



CASO CLÍNICO

Eritema nodoso hansênico recalcitrante crônico: dilema terapêutico e papel da vacina para *Mycobacterium indicus pranii*^{☆☆}

Sunil Kumar Gupta * e Sushantika Kumari 

Departamento de Dermatologia, All India Institute of Medical Sciences, Gorakhpur, Índia

Recebido em 16 de julho de 2020; aceito em 24 de agosto de 2020



PALAVRAS-CHAVE

Eritema nodoso;
Hanseníase;
Infecções por
Mycobacterium;
Vacinas

Resumo O eritema nodoso hansênico é uma reação imunológica grave que complica o curso normal da hanseníase multibacilar. Há um aumento da ativação das células T no eritema nodoso hansênico. As modalidades de tratamento disponíveis até o momento para o manejo são esteroides sistêmicos, talidomida, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, minociclina e apremilaste, mas nenhum deles é promissor e seguro. *Mycobacterium indicus pranii* é uma micobactéria atípica com fortes propriedades imunomoduladoras. A vacina para esta micobactéria demonstrou ter efeitos imunoterapêuticos e imunoproliféricos em pacientes com hanseníase multibacilar. Este relato de caso descreve um paciente com eritema nodoso hansênico recalcitrante crônico que respondeu à vacina para *Mycobacterium indicus pranii* sem quaisquer efeitos adversos, sugerindo seu papel como nova opção terapêutica nessa reação.

© 2021 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A hanseníase é uma doença infecciosa causada por *Mycobacterium leprae*. A doença afeta os nervos periféricos, a

pele, a mucosa do trato respiratório superior e os olhos. O curso indolente da doença é interrompido por surtos agudos denominados reações hansênicas (reação reversa e eritema nodoso hansênico [ENH]). O ENH é caracterizado por conjuntos de pápulas e nódulos doloridos, febre alta e outros sintomas constitucionais. O tratamento do ENH recalcitrante crônico é difícil e geralmente requer agentes sistêmicos como corticosteroides, talidomida, clofazimina, minociclina ou imunomoduladores, sozinhos ou em combinação, por muitos meses.¹ A vacina para *Mycobacterium indicus pranii* (MIP) demonstrou ter efeitos imunoterapêuticos e imunoproliféricos em pacientes com hanseníase multibacilar.² Ela também reduziu a carga bacilar, melhorou as lesões a nível imuno-histológico, levou à eliminação completa do granuloma e reduziu a duração da terapia multidrogas (TMD) em pacientes com hanseníase.

DOI referente ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.08.032>

☆ Como citar este artigo: Gupta SK, Kumari S. Chronic recalcitrant erythema nodosum leprosum: therapeutic dilemma and role of *mycobacterium indicus pranii* vaccine. An Bras Dermatol. 2022;97:49–53.

☆☆ Trabalho realizado no All-India Institute of Medical Sciences, Gorakhpur, UP, Índia.

* Autor para correspondência.

E-mail: dr.sunil_30@yahoo.co.in (S.K. Gupta).



Figura 1 Hanseníase virchowiana com ENH mostrando as lesões antes da vacinação.

Essa vacina não foi amplamente testada em pacientes com reações hansênicas, pois havia o risco de precipitar uma reação grave após a vacinação. Nesse caso, a vacina foi testada em um paciente com ENH que era dependente de esteroides e refratário à talidomida e outros medicamentos de segunda linha, e um resultado muito satisfatório foi verificado com uma única dose da vacina para MIP.

Relato do caso

Um homem de 55 anos procurou o ambulatório de dermatologia com história de hanseníase, para a qual fazia uso de TMD havia um ano e meio. Nos últimos 8 meses, o paciente vinha desenvolvendo febre com nódulos doloridos e evanescentes por todo o corpo. O exame físico geral também revelou infiltração difusa com madarose supraciliar (fig. 1). O exame sensorial mostrou padrão de hipoestesia com distribuição em luva e meia. O exame neurológico mostrou espessamento leve simétrico bilateral dos nervos ulnar e fibular comum, mas nenhuma sensibilidade, e a força nos músculos das mãos e dos pés estava dentro do limite normal. O paciente foi diagnosticado como um caso de hanseníase virchowiana com ENH. As investigações de rotina estavam dentro dos limites normais, exceto leucocitose e índice bacteriológico (IB) 5+. De acordo com a escala de gravidade do *Erythema Nodosum Leprosum International Study* (ENLIST), dor = 3, febre = 3, lesões = 2, inflamação = 3, extensão da lesão = 2, edema periférico = 1, dor óssea = 1, artrite = 1, linfadenopatia = 0 e neurite = 0, o escore foi 16.³

O paciente iniciou tratamento com talidomida 300 mg/dia, MB-TMD com 300 mg/dia de clofazimina, metilprednisolona 32 mg e analgésicos para alívio da dor. Após duas semanas, o paciente começou a desenvolver neurite ulnar com aumento de dormência tanto nas mãos quanto nos pés. Por isso, a talidomida foi interrompida e minociclina 100 mg foi iniciada. Entretanto, não houve melhora no ENH após um mês. Em seguida, o paciente também começou a receber metotrexato oral 15 mg/semana. Mesmo

após quatro semanas de tratamento com uma combinação de metilprednisolona, metotrexato, minociclina, analgésico e MB-TMD, a condição do paciente permaneceu a mesma, com o aparecimento frequente de lesões. Em seguida, todos os medicamentos foram interrompidos, exceto a TMD e os analgésicos, e a vacinação MIP foi planejada após obtermos o consentimento. O paciente recebeu a vacina para MIP, 0,1 mL por via intradérmica em ambos os braços (ao redor da inserção do músculo deltoide). O paciente não se queixou de nenhum efeito colateral decorrente da vacinação. A condição do paciente melhorou muito após duas semanas (fig. 2). Posteriormente, ele recebeu TMD potencializada com minociclina e analgésicos pelos seis meses seguintes. No seguimento posterior (após duração total do tratamento de dois anos e três meses), o paciente foi avaliado clinicamente e o IB foi reduzido para 4+ sem recorrência.

Discussão

A OMS lançou uma "Estratégia global para a hanseníase 2016–2020" de 5 anos, em abril de 2016, intitulada "Aceleração rumo a um mundo sem hanseníase". Com base no total de casos no final de 2018, a taxa de prevalência da hanseníase corresponde a 0,2/10.000, de acordo com a OMS.⁴ A incidência de ENH em pacientes com hanseníase multibacilar é de até 24%. O ENH pode ocorrer antes, durante ou após o tratamento anti-hanseníase, mas é mais comum nos primeiros seis meses de tratamento.

O ENH é uma complicação inflamatória imunomediada. Ele ocorre em razão da liberação de mediadores pró-inflamatórios, como o fator de necrose tumoral (TNF)-alfa, interferon (IFN)-gama e interleucinas (IL)-2, IL-6 e IL-12, IL-17.⁵ Há um aumento da ativação de células T no ENH não tratado. A proporção de células T regulatórias para células T efetoras de memória diminuiu no ENH em comparação com os controles com hanseníase virchowiana (HV) e mais células T são antígeno-experientes no ENH.⁶

Tabela 1 Lista de medicamentos experimentados no ENH recalcitrante crônico

Medicamento	Referência	Tipo de estudo	Dose e duração	Pacientes	Tipo de hanseníase e duração	ENH refratário a medicamentos	IB-pré/pós-tratamento
Infliximabe	Faber WR et al. N Engl J Med. 2006;355:739	Relato de caso (<i>letter</i>)	300 mg i.v. nas semanas 1, 2, e 6	52 anos, sexo feminino	HBV, 8 meses	Prednisolona Talidomida Pentoxifilina	5+ / não disponível
Etanercepte	Michele L et al. Clinical Infectious Diseases, 2011;52(5):e133-5	Relato de caso	50 mg/semana s.c. × 2 anos	33 anos sexo feminino	HV, 2 meses	Prednisona	2+ a 4+ / não disponível
	Chowdhry S et al. Int J Mycobacteriol, 2016;5(2):223-5	Relato de caso	50 mg/semana s.c. × 16 semanas	49 anos, sexo masculino	HV, 2 meses	Talidomida Clofazimina Prednisolona Clofazimina Talidomida Minociclina Claritromicina Ofloxacina Pentoxifilina Azatioprina	6+ / não disponível
	Santos JRS et al. An Bras Dermatol. 2017;92(4):575-7	Relato de caso	50 mg/semana s.c. × 11 meses	40 anos, sexo masculino	HV, 1 ano	Prednisolona	Não disponível
Minociclina	Narang T et al JAMA Dermatol. 2015;151(9):1026-8	Estudo piloto prospectivo	100 mg/dia × 3 meses	10 pacientes	8 HV+1 HBV+1 histerioide no último ano	Talidomida Prednisolona Clofazimina Talidomida Pentoxifilina Colchicina Hidroxicloroquina Azatioprina	2+ / diminuição de 1 log
Azatioprina	Jitendra SSV et al. J Clin Diagn Res. 2017;11(8):FD01-FD02	Relato de caso	100 mg/dia × 12 meses	48 anos, sexo masculino	HV, 4 anos	Prednisolona	6+ / não disponível
Apremilaste	Narang T et al. Br J Dermatol. 2020;182(4):1034-7	Relato de caso	30 mg BID 2 × /dia seguida do escalonamento da dose padrão na primeira semana × 5 meses	34 anos, sexo masculino 31 anos, sexo masculino	HV, 8 meses HV, 12 meses	Clofazimina Talidomida Prednisolona Clofazimina Colchicina Minociclina Pentoxifilina Talidomida	Não disponível

HV, hanseníase virchowiana; HBV, hanseníase borderline virchowiana; ENH, eritema nodoso hansênico; IB, índice bacteriológico; i.v., intravenoso; s.c., subcutâneo.



Figura 2 Hanseníase virchowiana com ENH mostrando a eliminação das lesões após a vacina MIP.

Corticosteroide em altas doses são a base do tratamento do ENH, mas seu uso prolongado leva a sérios efeitos adversos e dependência de esteroides. Os medicamentos de segunda linha, como talidomida, clofazimina, pentoxifilina, ciclofosfamida e metotrexato, também são muito eficazes e usados como agentes poupadores de esteroides.¹ Às vezes, o ENH crônico torna-se refratário aos medicamentos de segunda linha e representa um dilema terapêutico. Uma pesquisa bibliográfica no PubMed revelou o papel de azatioprina, inibidores do TNF- α , minociclina e apremilaste no tratamento do ENH recalcitrante crônico, mas alguns deles estão associados a efeitos adversos inaceitáveis, maior duração e alto custo de tratamento (tabela 1).⁷⁻⁹

A vacina para MIP é uma suspensão autoclavada de micobactérias não patogênicas. Ela modula a resposta imune celular em direção ao tipo protetor Th1, que converte quase 98% dos contatos saudáveis normais lepromina-negativos para um estado lepromina-positivo.² Anteriormente, a vacina era evitada em reações hansênicas, pois havia a suspeita de que precipitasse as mesmas. Mas a observação do presente estudo sobre o uso de uma única dose da vacina MIP no ENH recalcitrante crônico fornece uma visão sobre como eliminar o estado de reação aguda da doença também. O ENH é desencadeado quando há abundância de bacilos fragmentados ou granulares nos tecidos. Foi postulado, ainda, que há um desequilíbrio de subconjuntos de células T imunorreguladoras no ENH. Isso se manifesta como um aumento da proporção de células T auxiliares (CD4+) para células T-supressoras/citotóxicas (CD8+) no sangue. Uma diminuição nas células T CD8+ pode favorecer a formação e a deposição de complexos imunes. Após a imunização com a vacina para MIP, há uma eliminação bacteriológica acelerada e indução de secreção de IFN- γ , TNF- α e IL-12, maior atividade citotóxica das células NK e células T CD8+ e diminuição do recrutamento de células B.¹⁰ Essa é a possível explicação do papel da vacina para MIP no ENH.

Como existem opções terapêuticas limitadas no ENH, a utilização dessa vacina em alguns casos resistentes ao tratamento só nos ajudará no futuro. Embora este caso sugira que a vacina para MIP não é apenas uma modalidade preventiva, mas também uma terapia complementar a outros regimes anti-ENH, serão necessários ensaios clínicos randomizados futuros para explorar mais possibilidades com essa vacina.

Suporte financeiro

Nenhum.

Contribuições dos autores

Sunil Kumar Gupta: Concepção e planejamento do estudo, obtenção, análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito.

Sushantika Kumari: Concepção e planejamento do estudo, obtenção, análise e interpretação dos dados; redação do manuscrito.

Conflito de interesses

Nenhum.

Referências

1. Veen NHJ, Lockwood DNJ, Brakel WH, Ramirez Junior J, Richardus JH. Interventions for erythema nodosum leprosum. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;8:6949.
2. Kamal R, Natrajan M, Katoch K, Arora M. Clinical and histopathological evaluation of the effect of addition of immunotherapy

- with Mw vaccine to standard chemotherapy in borderline leprosy. *Indian J Lepr.* 2012;84:287-306.
3. Baima de Melo C, Silva de Sá BD, Costa FAC, Sarno EN. Epidemiological profile and severity of erythema nodosum leprosum in Brazil: a cross-sectional study. *Int J Dermatol.* 2020;59:856-61.
 4. Rao PN, Suneetha S. Current Situation of Leprosy in India and its Future Implications. *Indian Dermatol Online J.* 2018;9:83-9.
 5. Polycarpou A, Walker SL, Lockwood DNJ. A Systematic Review of Immunological Studies of Erythema Nodosum Leprosum. *Front Immunol.* 2017;8:233.
 6. Negera E, Bobosha K, Walker SL, Endale B, Howe R, Aseffa A, et al. New Insight into the Pathogenesis of Erythema Nodosum Leprosum: The Role of Activated Memory T-Cells. *Front Immunol.* 2017;8:1149.
 7. Santos JRS, Vendramini DL, Nery JADC, Avelleira JCR. Etabnercept in erythema nodosum leprosum. *An Bras Dermatol.* 2017;92:575-7.
 8. Narang T, Kaushik A, Dogra S. Apremilast in chronic recalcitrant erythema nodosum leprosum: a report of two cases. *Br J Dermatol.* 2020;182:1034-7.
 9. Jitendra SSV, Bachaspatimayum R, Devi AS, Rita S. Azathioprine in Chronic Recalcitrant Erythema Nodosum Leprosum: A Case Report. *J Clin Diagn Res.* 2017;11:FD01-2.
 10. Sharma A, Saqib M, Sheikh JA, Ehtesham NZ, Bhaskar S, Chaudhuri TK. Mycobacterium indicus pranii protein MIP.05962 induces Th1 cell mediated immune response in mice. *Int J Med Microbiol.* 2018;308:1000-8.