

Mal de Hansen, anticorpos antifosfolípidos e obstrução das artérias fibulares

Liz Wallin⁽¹⁾, Ana Paula Beckhauser⁽¹⁾, Osvaldo Haider⁽¹⁾, Francisco Araujo⁽¹⁾, Marília Barreto Silva⁽²⁾, Thelma L. Skare⁽²⁾

RESUMO

Pacientes com Mal de Hansen (MH) podem se apresentar com quadro clínico e laboratorial sugestivo de doenças reumáticas, o que exige um exercício cuidadoso de diagnósticos diferenciais. Descreve-se aqui o caso de uma jovem com MH que se apresentou com lesões cutâneas sugestivas de vasculite, obstrução de vasos fibulares, FAN e anticorpos antifosfolípidos positivos sem muitos estigmas da doença cutânea, ilustrando essa dificuldade.

Palavras-chave: hanseníase, artrite, anticorpos antifosfolípidos, vasculite.

INTRODUÇÃO

Doenças infecciosas fazem parte da lista de diagnósticos diferenciais das doenças reumáticas. Além da superposição de sinais e sintomas, a pesquisa de autoanticorpos pode ser positiva em ambas as situações. Dentre as doenças infecciosas, o Mal de Hansen (MH) encontra-se entre os principais diagnósticos a serem lembrados, uma vez que pode cursar com achados clínicos e laboratoriais semelhantes ao de uma vasculite de doenças autoimunes.^{1,2}

Neste trabalho é descrito o caso de uma paciente que foi encaminhada para o serviço de reumatologia para tratamento de vasculite, cuja investigação mostrou se tratar de MH.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 23 anos, branca, foi encaminhada para esclarecimento diagnóstico de lesões de pele em membros inferiores. Essas lesões eram de cor vermelho-violácea, com formação de úlceras, e haviam se iniciado há cinco anos, com períodos de melhora e de exacerbação. Segundo a paciente, ela tinha sido internada em outro serviço um ano antes pelas mesmas queixas, tendo sido submetida à biópsia de pele que não esclareceu o diagnóstico. Oito meses antes da consulta atu-

al notou aparecimento de febre de até 38°C. Negava cirurgias, internamentos e transfusões. Existia história de um acidente de motocicleta há 3 anos, com fratura do septo nasal, resultando em uma deformidade do nariz em sela. Referia, também, uma gestação a termo, sem complicações, quatro anos antes. Entretanto, durante o pré-natal, foi encontrado um VDRL positivo, e a paciente recebeu seis doses de penicilina benzatina.

Na anamnese dirigida negava a existência de úlceras orais, nasais ou genitais, alopecia, fenômeno de Raynaud, fotossensibilidade, perda de peso, alteração no apetite, queixas respiratórias, cardíacas ou qualquer alteração em cor e volume urinário.

Ao exame apresentava-se subfebril, hipocorada, hidratada, com nariz em sela. Existiam lesões de pele eritemato-violáceas com úlceras em ambos os membros inferiores (Figura 1). Não tinha espessamento de troncos nervosos à palpação ou alteração da sensibilidade. Exame de pulmões, coração e abdome eram sem anormalidades. Pulsos pediosos presentes, mas fracos. Na investigação verificou-se hemograma com hematócrito de 36,5%, 13.800 leucócitos/mm³, função renal normal, SGOT e SGPT normais, gama GT de 145,2U/l (VR = 9-36 U/l), sorologias para HIV, hepatite A, B e C negativas. Um VDRL foi reagente no título de 1:2 com FTA abs negativo.

Recebido em 10/04/2008. Aprovado, após revisão, em 12/01/09. Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.

Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário de Curitiba

1. Residentes do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

2. Médicas do Serviço de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba.

Endereço para correspondência: Thelma L. Skare. Rua João Alencar Guimarães, 796, Curitiba, PR. CEP: 80310-420. E-mail: tskare@onda.com.br



Figura 1. Lesões eritemato-violáceas com formação de úlceras em membros inferiores da paciente descrita.

ANCA-p e ANCA-c foram negativos. O FAN estava positivo (título de 1/160, padrão pontilhado fino) com anti-Ro e anti-La negativos; anticorpo anticardiolipina (aCl) IgG = 24,5 GPL (VR = até 15 GPL), IgM = 121,20 MPL (VR = até 15 MPL); pesquisa de anticoagulante lúpico (LAC) pelo teste dRVVT foi positivo. Os complementos eram: CH50 (dosado por *Complement Activity Enzyme immunoassay*) = 108 CAE U/mL (VR = 60-144U CAE U/mL), C4=37,2 mg/dl (VR = 10-40 mg/dl), C3 = 227,9 mg/dl (VR = 90-180 mg/dl). Radiografia de tórax e ecocardiograma foram normais. Uma angiografia de membros inferiores mostrou oclusão de artéria fibular em terço distal bilateralmente (Figura 2).

Baciloscopia de Ziehl-Gabbet em linfa de orelha revelou 90% de bacilos íntegros. Biópsia de pele mostrou lesão granulomatosa com BAAR positivo. A paciente recebeu o diagnóstico de MH, forma lepromatosa, interrogando-se a presença de uma síndrome do anticorpo antifosfolípide secundária. Foi

anticoagulada e recebeu rifamicina, dapsona e clofazimina com desaparecimento das lesões cutâneas. Cerca de seis meses após o tratamento as sorologias foram repetidas, encontrando-se aCl IgG < 11 GPL; aCl IgM = 161 MPL. O LAC não pôde ser avaliado porque a paciente estava anticoagulada.

DISCUSSÃO

Autoanticorpos e queixas músculo-esqueléticas aparecem tanto em MH como em muitas das doenças reumáticas. No MH, a queixa articular é a terceira mais comum (superada apenas pelas manifestações cutâneas e neuríticas) e está presente em até 84% dos casos.^{1,2} Entre elas temos as artralguas e artrites dos surtos reacionais, as artrites não relacionadas ao surto reacional, a síndrome das mãos inchadas, miosites e a articulação de Charcot.^{1,3}

As artrites relacionadas aos surtos reacionais são estéreis, envolvem grandes e pequenas articulações e têm um líquido sinovial que pode ser não inflamatório, inflamatório ou até purulento. Respondem à talidomida e corticoide.³ São descritos casos de acometimento de sacroilíacas¹ e envolvimento com padrão semelhante ao da artrite reumatoide.³⁻⁵ Já as não relacionadas ao surto reacional são em grande maioria infecciosas, ou seja, o bacilo está presente em tecidos sinoviais.^{3,4} Essas últimas tendem a ser monoarticulares, indolentes, crônicas e com resposta pobre ao uso de anti-inflamatórios não hormonais e tratamento específico para o MH.⁴ Entesites também são descritas.⁵



Figura 2. Angiografia mostrando obstrução da artéria fibular.

Outra forma de acometimento músculo-esquelético é a síndrome das mãos inchadas, na qual existe uma inflamação granulomatosa do tecido subcutâneo, mais comum em surtos reacionais, dando à mão um aspecto suculento, em luva, semelhante ao visto em casos de SR3PE.⁶ Por último, miosites também são encontradas, assim como a articulação de Charcot, que é vista em casos mais avançados, sendo secundária ao dano neurológico.¹

Além das queixas relacionadas ao aparelho músculo-esquelético, outras manifestações que simulam as doenças reumáticas podem ser encontradas, como as de vasculites, que ocorrem ou pela presença de crioglobulinas ou pelo fenômeno de Lúcio.^{7,8} No fenômeno de Lúcio existe uma carga muito grande de bacilos que são vistos nas células endoteliais.⁸ Trata-se, portanto, de uma vasculite infecciosa, que cursa com proliferação focal de células endoteliais, necrose e consequente isquemia da epiderme subjacente.⁸ Gangrena de tecidos profundos ou de extremidades não é comum nessa entidade.⁸

Dentre os autoanticorpos que podem ser encontrados em MH estão o fator reumatoide (FR),⁹ o FAN,⁹ o ANCA¹⁰ e os antifosfolípides.¹¹⁻¹³ Em um trabalho envolvendo 120 pacientes (77 da forma lepromatosa e 43 da forma tuberculoide) viu-se a presença de FR em 35% e FAN em 55,8% dos pacientes.⁹ A presença do ANCA foi estudada em 68 pacientes com hanseníase, encontrando-se o ANCA-p em 31% dos com forma lepromatosa e 16% dos com forma borderline; o ANCA-c foi visto em 5% daqueles com a forma lepromatosa. Nenhum dos pacientes com forma tuberculoide tinha qualquer dos padrões de ANCA.¹⁰ Anticorpos anticardiolipina são encontrados em 8,3% nos pacientes paucibacilares e 80,7% dos multibacilares, sem mudança nos títulos com o tratamento.¹²

No caso descrito, alguns aspectos chamaram a atenção. O primeiro deles foi o do aparecimento de lesões cutâneas de aspecto semelhante ao de lesões vasculíticas em membros inferiores sem história prévia de outras manchas ou infiltrações cutâneas. Dentro das formas de apresentação do MH, uma delas, denominada, lepra bonita de Latapi, cursa sem as infiltrações nodulares características, dando ao paciente um aspecto saudável, o que dificulta o diagnóstico.¹⁴

O segundo foi a presença de autoanticorpos (FAN e anticardiolipina) que poderiam apontar para uma entidade reumática como causa da enfermidade. Além da presença de anticorpos anticardiolipina positivos, o achado de obstrução de vasos fibulares levantou a possibilidade de uma síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) secundária. Vasculites como Takayasu e Granulomatose de Wegener com SAF secundária^{15,16} poderiam ser incluídas no diagnóstico diferencial.

Anticorpos antifosfolípides têm sido associados com numerosas infecções bacterianas e virais.^{17,18} Embora, nesse contexto, anticardiolipinas do isotipo IgM sejam as mais comuns, anticardiolipina IgG também tem sido detectada.¹⁹ Descrições iniciais associaram infecções com formação anticorpos antifosfolípides não patogênicos e não ligados à β 2-glicoproteína I (β 2GPI).²⁰ Todavia, a reatividade desses autoanticorpos com a β 2GPI foi demonstrada mais tarde e clínica associada com SAF tem sido observada em algumas situações.¹⁹ Para explicar por que os anticorpos antifosfolípides podem permanecer no organismo mas causar eventos trombóticos só em determinadas situações, uma teoria de ativação em duas etapas tem sido proposta por Shoenfeld *et al.*¹⁹ Numa primeira etapa, os anticorpos antifosfolípides seriam formados por mimetismo molecular entre estruturas microbianas e a β 2GPI. Cria-se assim um ambiente propício a trombozes. Todavia essas só vão acontecer se houver um segundo estímulo – que poderia ser um outro encontro com agentes infecciosos – ativaria receptores *toll-like* (principalmente o tipo 4), os quais atuam de maneira sinérgica com o anti- β 2GPI ligado às estruturas celulares endoteliais,¹⁹ desencadeando o evento trombótico. Animais geneticamente deficientes de receptores *toll like* tipo 4 estão protegidos contra a ação trombogênica dos antifosfolípides.²¹

No caso descrito, além da possibilidade de SAF, existem outras explicações possíveis para o achado da oclusão vascular. Como já foi comentado anteriormente, as lesões endoteliais do fenômeno de Lúcio podem causar obliteração. Anormalidades arteriográficas de oclusão, estreitamento, tortuosidade, dilatações, irregularidades de parede e falhas de enchimento são descritas na circulação digital de pacientes com MH em até 94% dos casos.¹¹ A literatura mostra casos de SAF que foram diagnosticados como fenômeno de Lúcio e vice versa, assim como casos em que se julgou coexistirem os dois processos.^{8,11} Loizou *et al.* descrevem que, em MH, o isotipo mais comum de antifosfolípide é o IgA,²² o que não foi pesquisado na paciente em questão. Na situação descrita, optou-se por manter a paciente anticoagulada.

MH deve sempre ser lembrado em pacientes com lesões cutâneas que lembram vasculite, como no caso apresentado. A presença de autoanticorpos e queixas articulares podem servir como fatores de confusão, sendo a biópsia de pele de grande auxílio para diagnóstico. Em um país como o Brasil, em que MH é uma doença considerada comum, existindo 45 mil novos casos por ano,²³ o reumatologista deve estar sempre vigilante para essa possibilidade.

REFERÊNCIAS

REFERENCES

1. Hayata ALS, Gonçalves CR, Souza APTC, Abreu AC, Dulcine M, Gelbert C *et al.* Artrite causada pelo "Mycobacterium leprae": causa rara de envolvimento articular na hanseníase? *Rev Bras Reumatol* 1999;39:245-7.

2. Freire M, Carneiro HE, Teodoro RB, Cecin HA. Manifestações reumáticas da hanseníase: dificuldades no diagnóstico precoce. *Rev Bras Reumatol* 1996;38:210-3.
3. Gibson T, Ahsan Q, Hussein K. Arthritis of leprosy. *Br J Rheumatol* 1994;33:63-6.
4. Al-Raqum HA., Uppal SS, Abdalghani RAR, Lasheen I. First report of leprosy presenting as acute polyarthritis in the setting of type I downgrading lepra reaction. *Clin Rheumatol* 2005;25:101-5.
5. Haroon N, Agarwal V, Aggarwal A, Kumari N, Krishnani N, Misra R. Arthritis as presenting manifestation of pure neuritic leprosy - a rheumatologist's dilemma. *Rheumatology* 2007;46:653-6.
6. Helling CA, Locursio A, Manzur ME, Fonseca MLS. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema in leprosy. *Clin Rheumatol* 2005;25:95-7.
7. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:338-81.
8. Bakos L, Corre CC, Bergmann L, Bonaligo RR, Muller LFB. Antiphospholipid antibodies thrombotic syndrome misdiagnosed as Lucio's phenomenon. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1996;64:320-3.
9. Dacas P, Picanso M, Mouchaileh G, Percegon L, Schultz MT, Silva MGB *et al.* autoanticorpos e manifestações reumáticas em pacientes com Mal de Hansen. *An Bras Dermatol* 2000;75(5):553-61.
10. Medina F, Camargo A, Moreno J, Zonana-Nacach A, Aceves-Avila J, Fraga A. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in leprosy. *Br J Rheumatol* 1998;37:270-3.
11. Akerkar SM, Bichile LS. Leprosy & gangrene: a rare association. Role of antiphospholipid antibodies. *BMC Infectious Diseases* 2005;5:74-6.
12. Repka JCD, Skare, TL, Salles Jr G, Paul, GM. Anticorpo anticardiolipina em pacientes com Mal de Hansen. *Rev Bras Reumatol* 2001;41:1-6.
13. Forastiero RR, Martinuzzo ME, Larranaga, MR. Circulating levels of tissue factor and proinflammatory cytokines in patients with primary antiphospholipid syndrome or leprosy related antiphospholipid antibodies. *Lupus* 2005;14:129-36.
14. Azulai-Abulafia L, Spinelli L. Revendo a hanseníase de Lúcio e o fenômeno de Lúcio. *Med Cutan Iber Lat Am* 2005;33:125-33.
15. Santiago MB, Paz O. Rare association of antiphospholipid syndrome and Takayasu arteritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:821-2.
16. Castellino G, LA Corte R, Santilli D, Trota F. Wegener's granulomatosis associated with antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2000;9:717-20.
17. Baker WF, Bick RL. The clinical spectrum of antiphospholipid syndrome. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008;22:33-52.
18. Amin NM. Antiphospholipid syndromes in infectious diseases. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008;22:131-43.
19. Shoenfeld Y, Blank M, Cervera R, Font J, RAShi E, Meroni P-L. Infectious origin of the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:2-6.
20. Loizou S, Cazaban JK, Walport MJ, Tait D, So AK. Similarities of specificity and cofactor dependence in serum antiphospholipid antibodies from patients with parvovirus B19 infection and those with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheum* 1997;40:103-8.
21. Pierangeli SS, Vega-Ostertag ME, Raschi E, Liu X, Romay-Penabad Z, De Micheli V *et al.* Toll like receptor and antiphospholipid mediated thrombosis: in vivo studies. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1327-33.
22. Loizou S, Singh S, Wypkema E, Asherson RA. Anticardiolipin, anti β 2 glycoprotein I and antiprotrombin antibodies in black South African patients with infectious diseases. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1106-11.
23. Site do Ministério da Saúde. Disponível em http://portalweb05.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=9535 Acesso em 3 de abril de 2008.