e a taxa de detecção de novos casos não acompanhou a queda da taxa de prevalência, mantendo-se relativamente inalterada.<sup>4</sup> Perante a constatação destes resultados a OMS<sup>8</sup> estendeu o seu objectivo a 2005.

A maioria dos casos regista-se nos países subdesenvolvidos, de clima temperado, sendo que 92% dos casos ocorre em apenas 11 países, liderados pela Índia e pelo Brasil (*Quadro I*). Contudo, devido ao constante tráfego internacional, casos de lepra podem surgir em qualquer parte do mundo. De acordo com a OMS dos novos casos detectados anualmente nos Estados Unidos, 85% são imigrantes.<sup>1</sup>

Em Portugal a prevalência é baixa, estimada em 0,002/10.000 habitantes no ano 2000, registando-se em média 2-3 novos casos por ano. Segundo os registos da Direcção Geral de Saúde no período de 2000 a 2004 foram notificados 14 casos de lepra, sem distribuição regional significativa.<sup>9</sup>

## Clínica e diagnóstico

### Susceptibilidade à infecção

A maioria dos indivíduos não é susceptível à doença de Hansen, não desenvolvendo doença mesmo em contacto com doentes multibacilíferos. Factores genéticos parecem influenciar quer o desenvolvimento da doença quer o curso da mesma. O estudo do genoma humano identificou um locus de susceptibilidade no cromossoma 10p13, junto de um receptor fagocítico dos macrófagos, e no cromossoma 6 no Complexo Major de Histocompatibilidade (CMH). Polimorfis-

## QUADRO I

### Situação da Hanseníase em seis países endémicos no final de 2000

País	Casos registados	Prevalência por 10.000 hab	Detecção em 1999	Taxa de detecção por 10.000 hab
Índia	384.240	3,8	559.938	5,52
Brasil	77.676	4,6	41.070	2,41
Myanmar	10.389	2,3	10.286	2,26
Madagascar	8.662	5,4	8.445	5,30
Nepal	7.984	3,4	8.020	3,44
Moçambique	7.834	4,0	6.617	3,36
Total	496.785	3,9	634.376	4,92

Fonte: WHO – Weekly Epidemiological Record, January 2002.

mos nos promotores dos genes do factor de necrose tumoral (TNF) e Interleucina 10 estão associados ao desenvolvimento da lepra, nomeadamente às formas multibacilares no que concerne ao TNF. O locus do HLA não só confere maior susceptibilidade à infecção como também interfere no padrão da doença, por exemplo os HLA DR2 e DR3 estão associados às formas tuberculóides e o HLA DQ1 associado às formas lepromatosas. Mutações no *toll-like receptor 2* (TLR2) e polimorfismos do gene NRAMP1 têm também sido identificados como genes de susceptibilidade e associação a formas multibacilares.<sup>3,4</sup>

### Classificação

Dois sistemas de classificação são classicamente utilizados, um proposto pela OMS, mais simples e frequentemente usado e o sistema de Ridley-Jopling, proposto em 1966, que considera a resposta imunológica objectivada pela histologia e as manifestações cutâneas.

A OMS designa 3 formas clínicas: uma paucibacilar (PB) com lesão única, outra PB com 2-5 lesões cutâneas, sem bacilos detectáveis nas baciloscopias; e uma forma multibacilar (MB) apresentando 6 ou mais lesões cutâneas e baciloscopias positivas.

O sistema de Ridley-Jopling considera dois pólos da doença, um tuberculóide (TT) e um lepromatoso (LL), uma forma indeterminada (I) e três formas intermédias ou *borderline* – *Borderline Tuberculóide* (BT), *Mid-borderline* (BB) e *Borderline Lepromatosa* (BL), correspondendo a formas clinicamente instáveis,

que se caracterizam, na evolução de BT para BL, por redução progressiva da imunidade celular, aumento da carga bacilar, incremento dos títulos de anticorpos e maior número de lesões cutâneas e neuronais.

A correspondência dos dois sistemas classificativos pode ser efectuada englobando as formas I, TT, e BT como paucibacilares e as formas BB, BL e LL como multibacilares.<sup>2</sup>

As formas clínicas referidas são determinadas pela resposta imunológica ao bacilo de Hansen, sendo as formas tuberculóides resultado de vigorosa resposta imune celular, limitando a doença a poucas e bem definidas lesões cutâneas e nervosas. As lesões ficam infiltradas por interferão  $\gamma$  libertado por linfócitos CD4, induzindo a formação de granulomas em torno dos nervos dérmicos, pelo que poucos ou mesmo nenhuns bacilos são detectados nas lesões. A presença de anticorpos está ausente ou é pobre. Esta forte imunidade celular pode ser confirmada pela reacção de Mitsuda ou teste da lepronina – intradermoreacção de leitura aos 28 dias contendo antígenos solúveis do *Mycobacterium leprae*. Uma reacção positiva nos indivíduos saudáveis traduz baixa probabilidade de contrair a doença e nos indivíduos doentes é positiva nas formas PB e negativa nas MB. As formas lepromatosas resultam da ausência de resposta celular imune específica e portanto traduzem-se pela proliferação incontrolada do bacilo, com múltiplas lesões cutâneas e extensa infiltração da pele e dos nervos. Caracterizam-se por altos títulos de anticorpos contra antígenos do *Mycobacterium*, nomeadamente anti-PGL-1 (glicolípido fenolítico 1)<sup>6</sup> e pela detecção dos antígenos do bacilo no sangue e na urina; a derme apresenta macrófagos preenchidos por bacilos, mas pequena infiltração linfocitária, sem formação de granulomas.

### **Apresentação clínica**

A doença atinge invariavelmente a pele e os nervos periféricos, raramente apresenta envolvimento só cutâneo ou só neuronal, podendo nas formas mais graves ter carácter sistémico com atingimento dos olhos, nariz, testículos, gânglios linfáticos, baço e fígado. Os doentes referem lesões cutâneas associadas a parestesias, fraqueza muscular ou parésia segmentar. Por vezes o quadro inaugural é de uma queimadura ou úlcera nas áreas de hipostesia ou anestesia, geralmente a nível da mão ou do pé.

A forma Indeterminada manifesta-se por máculas

cutâneas hipopigmentadas em pequeno número, localizadas em qualquer região da superfície da pele, geralmente com alterações da sensibilidade térmica ou simplesmente por áreas de hipostesia cutânea, sem comprometimento de troncos nervosos, mas apenas de pequenas terminações nervosas cutâneas. Considera-se esta como a primeira manifestação de lepra que evolui em meses ou anos para a cura ou para outra forma, podendo ter um período de incubação de 2 a 5 anos.

A apresentação Tuberculóide caracteriza-se por lesões bem delimitadas, em pequeno número, de configuração anular ou em placas com bordos papulosos, hipopigmentadas ou eritematosas, anestésicas e com distribuição assimétrica, que pelo seu crescimento lento podem apresentar atrofia central e descamação dos bordos. Compreende uma forma neural pura, com espessamento neural e alterações funcionais decorrentes deste envolvimento, sem manifestações cutâneas, que tem maior expressão no Nepal e na Índia.

As manifestações Borderline ou também designadas dimorfas pela instabilidade imunológica que as caracteriza, podem apresentar características mais tuberculóides ou mais lepromatosas. Compreendem lesões maculosas ou em placas eritematosas, acastanhadas, hipocrómicas, com bordos ferruginosos ou violáceas e com limites mal definidos. São geralmente sugestivos desta forma clínica a infiltração assimétrica da face e dos pavilhões auriculares bem como o atingimento do pescoço, acompanhando-se frequentemente de lesões neuronais.<sup>10</sup>

As formas mais aparatosas e mais graves, com possível envolvimento sistémico, são as Lepromatosas ou Virchowianas que podem evoluir das formas indeterminadas ou surgir assim *ab initium*. A infiltração da pele é difusa, com maior exuberância nos membros e na face, individualizando-se nódulos, pápulas e máculas. A pele torna-se seca, adquire tonalidade acobreada, aspecto brilhante e apergaminhado, com queda de pêlos a nível dos membros, cílios e supracílios. A infiltração da face e dos pavilhões auriculares, a madarose e a preservação do cabelo conferem aos doentes a típica fácies leonina. Atingem os nervos e troncos nervosos evoluindo habitualmente com sequelas funcionais.

### **Envolvimento do sistema nervoso periférico**

O envolvimento dos nervos periféricos surge a nível troncular (mais nas formas lepromatosas) e a nível

## QUADRO II

## Critérios para diagnóstico de Lepra

Lesões hipopigmentadas e hipostésicas da pele  
 Neuropatia periférica  
 Bacilos ácido-álcool resistentes nas baciloscopias e/ou biopsias

de pequenos nervos dérmicos. O atingimento é mais frequente nos túneis fibro-ósseos próximos da superfície cutânea, sendo os nervos mais envolvidos o grande auricular, cubital, radial cutâneo, mediano, lateral poplíteo e tibial posterior, este último o mais afectado. Os nervos cranianos com trajecto facial encontram-se especialmente atingidos quando há lesões faciais, podendo originar lagofthalmos por nevrite do facial, perda de sensibilidade da córnea e conjuntiva por lesão do ramo oftálmico do trigémio e parésia facial. O envolvimento ocular é resultante quer das lesões neuronais quer da invasão directa pelo bacilo, estimando-se que 2,8% dos doentes multibacilíferos estejam cegos na altura do diagnóstico.<sup>11</sup>

**Reacções hansénicas**

As reacções hansénicas representam surtos inflamatórios no decurso da doença crónica, são mais frequentes nas formas borderline e incluem as reacções de tipo I ou de reversão e o eritema nodoso leprótico (ENL) ou reacção de tipo II. As reacções são a principal causa dos danos neurais e incapacidades na Hanseníase.<sup>12</sup>

A reacção de tipo I<sup>13</sup> surge em 25% dos casos de Hanseníase, é mediada por imunidade celular, tem um pico de incidência entre o 2º e 6º mês de tratamento, podendo ocorrer antes do seu início ou, em alguns casos, até 5 anos depois. Esta reacção pode ser desencadeada por determinados factores como: gravidez ou puerpério, infecções intercorrentes, vacinações, uso de fármacos iodados ou submissão a stress continuado. Clinicamente traduz-se por exacerbação das lesões pré-existentes que se tornam infiltradas e edemaciadas, eritematosas e brilhantes, podendo ulcerar. São também frequentes lesões cutâneas de novo e nevrites expressas por dor e espessamento dos troncos nervosos. As lesões neuronais podem constituir a única manifestação da reacção. Em termos histológicos e de evolução da doença, podem constituir sinal de melhoria (reacção de *up-grading* – evolução para o pólo tuberculóide) ou de agravamento (*down-*

*grading* – evolução para o pólo lepromatoso), em tudo indistinguíveis do ponto de vista clínico.<sup>10</sup>

O seu tratamento com corticosteróides deve ser atempado e tem como objectivos aliviar a dor e tratar a inflamação cutânea e neuronal. As formas mais graves podem necessitar de um curso até 6 meses, parecendo ser os cursos mais longos aqueles que se traduzem por melhor prognóstico. A poliquimioterapia (PQT) específica deve ser mantida.

A reacção de tipo I, pela possibilidade de surgir após tratamento completo obriga ao diagnóstico diferencial com recidiva da doença, embora esta seja rara, se instale de forma insidiosa, apresente má resposta à corticoterapia e apresente uma elevação do índice baciloscópico (IB)  $\geq 2$  (ver definição adiante).

A reacção de tipo II<sup>14</sup> ou ENL é mediada por imunocomplexos e surge nos doentes multibacilares (20% das formas lepromatosas e 10% das formas borderline lepromatosas) caracterizando-se por quadro de eritema nodoso, febre e mal estar geral, podendo acompanhar-se de neurite, irite, iridociclite, linfoadenopatias, orquite, epididimite, artrite, alterações hepáticas e proteinúria. Trata-se de uma reacção alérgica às proteínas do bacilo morto, eliminadas em grandes quantidades. Surge habitualmente até 3 anos após o início do tratamento, podendo ocorrer nas fases iniciais deste. Quando aparece pela primeira vez após esses 3 anos deve fazer-se o diagnóstico diferencial com recidiva da doença. O tratamento é difícil dadas as recidivas muito frequentes. A talidomida, na dose de 400mg/dia, constitui a primeira escolha terapêutica nesta situação, sendo mais eficaz que a corticoterapia. A clofazimina usada, por longos meses, na dose de 300 mg/dia pode também ser eficaz no controlo deste quadro. A pentoxifilina tem sido também utilizada pelo seu efeito de inibição da produção de TNF $\alpha$ , mas mostrando-se claramente inferior à talidomida e aos corticosteróides.

O fenómeno de Lúcio<sup>15</sup> é uma forma severa de reacção de tipo II com uma vasculite cutânea e sistémica necrosante que pode surgir no decurso de uma lepra lepromatosa difusa primária (*la lepra bonita*).

**Diagnóstico**

O diagnóstico da lepra é clínico e histológico, baseado na presença de um ou mais dos três sinais cardinais da doença (*Quadro II*). O uso destes três critérios resultou, em estudos realizados em vários países endémicos, numa sensibilidade aproximada de 95%

nos doentes multibacilares.<sup>4</sup>

A baciloscopia é o exame complementar mais útil no diagnóstico, é de fácil execução e baixo custo. Colhe-se o material (raspado de tecido dérmico) nos lóbulos das orelhas, cotovelos e numa lesão suspeita. A coloração é feita pelo método de Ziehl-Neelsen e apresenta-se o resultado sob a forma de índice bacilos-cópico, numa escala que vai de 0 a 6+. A baciloscopia mostra-se negativa (IB= 0) nas formas tuberculóide e indeterminada, fortemente positiva na forma lepromatosa e revela resultado variável na forma borderline.

O exame histopatológico da pele reserva-se para os casos em que há dúvidas no diagnóstico ou na classificação, e indica-se a biopsia do nervo em casos especiais de diagnóstico diferencial com outras neuropatias. A coloração pelo Fite é específica para a lepra.

Existem outros testes diagnósticos disponíveis como a reacção de Mitsuda com valor na classificação da doença e na definição do prognóstico, mas sem interesse diagnóstico. O antigénio PGL 1 é específico do *M. leprae* e leva à formação de anticorpos das classes Ig G e Ig M, correlacionando-se os títulos de Ig M com a forma clínica e a actividade da doença – níveis aumentados do anti-PGL1 têm sido descritos na hanseníase virchowiana e tendem a decrescer com o tratamento específico, estando ausentes na forma tuberculóide. A identificação do bacilo pela reacção em cadeia da polimerase (PCR) tem sido estudada e parece ser muito sensível e específica mas não é rotineiramente realizada.

O diagnóstico diferencial da hanseníase é vasto, fazendo-se com doenças dermatológicas, neurológicas e deformantes (*Quadro III*).

Nestes casos deve ser sempre pesquisada a sensibilidade a nível das lesões, já que apenas na Lepra se verifica a associação com hipo ou anestesia. A confirmação realiza-se através dos dados fornecidos pela baciloscopia e pelo exame histopatológico das lesões cutâneas e dos nervos.

### Tratamento

O tratamento *standard* da lepra em todo o mundo é, desde 1982, uma terapêutica múltipla.<sup>16</sup> Foi assumida quando se passaram a registar resistências de 30% ao

### QUADRO III

#### Diagnóstico diferencial da lepra

Lesões cutâneas	Dermatofitias, pitiríase, psoríase, sífilis, linfomas cutâneos, lúpus eritematoso sistémico, sarcoidose, esclerodermia, neurofibromatose, líquen plano, tuberculose cutânea, granuloma anular, leishmaníase ...
Manifestações neurológicas	Neuropatias periféricas da diabetes, alcoolismo e infecção pelo VIH; tumores dos nervos periféricos, síndromes compressivas, vasculites sistémicas com mononeurite multiplex ...
Doenças deformantes	Doença de Dupuytren, artrite reumatóide e psoriática, esclerose sistémica, tromboangeíte obliterante, ...
Adaptado de Marcelo Grossi Araújo. Hanseníase no Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. <sup>10</sup>	

primeiro fármaco efectivo para a lepra – a dapsona. Actualmente, a maioria dos doentes é tratada com esquema triplo de dapsona, rifampicina e clofazimina, contudo a ofloxacina e levofloxacina, minociclina e claritromicina também são usadas em casos seleccionados. A terapêutica rapidamente torna o doente não infectante.

Existem dois esquemas terapêuticos recomendados, o dos EUA proposto pelo National Hansen's Disease Program (NHDP) – (*Quadro IV*), actualmente menos usado por ser mais prolongado e o da OMS (*Quadro V*), usado em 99% dos doentes. A OMS recomenda o prolongamento terapêutico para 24 meses nos casos com IB elevado e, nas formas paucibacilares de lesão única o esquema ROM (600 mg de rifampicina, 400 mg de ofloxacina e minociclina 100 mg) em toma única.<sup>17</sup>

Quanto aos fármacos mais usados, a dapsona foi o primeiro medicamento efectivo usado no tratamento da lepra. É relativamente barata e não tóxica nas doses usadas. De entre as escassas reacções adversas registam-se agranulocitose, anemia hemolítica e toxi-dermias. A rifampicina é actualmente o fármaco com maior acção bactericida estimando-se que 99,9% dos bacilos estão inactivos aos três meses de tratamento.<sup>1</sup> Da clofazimina não se conhece o seu mecanismo de acção, mas sabe-se que é fracamente bactericida. No entanto, em associação com a dapsona esta acção potencia-se inactivando também 99,9% dos bacilos em três meses.<sup>1</sup> Os seus maiores efeitos colaterais

**QUADRO IV****Esquema terapêutico proposto pelo NHDP**

	<b>Rifampicina</b>	<b>Dapsona</b>	<b>Clofazimina</b>	<b>Duração</b>
Paucibacilar	600 mg/dia	100 mg/dia	-----	1 ano
Multibacilar	600 mg/dia	100 mg/dia	50 mg/dia	2 anos

**QUADRO V****Esquema terapêutico proposto pela OMS**

	<b>Rifampicina</b>	<b>Dapsona</b>	<b>Clofazimina</b>	<b>Duração</b>
Paucibacilar	600 mg/mês	100 mg/dia	-----	6 meses
Multibacilar	600 mg/mês	100 mg/dia	300 mg/mês ou 50 mg/dia	1 ano

são a pigmentação da pele, especialmente nas lesões existentes e a intolerância gastrointestinal.

O diagnóstico e tratamento precoce da lepra e o atempado tratamento das reacções lepromatosas previnem a maioria das complicações. Mas, como muitas vezes há perda importante da sensibilidade nos membros é necessária a vigilância apertada dos pés e mãos no que se refere a traumatismos e ulcerações, para um possível tratamento imediato.

O acompanhamento destes doentes deve ser feito semanalmente se estão presentes reacções lepromatosas severas, ou trimestralmente se não há qualquer tipo de complicação. Exames laboratoriais de rotina incluem hemograma e avaliação das funções renal e hepática, contudo, a toxicidade destas drogas é rara antes do primeiro ano de tratamento. A toxicidade severa pode-se manifestar antes de qualquer alteração laboratorial. As baciloscopias devem ser feitas anualmente, de 3 ou 4 dos locais mais activos, e biopsias de novo não são necessárias a não ser que novas lesões apareçam. Clinicamente há um desaparecimento gradual das lesões da pele, sendo que a maioria ocorre no primeiro ano.

Depois do tratamento terminar a OMS recomenda advertir o doente para regressar se novas lesões aparecerem ou se outros problemas se desenvolverem. No entanto, outros autores são da opinião de manter um seguimento do doente por mais 5 anos nas formas paucibacilares e por 10 anos nas multibacilares.

Em caso de recidiva o doente deve ser tratado com

o mesmo esquema, dado as resistências serem improváveis.

**Profilaxia**

A vacinação com BCG<sup>4</sup> dá uma protecção variável de 34 a 80% contra a lepra. Num estudo realizado a vacinação induziu 50% de eficácia protectora e a reimunização aumentou esta protecção para mais de 50%.<sup>18</sup>

A quimioprofilaxia dos contactos próximos pode ser uma estratégia eficaz no controlo da doença. No Reino Unido os familiares de doentes com lepra são vacinados com BCG se tiverem idade inferior a 12 anos. Se tiverem idade superior, recebem quimioprofilaxia com rifampicina 15 mg/Kg mensal durante 6 meses. A OMS não recomenda a quimioprofilaxia, visto que não está provado que esta previna a doença mas apenas atrase o seu aparecimento.

**Discussão**

O diagnóstico dos 2 casos apresentados, no mesmo ano e no mesmo distrito, alertou-nos para a eventualidade de estarmos perante um aumento significativo de novos casos de lepra, o que efectivamente não se comprova pela análise estatística dos últimos sete anos. Em média são declarados anualmente cerca de 2-3 casos/ano no país.

Ainda assim parece-nos importante a revisitação desta patologia, bem como dos avanços mais recentes no conhecimento e tratamento da mesma, dado continuar a ser um diagnóstico diferencial em todos os doentes que se apresentem com lesões neuronais periféricas associadas ou não a lesões cutâneas. Este diagnóstico diferencial é importante quer para os doentes regressados de áreas endémicas ou residentes em Portugal, mesmo sem contactos suspeitos, como fica claro pelos 2 casos aqui descritos. No segundo caso pode, dada a longa evolução das lesões e o longo período de incubação da doença, considerar-se o contágio no Brasil; no primeiro caso não se estabelece nenhum contacto de risco. O caso 2 trata-se de uma forma borderline muito provavelmente Mid-Borderline ou Borderline lepromatosa, atendendo à instabilidade clínica constatada pelos 2 surtos evolutivos pré-tratamento e pela ausência de granulomas nas várias biopsias efectuadas. O caso 1 é típico de uma forma multibacilar grave, lepromatosa. Esta doente mantém

ainda, no final do primeiro ano de tratamento, lesões de hipostesia dos membros inferiores de localização distal, com desaparecimento das lesões cutâneas. A doente do caso 2 evoluiu sem quaisquer sequelas.

O atraso e a dificuldade em efectuar o diagnóstico em ambos os casos assentam no esquecimento em que esta doença foi caindo, acontecendo que a maioria dos médicos mais jovens nunca viu um caso clínico de lepra.

O exame clínico cuidadoso e metódico, incidindo sobre o aspecto das alterações cutâneas e sobretudo das perturbações mais ou menos pronunciadas da sensibilidade superficial, permite formular a suspeita. A presença de nevrite, muitas vezes precoce, revelável pela hipertrofia dum tronco nervoso ou pela anestesia regional que provoca, facilita o diagnóstico.<sup>19</sup> ■

## Bibliografia

1. Robert R Jacobson, MD, PhD James L Krahenbuhl, PhD Leo Yoder, MD. Overview of Leprosy. UpToDate® Online 15.2. www.uptodate.com.
2. Saurat J-H, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle J-M (eds.). Dermatologie et infections sexuellement transmissibles, 4ª ed, Masson, Paris 2004 :169-178.
3. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds.). Dermatology, 1ª ed, Mosby 2003: 1145-1152.
4. Warwick J Britton, Diana NJ Lockwood. Leprosy. The Lancet 2004; 363: 1209-1219.
5. Visschedijk J, van de Broek J, Eggens H, Lever P, van Beers S, Klatser P. Mycobacterium leprae-millennium resistant! Leprosy controlo in the threshold of a new era. Trop Med Int Health 2000; 5: 388-399.
6. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds.) Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 6th ed, Mc Graw Hill 2003:1962-1971.
7. World Health Organization (1991) World Health Assembly – Resolution WHA 44.9. WHO, Geneva.
8. World Health Organization (1998b) Progress towards leprosy elimination. Weekly Epidemiological record 73: 153-160.
9. Doenças de Declaração Obrigatória 1996-2000 – Regiões e Sub-Regiões de Saúde no Continente e Regiões Autónomas. Direcção de Serviços de Informação e Análise. Divisão de Epidemiologia. Direcção-Geral de Saúde. Lisboa 2001.
10. Marcelo Grossi Araújo. Hanseníase no Brasil. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 2003; 36: 373-382.
11. Courtright P, Daniel E, Sundarrao PSS, et al. Eye disease in multibacillary leprosy patients at the time of their leprosy diagnosis: findings from the longitudinal Study of Ocular Leprosy (LOSOL) in India, the Philippines and Ethiopia. Lepr Rev 2002; 73: 225-238.
12. Como reconhecer e tratar reacções hansénicas. Guia didáctico de Lepra 2. The International Federation of Anti-Leprosy Associations Action Group. ILEP 2002. London.
13. Rose P, Waters MF. Reversal reactions in leprosy and their management. Lepr Rev 1991; 62:113-121.
14. Guerra JG, Penna GO, de Castro LC, Martelli CM, Stefani MM. Erythema nodosum leprosum: clinical and therapeutic up-date. An Bras Dermatol 2002; 77: 389-407.
15. Moschella SL. An update on the diagnosis and treatment of leprosy. JAAD 2004; 51: 417-426.
16. WHO Study group on chemotherapy of leprosy for control programmes. Chemotherapy of leprosy for control programmes: report of a WHO study group. Geneva: World Health Organization; 1982.
17. Bhattacharya SN, Sehgal VN. Reappraisal of the drifting scenario of leprosy multi-drug therapy: new approach proposed for the new millennium. Int J Dermatol 2002; 41: 321-326.
18. Karonga Prevention Trial Group. Trial of BCG vaccine for protection against tuberculosis and leprosy in Karonga District, Malawi. Lancet 1996; 348: 17-24.
19. Esteves JA, Poiars Baptista A, Guerra Rodrigo F, Marques Gomes MA (eds.). Dermatologia, 2ª ed, Fundação Calouste Gulbenkian, Lisboa 1992: 1211-1231.