

**FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**  
**INSTITUTO NACIONAL DE INFECTOLOGIA EVANDRO**  
**CHAGAS**  
**MESTRADO PROFISSIONAL EM PESQUISA CLÍNICA**

PATRICIA ELIZABETH PIGNATARO

**AVALIAÇÃO DO DIAGNÓSTICO**  
**HISTOPATOLÓGICO DA HANSENÍASE**  
**PAUCIBACILAR CONSIDERANDO A RESPOSTA**  
**TERAPÊUTICA À DAPSONA**

Rio de Janeiro

2013

**DISSERTAÇÃO MPPC – IPEC/FIOCRUZ P.E. PIGNATARO 2013**

**AVALIAÇÃO DO DIAGNÓSTICO  
HISTOPATOLÓGICO DA HANSENÍASE  
PAUCIBACILAR CONSIDERANDO A RESPOSTA  
TERAPÊUTICA DA DAPSONA**

PATRICIA ELIZABETH PIGNATARO

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do título de Mestre em Pesquisa Clínica.

Orientadores: Dr<sup>a</sup> Marizete Pereira da Silva e da Dr<sup>a</sup> Euzenir Nunes Sarno

Rio de Janeiro

2013

**PATRICIA ELIZABETH PIGNATARO**

**AVALIAÇÃO DO DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO  
DA HANSENÍASE PAUCIBACILAR CONSIDERANDO A  
RESPOSTA TERAPÊUTICA À DAPSONA**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas para obtenção do título de Mestre em Pesquisa Clínica.

Orientadores: Dr<sup>a</sup> Marizete Pereira da Silva e da Dr<sup>a</sup> Euzenir Nunes Sarno  
Aprovada em 14/10/2013

**Banca Examinadora**

---

Dr<sup>a</sup> Maria Clara Gutierrez Galhardo  
IPEC/Fiocruz (Presidente);

---

Maria Inês Fernandes Pimentel  
IPEC/Fiocruz (Membro)

---

Dr<sup>a</sup> Alice de Miranda Machado  
IOC/Fiocruz (Membro)

---

Dr. Sérgio Luiz Gomes Antunes  
IOC/Fiocruz (Revisor)

---

Dr<sup>a</sup>. Anna Maria Sales  
IOC/Fiocruz (Suplente)

## **AGRADECIMENTOS**

A toda equipe do Lahan, em especial ao laboratório de patologia pelo apoio dedicado.

À coordenação do Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica do IPEC pela oportunidade oferecida, e em especial a Marizete Pereira Silva.

Ao Luiz Antônio Bastos Camacho (ENSP) pela generosidade oferecida no delineamento do estudo.

Ao Sergio Luiz Gomes Antunes, pela revisão do texto.

Pignataro, P.E. **Avaliação do diagnóstico histopatológico da hanseníase paucibacilar considerando a resposta terapêutica à dapsona.** Rio de Janeiro, 2013. 70f. Dissertação [Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.

## RESUMO

**Introdução:** o exame histopatológico cutâneo é considerado de eleição em casos suspeitos de hanseníase paucibacilar. Muitas vezes, o paciente é submetido à poliquimioterapia para hanseníase paucibacilar (PB/MDT) mesmo com exame histopatológico inconclusivo. **Objetivo:** Reavaliar os diagnósticos anteriores de pacientes PB tratados, usando reanálise de seus espécimes de biópsia e considerando sua resposta à MDT. **Método:** Uma reanálise comparativa dos exames histopatológicos de pacientes PB tratados classificados em dois grupos: um grupo de certeza n = 30 (GC) e um grupo inconclusivo n = 40 (GI) sem qualquer critério histológico preditivo de HPB, sem comorbidade e com esfregaços cutâneos negativos. **Resultados:** The GC apresentou granuloma epitelióide em 66,6% dos pacientes, filete nervoso comprometido em 96% e a resposta a MDT em 96,6%. O GI mostrou granuloma epitelióide inespecífico em 20%, nervos normais em 75%. Depois da reanálise histopatológica, 72,5% continuou com diagnóstico inconclusivo para PB, apesar da redução de lesão dentro dos seis meses de MDT. Quinze por cento do GI não respondeu à terapia. **Limitações:** Variabilidade do período de seguimento após MDT. **Conclusão:** Entre o GI, havia pouca confiabilidade na sua resposta terapêutica em comparação com a alta confiabilidade encontrada no GC já que algumas doenças que fazem diagnóstico diferencial com a PB respondem à dapsona.

**Palavras-chave:** Hanseníase paucibacilar, Dapsona, Diagnóstico de hanseníase, MDT.

Pignataro, P.E. **Avaliação do diagnóstico histopatológico da hanseníase paucibacilar considerando a resposta terapêutica à dapsona.** Rio de Janeiro, 2013. 70f. Dissertação [Mestrado Profissional em Pesquisa Clínica] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz.

## **ABSTRACT**

**Background:** A cutaneous histopathological examination of suspected cases of paucibacillary leprosy (PBL) is considered an eligible diagnostic test. In suspicious cases, the patient is submitted to multidrug therapy for paucibacillary leprosy (PB/MDT) even with inconclusive histopathological exam. **Objective:** To reevaluate the previous diagnoses of patients treated for PBL using reanalysis of their biopsy specimens and considering their response to MDT. **Method:** A comparative reanalysis of the histopathological examinations of PBL treated patients sorted into 2 groups: a certainty n=30 (CG) and an inconclusive group n=40 (IG) without any predictive histological criterion for PBL, no comorbidity or positive cutaneous smears. **Results:** The CG presented granuloma in 66.6% of the patients, nerve bundle commitment in 96%, and MDT response in 96.6%. The IG showed nonspecific granuloma in 20%, normal nerves in 75%. After the histopathological reanalyzes, 72.5% continued with an inconclusive leprosy diagnoses despite lesion reduction within the 6 months of MDT. Fifteen percent of the IG did not respond to therapy. **Limitations:** Variability of the follow up period after MDT. **Conclusion:** Among the IG, there was poor reliability in their therapeutic responses in comparison to the high reliability found in the CG since some clinical differential diseases respond well to dapsona.

**Keywords:** Paucibacillary leprosy, Dapsone, Leprosy diagnosis, MDT.

## LISTA DE ABREVIATURAS

Anti-PGL 1	Anticorpo anti-glicolípido fenólico-1
BAAR	Bacilo álcool ácido resistente
BT	<i>Borderline tuberculoide</i>
GA	Granuloma anular
HI	Hanseníase Indeterminada
HPB	Hanseníase Paucibacilar
IB	Índice baciloscópico
LPS	Lipopolissacarídeo
MB	Multibacilar
OMS	Organização Mundial de Saúde
PB	Paucibacilar
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> (reação em cadeia da polimerase)
PQT	Poliquimioterapia
TH1	Linfócitos Helper tipo 1
TH2	Linfócitos Helper tipo 2
TNF alfa	Fator de necrose tumoral alfa
TT	<i>Tuberculoide tuberculoide</i>



## SUMÁRIO

<b>1. Introdução</b>	1
1.1. Epidemiologia atual da hanseníase no Brasil	1
1.2. O diagnóstico clínico da HPB	1
1.3. Diagnóstico diferencial das formas clínicas da HPB	3
1.4. Diagnóstico histopatológico cutâneo na HPB	4
1.5. Sorologia - anti -glicolipídio fenólico <sup>1</sup> na HPB	7
1.6. A reação em cadeia da polimerase na HPB	7
1.7. Reação reversa na HPB	7
1.8. O grau de incapacidade na HPB	8
1.9. O tratamento na HPB	8
1.10. Justificativa	9
<b>2. Objetivos</b>	11
<b>3. Artigo submetido</b>	13
<b>4. Conclusão</b>	32
<b>5. Referências bibliográficas</b>	33
<b>6. Anexos</b>	38
6.1. Anexo A - Protocolo clínico	38
6.2. Anexo B - Protocolo da leitura histopatológica	39
6.3. Anexo C - Parecer do CEP	40
6.4. Anexo D – TCLE	42
6.5. Anexo E – Síntese histopatológica de diagnósticos diferenciais	44
6.6. Anexo F - Síntese clínica de diagnósticos diferenciais	46

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. Epidemiologia atual da hanseníase no Brasil

A hanseníase se apresenta como grande problema de saúde pública. A Índia tem o maior número de detecção de casos novos por ano, seguido pelo Brasil. Em 2011, o Brasil apresentou 1,54 casos para cada 10.000 habitantes, correspondendo a 29.690 casos em tratamento. Neste mesmo ano, o Brasil detectou 33.955 casos novos de hanseníase, correspondendo a um coeficiente de detecção geral de 17,6/100 mil habitantes. Tem sido verificado contínuo decréscimo no coeficiente de detecção da hanseníase, apesar da expansão do número de unidades de saúde com pacientes em tratamento. Isso reflete a descentralização da assistência em oposição à redução da magnitude da doença. Em 2011, foram registrados 2.420 casos novos de hanseníase em menores de 15 anos e um coeficiente de detecção desse grupo etário de 5,2 por 100 mil habitantes, em decorrência de circuitos ativos de transmissão localizados nas áreas mais endêmicas. As medidas de vigilância são voltadas ao aumento do percentual de exame de contatos que, em 2011, foi considerada regular, com 59,8%; 82,7% de cura nas coortes (paucibacilar e multibacilar) e 89,5% de avaliação do grau de incapacidade física no diagnóstico, resultados considerados regulares segundo parâmetros oficiais. A avaliação do grau de incapacidade na cura foi de 72,9%, considerado precário. Apesar da importante redução do coeficiente de prevalência de hanseníase no Brasil, algumas regiões demandam intensificação das ações para eliminação da doença, justificadas por um padrão de alta endemicidade (Brasil, 2013).

## 1.2. O diagnóstico clínico da HPB (Hanseníase paucibacilar)

Os critérios clínicos principais são:

- ✓ Número de lesões menor  $\leq 5$ ;
- ✓ Alteração de sensibilidade, ou simplesmente áreas de hipoestesia na pele;
- ✓ Distribuição assimétrica;

- ✓ Baciloscopia negativa;
- ✓ Lesões sintomáticas de troncos nervosos podem ocorrer ou não.

Em casos de hanseníase paucibacilar, existem três tipos de forma clínica: Hanseníase indeterminada (HI); Borderline Tuberculoide (BT) e Tuberculoide polar (TT). As lesões da HI surgem após um período de incubação que varia, em média, de dois a cinco anos. Caracteriza-se pelo aparecimento de manchas hipocrômicas, com alteração de sensibilidade, ou simplesmente por áreas de hipoestesia na pele. As lesões são em pequeno número e podem se localizar em qualquer área da pele. Frequentemente, apenas a sensibilidade térmica encontra-se alterada. Não há comprometimento de troncos nervosos nesta forma clínica, apenas filetes nervosos cutâneos. A pesquisa de BAAR revela-se negativa. A HI é considerada a primeira manifestação clínica da hanseníase e, após período de tempo que varia de poucos meses até anos, ocorre evolução para cura ou para outra forma clínica (Talhari S, 2006). Hanseníase tuberculóide (BT e TT). Nesta forma clínica, encontram-se lesões bem delimitadas, em número reduzido, anestésicas e de distribuição assimétrica. Descrevem-se lesões em placas ou anulares com bordas papulosas, e áreas da pele eritematosas ou hipocrômicas. Seu crescimento centrífugo lento leva à atrofia no interior da lesão, que pode, ainda, assumir aspecto tricofitóide, com descamação das bordas. Observam-se, ainda, as variedades infantis e a forma neural pura. A primeira manifesta-se em crianças de contato intradomiciliar de portadores de formas bacilíferas e a lesão localiza-se principalmente na face. Pode se manifestar como nódulos, placas, ou lesões tricofitóides. Na forma neural pura, não se encontram lesões cutâneas. Há espessamento do tronco nervoso e dano neural (Talhari et al, 2006; Araújo, 2003).

### **1.3. Diagnóstico diferencial das formas clínicas da hanseníase paucibacilar**

O diagnóstico diferencial das lesões de HPB com outras doenças dermatológicas deve ser aprimorado pela habilidade no exame clínico e

histopatológico, pois essa diferenciação eficientemente praticada impede o diagnóstico equivocado e o tratamento desnecessário da doença.

Vale a pena, portanto, citar as principais doenças que podem se apresentar com lesões cutâneas semelhantes às lesões da hanseníase.

1. Lesão Macular: Podemos listar, entre os diagnósticos diferenciais, nevos hipocrômicos, vitiligo, pitíriase versicolor, treponematoses, como sífilis e pinta, hipocromia residual pós-inflamatória, dermatite seborreica, mucinose folicular e a pitíriase alba.

2. Placas Infiltradas: Constituem diagnóstico diferencial destas lesões: psoríase, dermatite seborreica, pitíriase rósea de Gilbert, esclerodermia localizada (Morfeia), líquen plano, líquen mixedematoso, sarcoidose, lupus eritematoso, tinea corporis, leishmaniose, cromomicose, esporotricose, tuberculose, paracoccidioidomicose, mucinose folicular e parapsoríase.

3. Lesões anulares: Estão entre os diagnósticos diferenciais estão a tinea corporis, o granuloma anular, a necrobiose lipoídica, o eritema anular centrífugo e o eritema multiforme.

4. Lesões papulosas a nodulares: neurofibromatose de Von Recklinghausen, sarcoma de Kaposi, leishmaniose, sífilis, paracoccidioidomicose, lobomicose, xantomatoses, farmacodermias e hematodermias (Souza, 1997).

Em 1997, a Organização Mundial de Saúde (OMS) relatou a ocorrência de número expressivo de pacientes hansenianos, portadores de lesão única, principalmente em áreas hiperendêmicas da doença. A proporção destes pacientes varia de cinco a 50%, sendo que 60 a 70% destas lesões se curam espontaneamente (Gupte, 2000; Porichha & Kar, 1998).

A hipoestesia é um critério clínico útil no diagnóstico, porém tem restrições principalmente em lesões em placa, com diminuição da sensibilidade tátil e térmica, pois a diminuição da tátil também se apresenta na mucinose folicular, podendo ainda estar presente como sintoma primário ou secundário nas collagenoses ou na micose fungoide.

(Pinkus H, 1983; Cabre, 1970; Emmerson 1969). Observaram-se casos que melhoram com a dapsona em estudo realizado por Kubba & Stewart em 1974. Outra lesão que faz diagnóstico diferencial é a necrobiose lipoídica que

pode cursar com anestesia e destruição de filetes nervosos (Fernandez-Flores, 2008; Mann & Harman, 1984).

Geralmente lesões liquenificadas ou psoriasiformes podem ter diminuição da sensibilidade. Em estudos imuno-histoquímicos, observa-se que os queratinócitos em tecido psoriático lesional e não lesional expressam altos níveis de fator de crescimento do nervo (NGF) e que existe uma regulação alta dos receptores de NGF, como o receptor de neurotrofina p75 (NGFr) e da cinase I de tirosina (Raychaudhuri & Raychaudhuri, 2004).

Outra forma de hanseníase paucibacilar é a neural pura, que é uma manifestação clínica da hanseníase, caracterizada pela presença de neuropatia periférica, com espessamento de um ou mais nervos na ausência de lesões dermatológicas. Esta forma pode chegar a 10 % em países endêmicos como a Índia (Uplekar & Antia, 1986).

O diagnóstico clínico de hanseníase neural pura é difícil, porque esses pacientes não têm lesões cutâneas anestésicas. Além disso, biópsias de nervo nesses pacientes podem não revelar a presença de bacilos em 75,6 % dos casos (Antunes et al, 2012), pois essa entidade pertence ao espectro tuberculóide ou borderline tuberculóide da doença. A maioria destes pacientes apresenta um quadro clínico compatível com mononeurite múltipla. Estudos eletrofisiológicos revelam disfunção sensorial e motora dos nervos afetados, geralmente com características desmielinizantes precoces na doença e alterações sugestivas de lesão axonal em fases posteriores (Brown et al, 1996).

Em relação ao mecanismo patogênético da neuropatia da hanseníase, pode-se dizer que o *M. leprae* se abriga nas células de Schwann através da ligação de PGL-1, especificamente para o domínio G da cadeia  $\alpha 2$  da laminina-2 (proteína constituinte da lâmina basal extracelular), que por sua vez, vincula a  $\alpha$ -dystroglycan na membrana plasmática das células de Schwann. O *M. leprae* preferencialmente invade as células de Schwann não produtoras de mielina, onde os organismos se multiplicam em grande número. As células de Schwann produtoras de mielina são menos suscetíveis à invasão por *M. leprae* mas sofrem perda significativa de mielinização por um mecanismo ainda não bem esclarecido que pode ser imune-independente ou diretamente induzido pelo *M. leprae* sobre a célula de Schwann. Essa segunda hipótese defendida

por Tapinos et al, (2002) afirma que a desmielinização seria induzida diretamente pelo *M leprae*, que interage com as células de Schwann pelo seu glicolípido PGL-1 ligante do complexo distroglicana-proteína 2 relacionada à distrofina (DRP2–dystroglycan). Os pacientes portanto, desenvolvem neuropatia periférica sem lesões dermatológicas, mas com déficits sensoriais, autonômicos e motores, às vezes precedidos por prurido, parestesia e raramente dor. Essas neuropatias tendem a envolver troncos nervosos de maior espessura, na face, braços e pernas. Inicialmente, há perda de sensação térmica seguida da perda nociceptiva. (Ooi & Srinivasan, 2004 ).

Antunes et al , 2012 em estudo de pacientes com hanseníase neural purademonstrou em biópsias de nervo, granulomas epitelióides em apenas 14% dos casos e bacilos em apenas 16%. A reação em cadeia do polymerase (PCR) para *M. leprae* foi positiva em 47% dos espécimes de biópsia de nervo e pode servir como uma ferramenta de diagnóstico útil em biópsias de nervo em uma população alvo em que a hanseníase é altamente endêmica. A detecção de DNA pela PCR tem sido observada em torno de 13,8%, e a presença de anticorpos anti- PGL 1 no soro de pacientes com a forma neural pura em torno de 7 a 21% (Rodriguez et al, 2013; Jardim et al, 2005).

A ausência de lesões de pele e o retardo na biópsia diagnóstica de nervo muitas vezes levam a um atraso no diagnóstico da hanseníase neural pura em países com baixa prevalência da doença.

#### **1.4. O diagnóstico histopatológico cutâneo em hanseníase nas formas paucibacilares**

O diagnóstico de hanseníase paucibacilar se baseia na apresentação clínica, sendo confirmada pelo exame histopatológico da pele onde se encontra o comprometimento inflamatório granulomatoso dos filetes nervosos, e quando ausentes, no comprometimento de anexos cutâneos. O tipo de infiltrado é variável, podendo ser linfo-histiocitário ou granulomatoso em suas apresentações epitelióide madura e imatura. A evidência do *M.leprae* é rara em macrófagos na derme na forma paucibacilar. O diagnóstico na grande maioria das vezes é presuntivo mesmo na ausência do agente etiológico.

A forma BT geralmente exhibe granulomas com halos linfocitários envolvendo glândulas sudoríparas, músculo piloerector e feixes vâsculo-nervosos. Células gigantes quando presentes apresentam tamanhos e número variado. Granulomas em torno de vasos em derme superficial é comum, mas não tocam ou infiltram a epiderme. Erosão e obliteração de filetes nervosos são comuns. Bacilos álcool ácido resistente (BAAR) são escassos (índice logaritmo de biópsia < 2) e podem ser encontrados em células de Schwann (Ridley & Jopling, 1966). A presença de imunorreatividade para proteína S-100 pela técnica de imuno-histoquímica, pode frequentemente ser demonstrada em granulomas que englobam e destroem os ramos nervosos cutâneos, deixando apenas resquícios de estruturas nervosas em seu interior.

A forma TT apresenta granuloma epitelióide compactos e em torno de feixes vâsculo-nervosos, e podendo erodir a epiderme. As células gigantes são usualmente ausentes. BAAR são ausentes, mesmo em filetes nervosos. A erosão do filete é comum podendo estar infiltrado por células mononucleares até sua total obliteração e ocupação por granuloma, podendo a estrutura nervosa estar ausente na biópsia. A cura rápida acontece após a PQT (Lucas S, 2005).

A forma HI apresenta um escasso infiltrado linfo-histiocitário perivascular, em torno de músculo piloerector, glândulas sudoríparas e invasão focal de filetes nervosos dérmicos por linfócitos. A hiperplasia de células de Schwann é questionável, sendo difícil de ser avaliada pela coloração de H-E.

O diagnóstico da HPB ainda é um desafio, principalmente quando a histopatologia não contribui para conclusão diagnóstica. O principal componente para diagnóstico na histopatologia é o comprometimento de filetes nervosos cutâneos. Apesar de ter um caráter fortemente preditivo, há de ser considerado que outras doenças podem também comprometer o filete nervoso. Outras doenças podem apresentar infiltrado inflamatório linfo-histiocitário ou linfoplasmocitário perineural, como sífilis secundária e terciária, borrelioses, leishmaniose, morfeia, lúpus eritematosos cutâneos, doença de Behçet. O infiltrado neoplásico perineural é observado em leucemias linfocíticas crônicas, quando até 25% dos pacientes podem apresentar lesão cutânea (Abbas & Bhawan, 2010). Ressalta-se a necessidade de se ter disponível a sorologia para lues uma vez que a sífilis é a grande mimetizadora da hanseníase

paucibacilar, inclusive com infiltração perineural de incidência em torno de 1/3 dos casos, principalmente em co-infecção pelo vírus HIV (Hoang et al 2004). Ressalta-se que em fases latentes e tardias a sorologia pode ser negativa para testes treponêmicos e não treponêmicos. Para formas tardias o exame VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) fica com sensibilidade entre 34% e 94% e o teste RPR (Rapid plasma reagin) (RPR) mostra sensibilidade de 73%. Já os testes treponêmicos como o FTA-ABS (treponemal antibody absorption test) e o teste da MHA-TP (microhemagglutination assay treponemal) apresentam respectivamente 96% e 94% de sensibilidade. Nas formas latentes, o VDRL fica em torno de 95% (88-100) e o RPR em torno de 98%, enquanto os testes treponêmicos FTA-ABS e o MHA-TP mostram 100% e 97% respectivamente (Larsen et al, 1995).

Devem ser descartadas as doenças autoimunes ou linfoma como estados patológicos de base.

O diagnóstico histopatológico na hanseníase é muito útil mesmo com as limitações demonstradas acima.

Em 1987, McDougall et al publicou um artigo de correlação clínico histopatológica no qual foram examinadas 354 biópsias sendo 89% com suspeita clínica de HPB e concluiu que cerca de 30% de casos suspeitos clinicamente não obtiveram critérios histopatológicos compatíveis com hanseníase, sendo que 2,8 % foram rebiopsiados e obtiveram concordância. Do total de biópsias estudadas, 6 % tiveram evidência de outras doenças cutâneas, tais como granuloma anular, infecção fúngica, líquen plano e tuberculose cutânea. Este artigo mostra que mesmo clínicos e patologistas experientes muitas vezes têm dificuldade diagnóstica, como também discordância na classificação da forma clínica.

Em um segundo artigo em 1988, o mesmo grupo (Fine et al, 1986) comparou laudos de 143 biópsias de casos suspeitos examinados por três diferentes patologistas observando que mesmo entre patologistas há divergência na conclusão diagnóstica em 15,2%.

A dificuldade diagnóstica em paucibacilares constitui um problema de saúde pública em países de alta endemicidade como o Brasil. Em um estudo na Índia em pacientes de até 16 anos com suspeita de hanseníase, a correlação da hipótese clínica com a histopatologia foi de apenas 45%. O



laudo histopatológico de processo inflamatório inespecífico em casos suspeitos foi de 55%, sendo que nestes casos a positividade do PCR *in situ* foi de 36% (Dayal et al, 2005).

### **1.5. Sorologia - anti -glicolipídio fenólico1 (PGL1)**

O imunodiagnóstico como a detecção de anticorpos séricos como o anti-PGL 1 pelo teste rápido ML flow é frequentemente empregado em epidemiologia e é representativo para casos multibacilares e contatos recentes (Salgado, 2012; Lobato, 2011) O Nível de PGL 1 é ausente na maioria dos casos PB e baixo em até 17% de PB (Kampirapap & Singtham, 1996). Em forma neural pura, Jardim et al em 2005 relataram um percentual de até 21% em sua amostra.

Em casos de pacientes paucibacilares a ocorrência de baixos títulos séricos de anticorpos anti-PGL1 podem ocorrer em casos reacionais (Silva et al, 2007).

### **1.6. A reação em cadeia da polimerase (polymerase chain reaction – PCR)**

Ainda hoje, o diagnóstico de hanseníase paucibacilar é um desafio, pois não se é disponibilizado um teste que ao mesmo tempo seja de alta sensibilidade e alta especificidade para detecção destes pacientes portadores da moléstia. Mesmo a PCR tem apresentado resultados controversos e apresenta alto custo para rotina ambulatorial (Bang et al, 2009; Bezerra Da Cunha et al, 2006).

O nível de detecção de Bang foi de 50% em sua amostra de PB. Neste estudo, a sensibilidade do PCR foi de 30 fragmentos de DNA de *M Leprae*, equivalente ao DNA de 8.3 bacilos.

Em países endêmicos, o perfil de hanseníase está mudando. A detecção de lesões de hanseníase em seus estágios iniciais tornou-se cada vez mais importante, como também seus diagnósticos diferenciais. A confirmação

precoce da hanseníase é essencial e sugere-se, portanto, que o aprimoramento da técnica do PCR para detecção do *M. leprae* possa ser feito sempre que possível em conjunto com o exame histopatológico.

### **1.7. Reação reversa**

A reação reversa é uma resposta de hipersensibilidade do tipo tardio e ocorre naturalmente ao *M. leprae*. Pode ocorrer em cerca de 20% de paucibacilares (Silva et al, 2007).

Imunologicamente é caracterizada pelo desenvolvimento de forte reatividade de resposta dos linfócitos predominante Th1. Episódios de reação reversa têm sido associados com aumento da expressão de IFN  $\gamma$  e da infiltração de células CD4+, secretoras de TNF alfa em lesões de pele e de nervos, resultando em edema e inflamação dolorosa dos nervos ou dor neurítica (Khanolkar-Young et al 1995; Little et al, 2001; Stefani et al, 2009).

Estudo experimental em camundongos demonstra diferenças na resposta cutânea de hipersensibilidade retardada conforme associação de TNF alfa com diferentes citocinas. Em camundongos imunizados com *Mycobacterium vaccae*, quando apresentavam aumento de IL4 tecidual, exibiam necrose no granuloma, aumentando a atividade inflamatória do TNF alfa (Hernandez-Pando et al, 1994).

### **1.8. O grau de incapacidade**

A ocorrência do comprometimento do grau de incapacidade é mais frequente nos multibacilares do que nos paucibacilares (BT ou I). Foi realizado um estudo, no Ambulatório Souza Araújo -IOC- Fiocruz-RJ publicado em 1987, por Borges et al, e foi demonstrado que 38% dos paucibacilares (BT e HI), no início do tratamento, apresentavam algum grau de incapacidade. Quando não há observância de redução do grau de incapacidade, isto seria explicado por lesão fibrótica por quadros reacionais repetitivos que levam à destruição dos axônios no interior do ramo nervoso, não permitindo chance de regeneração nervosa ao se considerar a integridade neuronal.

## 1.9. Tratamento

O esquema terapêutico preconizado pela OMS é de seis meses consecutivos com dapsona diária e rifampicina mensal. A dapsona é metabolizada em 80% com menos de 20% de eliminação renal. Dois terços da metabolização da droga sofrem acetilação para monoacetildapsona (reversível) e hidroxilação pelo citocromo p450 para hidroxilamina dapsona, que não influenciam o princípio ativo da droga. Quando ocorre acetilação lenta e com rápida hidroxilação no mesmo indivíduo, observa-se anemia e neurotoxicidade. (Ahrens et al,1986; Waldinger et al, 1984). Além de ser um medicamento bacteriostático no tratamento da hanseníase, apresenta atividade anti-inflamatória, empregada no tratamento de doenças onde possa haver inibição de processos inflamatórios relacionados a estímulo quimiotático para células inflamatórias, principalmente neutrófilos (Debol et al, 1997).

Outra ação antiinflamatória conhecida é a inibição da enzima mieloperoxidase, que não só está presente em polimorfonucleares, como também em mononucleares. Este medicamento pode ser empregado com sucesso em tratamento de doenças cutâneas inflamatórias linfocitárias tais como líquen plano erosivo (Falk et al, 1985), granuloma anular, dermatomiosite, lupus eritematoso cutâneo, e mesmo lupus eritematoso sistêmico (Neri et al, 1999; Nishina et al, 1997). Na púrpura trombocitopênica idiopática (Hernández & Rook, 1995) e na policondrite recidivante (Pol & Jarosz, 2009), ele também pode ser utilizado em doses similares à hanseníase paucibacilar.

Observa-se *in vitro*, que células mononucleares de sangue periférico de pacientes saudáveis estimuladas por lipopolissacarídeo (LPS), têm sua expressão de RNA mensageiro para o fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa) suprimida farmacologicamente pela dapsona, obtendo-se diminuição significativa dessa citocina no sobrenadante. Portanto esta supressão do TNF alfa possivelmente teria um efeito na inflamação, mas por meio de mecanismos ainda não conhecidos. Neste mesmo artigo observou-se diminuição de IL8 (Abe et al, 2008). Este efeito inibidor de IL8 já era observado *in vivo* na literatura em dermatoses bolhosas e vasculites (Sebaratnam & Murrell, 2011).

### 1.10. Justificativa

A HTB tem a terapêutica baseada na clínica, devido em geral à ausência do *M.leprae* na análise de espécime extraído do paciente. Em geral, a OMS não preconiza o exame histopatológico, exceto em caso de dúvida diagnóstica. Em casos de exames histopatológicos inconclusivos, a decisão de tratamento fica a critério clínico. Até o momento, a análise histopatológica é um bom método com valor diagnóstico preditivo da doença hanseniana, e se baseia nos critérios de Ridley & Jopling. Porém ainda não existe uma árvore de decisão baseada em exames histopatológicos, sorológicos ou de detecção de ácidos desoxirribonucleares na prática clínica.

O exame histopatológico de casos suspeitos ainda é considerado exame de eleição para diagnóstico, e, ainda assim, oferece limitações, pois além de terem que ser correlacionados com a clínica, possuem um leque de diagnósticos diferenciais, quando não apresentam na amostra cutânea biopsiada pelo menos um critério presuntivo, como o envolvimento de filetes nervosos. Portanto muitas biópsias podem oferecer resultado inconclusivo para hanseníase, e por vezes, a critério clínico, o paciente é submetido à prova terapêutica. Portanto, mesmo sabendo que muitos estados patológicos regridem espontaneamente, ou respondem ao tratamento com dapsona, muitas vezes esses supostos pacientes hansenianos são mantidos no regime de poliquimioterapia por seis meses, pois não existe um estudo criterioso da evolução clínica deste grupo sob tratamento, comparado aos pacientes paucibacilares verdadeiros, por comprovação histopatológica.

O diagnóstico e a classificação correta dos casos de hanseníase constitui uma ferramenta indispensável para o entendimento da doença e de sua evolução nos pacientes. As constantes dificuldades e controvérsias envolvendo o diagnóstico mostram a importância de buscar critérios mais precisos para este procedimento (Teixeira, 2008; Dubey, 1981).

O estudo desenvolvido possibilita demonstrar o perfil histológico e a resposta terapêutica de PB verdadeiros em contraste com casos inconclusivos; e apresenta uma revisão de literatura de pacientes tratados como hanseníase

em regiões endêmicas e que tiveram posteriormente seus diagnósticos elucidados após má resposta da PQT.

## 2. OBJETIVOS

1. Descrever os aspectos histopatológicos da hanseníase paucibacilar comprovadas com padrão ouro (presença de bacilo compatível com *M.leprae*).
2. Comparar as respostas ao tratamento de HPB entre pacientes com histologia mostrando padrão ouro e pacientes com exames histopatológicos inespecíficos submetidos à PQT/OMS.
3. Focalizar a atenção nos aspectos histopatológicos de outras doenças que fazem diagnóstico diferencial com a HPB, ressaltando-se a importância de infiltrados em torno de ramos nervosos dérmicos nessas outras doenças.
4. Identificar os casos tratados equivocadamente como HPB.

### 3. ARTIGO

25-Sep-2013

Dear Dr. Pignataro:

Thank you for submitting your manuscript entitled "Evaluation of a histopathological diagnosis of paucibacillary leprosy considering the therapeutic response to dapsone" to the International Journal of Dermatology for consideration for publication.

Your manuscript has been successfully submitted and assigned an ID of IJD-2013-1484.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <http://mc.manuscriptcentral.com/ijd> and edit your user information as appropriate.

Please use your Author Center to check on the status of your manuscript at any time by logging in at <http://mc.manuscriptcentral.com/ijd>.

Thank you for submitting your manuscript to the International Journal of Dermatology. Please feel free to contact me if you have any questions.

Sincerely,

Ms. Patty Winkels

Editorial Manager

International Journal of Dermatology

International Journal of Dermatology

Submitted September 25, 2013

**Evaluation of a histopathological diagnosis of paucibacillary leprosy considering the therapeutic response to dapsone**

Patrícia Pignataro MD<sup>1,2</sup>, Alice Miranda Machado MD, PhD<sup>1</sup>, Mariana Andrea Hacker PhD<sup>1</sup>, Euzenir Nunes Sarno MD, PhD<sup>1</sup>, Sérgio Luiz Gomes Antunes MD, PhD<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratory of Leprosy, Oswaldo Cruz Institute (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brazil;

<sup>2</sup>Evandro Chagas Research Institute, Oswaldo Cruz Foundation (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brazil.

Funded by the Plano de Objetivos e Metas – Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, Brasil

Conflict of interest: no conflict declared

✉ Patrícia Pignataro. Laboratório de Hanseníase, Instituto Oswaldo Cruz, Av. Brasil 4365, Manguinhos – 21040-900 – Rio de Janeiro – RJ - Brasil



## **Abstract**

**Background:** A cutaneous histopathological examination of suspected cases of paucibacillary leprosy (PBL) is considered an eligible diagnostic test. In suspicious cases, the patient is submitted to multidrug therapy for paucibacillary leprosy (PB/MDT) even with inconclusive histopathological exam.

**Objective:** To reevaluate the previous diagnoses of patients treated for PBL using reanalysis of their biopsy specimens and considering their response to MDT.

**Method:** A comparative reanalysis of the histopathological examinations of PBL treated patients sorted into 2 groups: a certainty n=30 (CG) and an inconclusive group n=40 (IG) without any predictive histological criterion for PBL, no comorbidity or positive cutaneous smears.

**Results:** The CG presented granuloma in 66.6% of the patients, nerve bundle commitment in 96%, and MDT response in 96.6%. The IG showed nonspecific granuloma in 20%, normal nerves in 75%. After the histopathological reanalysis, 72.5% continued with an inconclusive leprosy diagnosis despite lesion reduction within 6 months of MDT. Fifteen percent of the IG did not respond to therapy.

**Limitations:** Variability of the follow-up period after MDT.

**Conclusion:** Among the IG, there was poor reliability in their therapeutic responses in comparison to the high reliability found in the CG since some clinical differential diseases respond well to dapsone.

**Keywords:** Paucibacillary leprosy, Dapsone, Leprosy diagnosis, MDT.

## Introduction

Leprosy represents a major public health care problem in endemic countries for the disease. India holds the record for annual new-case detections, followed by Brazil. In 2010, new-case detection in Brazil was 34,423; and the ratio for multibacillary to paucibacillary leprosy (PBL) was 1.45. The State of Rio de Janeiro presented 1,994 new cases, 57% of which were multibacillary and 43%, paucibacillary (870 cases), having about 87.6% rate of cure (1).

There are three types of PBL cases: indeterminate (Idt); borderline tuberculoid (BT); and polar tuberculoid (TT). Idt lesions are characterized by one or a few hypochromic macules or areas of dermal hypoesthesia. Oftentimes, only the thermal sensation is changed. There is no nerve trunk commitment in this clinical form, only cutaneous nerve bundles.

The search for acid-fast bacilli (AFB) is rarely positive. Idt is considered to be the first clinical manifestation of the illness. And, within a few months or years, it may heal by spontaneous involution. The TT form has a few, well-defined anesthetic plaque lesions that are asymmetrically distributed and have prominent anesthesia. The BT form of leprosy is clinically similar to the TT form in which skin lesions are erythematous and vary in color from almost pink to a lilaceous red color or hypochromic macule or annular plaques. Centrifugal growth slowly leads to atrophy within the lesion; and the cutaneous smear results are negative (2).

Hypoesthesia is a useful clinical criterion for leprosy diagnosis. It has been shown that some hypoaesthetic lesions are occasionally seen in conditions other than leprosy which may lead to some degree of overdiagnosis (3). Follicular mucinosis is an important clinical differential diagnosis since it is mainly restricted to the loss of tactile and thermal sensations, as observed by Pinkus in 1957 (4). Primary (idiopathic) follicular mucinosis presents in young people and most lesions spontaneously heal. Follicular mucinosis may occur secondary to benign disease, including inflammatory conditions as lupus erythematosus, lichen simplex chronicus and angiolymphoid hyperplasia (5, 6, and 7). Secondary follicular mucinosis may also be associated with malignant disease, as mycosis fungoides (8). Anesthesia has likewise been reported in necrobiosis lipoidica (9).

PBL diagnosis are based on the histopathological skin exam showing either mononuclear or granulomatous inflammatory nerve involvement. In the absence of a nerve bundle, there is a commitment of the cutaneous adnexal structures. The histopathology shows a minimal perivascular and lymphocytic perineural infiltrate. The histopathological appearance of BT leprosy varies from that of an immature granuloma to a mature epithelioid granuloma, and the number of Langhans giant cells is also inconstant. The granuloma is often surrounded by a lymphocytic halo, without compromising the epidermis. The bacilloscopic index (BI) is 0-2 and the bacilli are frequently found in the Schwann cells of the nerve bundles. In TT form, the histopathological appearance is the same as BT form, but aggression toward the nerve bundles is intense and it may be eroded by the inflammatory infiltrate and so the epidermis. Evidence of *M. leprae*, even in Schwann cells, is rare (10).

McDougall et al (11) published a clinical histopathological correlation study whose samples of clinical suspicion of PBL had no correlation with PBL histopathological criteria in 30% of the cases.

Dayal et al reported a histopathological study showing that nonspecific inflammatory processes in suspicious cases was as high as 55%; and among these cases, the positivity of the *in situ* polymerase chain reaction was 36% (12).

The MDT /WHO for PBL consists of 6 consecutive months of daily dapson and monthly doses of rifampicin. Two-thirds of the metabolized dapson undergoes acetylation and hydroxylation to hydroxylamine dapson. When, in the same individual, slow acetylation occurs with rapid hydroxylation, the results are anemia and neurotoxicity (13, 14).

Besides being a bacteriostatic drug, dapson is also anti-inflammatory by promoting the inflammatory inhibition of chemotactic stimuli of neutrophils (15).

Another anti-inflammatory component of dapson is its ability to inhibit the enzyme myeloperoxidase present in polymorphonuclear as well as in mononuclear cells. Dapson is successfully used in the treatment of the inflammatory skin diseases, as erosive lichen planus (16), dermatomyositis, and cutaneous lupus erythematosus in addition to systemic lupus erythematosus (17, 18), granuloma annulare (19) and relapsing polychondritis (20), in dosages similar to MDT. Dapson also suppresses TNF $\alpha$  expression in mononuclear cells (21).

The objective of this study was to reevaluate the diagnostic efficiency of treated PB leprosy patients via reanalysis of their histopathological exams while taking into account the reliability of their therapeutic response.

### **Materials and Method**

A retrospective study of 70 patients selected from the Souza Araújo Outpatient Clinic of the Oswaldo Cruz Foundation in Rio de Janeiro, Brazil, was carried out from 1997-2008. Inclusion criteria were five-or-less lesions with cutaneous sensory loss and negative cutaneous smears. Exclusion criteria were the presence of viral, toxic or metabolic diseases that could cause neuropathies. The patients were treated for 6 consecutive months with daily doses of dapsone and monthly rifampicin according to MDT/WHO. The first group of patients consisted of the 40 with an inconclusive histopathological diagnosis for PBL (IG) while the second included the 30 patients with a definite PBL diagnosis, AFB-positive histological samples, and committed nerve bundles (CG).

Clinical study variables were: gender, age, age of cutaneous lesion, and healing of the lesion in less than 2 months or in more than 2 months after starting treatment. The histopathological variables analyzed were: inflammatory infiltrate classified as granulomatous or lymphocytic, commitment of nerve bundles, and the involvement of cutaneous adnexal structure.

Skin sample sections of both groups were stained by hematoxylin and eosin and then reviewed by two pathologists in independent blind analysis for measuring observer agreement. When a disagreement arose regarding a diagnostic evaluation, a third pathologist was asked to make the final decision. Seventy percent of the slides were discolored due to lengthy storage time and so were reprocessed. Consequently, the present study did not always utilize the same slides examined by the first observer prior to treatment.

Data were entered into a database and analyzed via SPSS statistical software. The Fisher exact and Pearson chi square tests were the statistical methods adopted; and p values under 5% were considered significant.

The kappa coefficient was used for evaluating the concordance of the histopathological review of the diagnoses. The kappa coefficient ranges from -1 to +1

and is classified according to the following criteria: values of agreement over 0.75 is excellent, between 0.40 and 0.75 is median; and below 0.40 is poor.

This study was submitted to the Council of Ethics and Research of the Oswaldo Cruz Foundation, number: P 00977812.0.00005248.

## **Results**

Significant statistical differences between CG and IG were found in the frequency of the inflammatory infiltrate and the healing of lesions within 2 months of MDT ( $p < 0.001$  and  $p < 0.008$ , respectively). The cellular composition of the inflammatory infiltrate, the commitment of nerve bundles, and the presence of affected cutaneous adnexal structures were also significantly different in the 2 groups ( $p < 0.001$  in both comparisons).

The CG presented a granulomatous infiltrate in 20 (66.6%) patients and a lymphocytic infiltrate in 10 (33, 3%). In contrast, the IG showed 8 (20%) cutaneous granulomatous processes and 32 (80%) lymphocytic infiltrates. In the CG, 29 (96%) patients showed nerve commitment (86% committed while the nerves of 10% of the patients were almost totally replaced by granuloma). In the histopathological review, 4% of the samples in this group showed normal nerve bundles without inflammatory infiltrate. In the IG, 5 (12.5%) demonstrated nerve bundle commitment, 5 (12.5%) showed an absence of visible nerves, and the nerves of 30 (75%) were considered normal. All of these comparisons revealed significant statistical differences ( $p$  values  $< 0.001$ ).

The histopathological review of the blind analysis disclosed diagnostic agreement in 87% of all cases, with a kappa coefficient of 0.74. This review resulted in diagnostic changes in 12.5% of the IG cases (4 women and 1 man). Thus, a new group comprised of 5 individuals migrating from IG to CG was formed. These 5 individuals presented the histopathological appearance of an epithelioid granulomatous process, which either involved the nerves or had the nerve bundles occupied by granuloma. These cases had been diagnosed via histopathological exam as granuloma annulare or no leprosy granuloma. In the review process, other diagnoses were suggested, in order of frequency, as follows: eczema (20%), granuloma annulare (14%), follicular mucinosis (11%), polymorphic light eruption (5%), sarcoidosis (5%), lichen, erythema annulare centrifugum, cutaneous lupus erythematosus (2%), scleroderma or morphea

(2%), cutaneous tuberculosis (2%), mycosis fungoides (2%), pityriasis rosea (2%), and pityriasis alba (2%). Twenty-nine percent of the IG cases were considered chronic unspecific inflammation.

There was no significant statistical difference between the 2 groups regarding the variables gender, age, and duration of the lesion before treatment. The CG had 13 women (43%) and 17 (57%) men. The median age was 35 and the median duration of the cutaneous lesion was 9 months. The IG group was composed of 25 women (62%) and 15 men (38%). The mean age was 42; and the mean duration of the cutaneous lesion was 18 months.

Twenty CG patients (66%) showed lesion healing within the first 2 months of treatment; and 13 (65%) presented granulomatous infiltrate. Only one patient did not present lesion reduction within the 6 months of treatment. Among the IG patients, the lesions of 35% healed within the first 2 months of treatment while 50% healed between 2 and 6 months. Again, in this group, 15% showed no improvement whatsoever; and all of these patients presented lymphocytic infiltrate in their lesions. A female patient in this group relapsed 10 years after MDT.

## **Discussion**

A PBL diagnosis is based on the clinical presentation alone whenever *M leprae* is absent in the skin smear. In general, WHO does not recommend a histopathological exam unless there is doubt about the diagnosis. The main histopathological sign of a PBL diagnosis is the commitment of cutaneous nerves. Despite having a strongly predictive character, it should be taken into account that other diseases may also affect nerves. One report showed that granulomatous or lymphocytic perineural infiltrates are also observed in nontuberculous mycobacteriosis and sarcoidosis. Other diseases such as secondary and tertiary syphilis, borrelioses, leishmaniasis, cutaneous lupus erythematosus, morphea, Behcet's disease, and reactional leprosy may present epithelioid granuloma and have nerve bundles surrounded by lymphocytes and plasma cells (22). The neoplastic perineural infiltrate is also seen in chronic lymphocytic leukemias, up to 25% of which may present cutaneous lesions (22).

In areas of high endemicity, lesions exhibiting sensory impairment together with a histopathological exam conclusive for PBL involving nerve bundles require immediate therapy without further investigation. In Brazil and India, there are reports

of cases of syphilis (23), paracoccidioidomycosis (24), and morphea (25) that were misdiagnosed and treated as PBL. As a result, these patients had a partial or poor response to dapsone. Their diagnoses were later correctly elucidated.

In low endemic countries, the assumption of a PBL diagnosis is made more cautiously, especially when a lymphocytic infiltrate is involved, since the differential diagnosis of erythema annulare centrifugum, lupus erythematosus, and Jessner's lymphocytic infiltrate are frequently cogitated (26).

Systemic lymphomas rarely present skin lesions but may present granuloma as a histopathological alteration resembling tuberculoid leprosy, granuloma annulare or necrobiosis lipoidica with macrophage palisade formation, and also sarcoid granuloma (27).

The dapsone therapeutic response suggests that PBL-diagnosed patients, particularly the TT ones, present early regression of their lesions within 2 months of treatment (28). The failure to heal or a delay in the healing process of up to 6 months after initiating dapsone therapy could be interpreted in two ways:

1) Misdiagnosis is represented by patients whose diagnoses are included in the PBL clinical differential diagnosis, especially those who do not respond to dapsone. Examples like lymphomatoid granulomatosis by Adad et al (29), granuloma disciforme chronica et progressiva (Miescher) by Satyawati et al (30), chromoblastomycosis by Pavithran et al (31), sarcoidosis by Kaur et al (32), morphea by Jayakumar et al (33), syphilis by Job et al (34), and cutaneous tuberculosis (35) can all be found in the literature.

Syphilis serology is useful since syphilis can be easily confounded with PBL in demonstrating perineural infiltration in roughly one-third of all cases, and in HIV co-infection the perineural commitment may be higher. Serology may sometimes be negative for treponemal and non-treponemal tests in the latent and late phases of syphilis (36).

It is also worth noting that in erroneously PBL-diagnosed cases of cutaneous T cell lymphoma, the use of prednisone prescribed for suspected reversal reaction greatly improves the lesions notwithstanding the common recrudescence and persistence of neoplastic disease that generally ensues (Pratchyapruit et al) (37).

Lesion healing by the anti-inflammatory action of dapsone has already been well described in granuloma annulare, lichen, follicular mucinosis, cutaneous paracoccidioidomycosis, cutaneous lupus erythematosus, and dermatomyositis (38, 39). These diseases are on the list of the leprosy clinical differential diagnoses and dapsone is considered a second-line drug for their treatment.

2) Misclassification occurs when patients with less than 5 multibacillary lesions are reported to have a delayed therapeutic response, thus requiring biopsies for diagnostic confirmation (40, 41). This could take place with patients who have a Th2 borderline immune profile. One of the CG patients, who did not respond to treatment during the 6-month MDT, developed a multibacillary relapse 8 years after completion of treatment. This patient might possibly have been affected by a reversal reaction episode at the first presentation and was thus misclassified as PBL.

The response to dapsone in the 2 new groups formed after the blind analysis review (35 IG and 35 CG) remained significantly different ( $p < 0.05$ ), indicating that, for the studied variables, both groups were really distinct.

It has also been suggested that in some clinical differential diagnosis of PBL, there may be lesions coincidentally healed during the natural evolution of the disease. Therefore, a minor frequency response to dapsone therapy was to be expected in the inconclusive histopathological group. However, according to the data, the response to MDT cannot be considered a reliable parameter since some clinical differential diagnoses respond well to dapsone therapy. Moreover, in CG, whose diagnostic criteria were well defined, the response to MDT was higher mainly up to 2 months' time within the 6-month period of therapy, which defines a PBL diagnosis. This observation only reinforces the need for a precise criterion to significantly improve diagnostic accuracy in the future.

The nature of the present retrospective study is inherently limited in the variable length of the follow-up periods. However it was possible to detect misdiagnosis of 15% of all the patients in treatment, which in itself is a major contribution in the process of reviewing the clinical and histopathological diagnosis of PBL.

It is suggested that, in the absence of nerve trunk commitment, patients with few erythematosus or hypochromic macular lesions should be evaluated before initiating MDT in order to avoid inadequate treatment and masking of diseases that respond to



dapsone with an anti-inflammatory or fungicidal effect. This would avoid overdiagnosis and their implications.

## References

1. Portal da Saúde do Ministério da Saúde do Brasil URL: [http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Jul/16/tab\\_coef\\_geral\\_de\\_teccao\\_hans\\_2001\\_2012.pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Jul/16/tab_coef_geral_de_teccao_hans_2001_2012.pdf). Accessed August 28, 2013
2. Moschella SL. An update on the diagnosis and treatment of leprosy. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Sep;51(3):417-26. Review.
3. Kumar B, Dogra S. Leprosy: A disease with diagnostic and management challenges!. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:111-5)
4. Pinkus H. Centennial Paper. Alopecia mucinosa. Ceramic plaques with inflammatory alopecia characterized by root-sheath mucinosis. By Hermann Pinkus, M.D., *Arch Dermatol* 1957. *Arch Dermatol.* 1983 Aug; 119 (8): 690-7.
5. Reilly K, Brauer J, Loyd A, Patel R, Walters R, Franks AG Jr. Secondary Follicular mucinosis associated with systemic lupus erythematosus. *Dermatol Online J.* 2010 Nov 15;16(11):7
6. Kubba RK, Stewart TW. Follicular mucinosis responding to dapsone. *Br J Dermatol.* 1974 Aug;91(2):217-20
7. Joshi R. Angiolymphoid hyperplasia with follicular mucinosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007 Sep-Oct;73(5):346-7
8. Clark-Loeser L, Latkowski JA. Follicular mucinosis associated with mycosis fungoides. *Dermatol Online J.* Nov 30 2004;10(3):22
9. Mann RJ, Harman RR. Cutaneous anaesthesia in necrobiosis lipoidica. *Br J Dermatol.* 1984 Mar;110(3):323-5. PubMed PMID: 6696846.

- 10) Ridley DS, Jopling WH. *Int J Lepr Other Mycobact DIS*. 1966. Classification of leprosy according to immunity. The five-group system. Jul-Sep; 34 (3): 255-73.
- 11). McDougall AC, Ponnighaus JM, Fine. Skin biopsies examination of biopsy from an epidemiological study of leprosy in northern Malawi. *Int J Lepr Other Mycobact DIS*. 1987 Mar; 55 (1): 88-98.
12. Dayal R, Singh SP, Mathur PP, Katoch VM, K, m. Natrajan Katoch Diagnostic value of Polymerase Chain Reaction in situ in leprosy. *Indian J Pediatr*. 2005 Jan; 72 (12): 1043-6.
13. Ahrens, EM; Meckler RJ, Callen JP. Dapsone-induced peripheral neuropathy. *Int J Dermatol*. 1986 Jun; 25 (5): 314-6.
14. Waldinger TP, Siegle RJ, Weber W, Voorhees JJ. Dapsone-induced peripheral neuropathy. Case report and review. *Arch Dermatol*. 1984 sea; 120 (3): 356-9.
15. SM, Debol Herron MJ, Nelson Rd. anti-inflammatory action of dapsone: inhibition of neutrophil adherence is associated with inhibition of chemoattractant-induced signal transduction. *J Leukoc Biol*. 1997 Dec; 62 (6): 827-36.
- 16 .Falk DK, Latour DL, King LE Jr. Dapsone in the treatment of erosive lichen planus. *J Am Acad Dermatol*. 1985 Mar; 12 (3): 567-70.
17. Neri R, M, Bernacchi and Fly, Bombardieri S. A case of SLE with acute, subacute and chronic cutaneous lesions successfully treated with Dapsone. *Lupus* 1999; 8 (3): 240-3.

18. Nishina M, Saito E, Kinoshita M. Correction of severe leukocytopenia and thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus by treatment with dapsone. *J Rheumatol.* 1997 Apr;24(4):811-2
19. Hernández F, Linares M, Colomina P, Pastor and, Cerveró, Pérez A, Perella M. .Dapsone is idiopathic thrombocytopenic purpura chronic refractory.*Br J Haematol.* 1995 Jun; 90 (2): 473-5.
20. Pol K, Jarosz M. Relapsing polychondritis: case report and literature review. *Pol Arch Med Wewn.* 2009 Oct;119(10):680-3
21. Abe M, Shimizu, Yokoyama Y, Takeuchi Y, Ishikawa. The possible inhibitory action of diaminodiphenylsulfone on tumour necrosis factor-alpha production from mononuclear cells activated on cutaneous lupus erythematosus. *Clin Exp Dermatol.* 2008 Nov; 33 (6): 759-63.
22. Abbas, O ; Bhawan j. Cutaneous perineural inflammation: a review. *J Cutan Pathol.* 2010 Dec; 37 (12): 1200-11.
23. APM,Schettini ; Sardinha JCG, Júnior RCS; Schettini,MCA; Lopes, NPF. Syphilis mimicking Borderline (BT) Leprosy. Historical, Clinical and Public Health Interfaces sífilis Simulando Hanseníase Borderline-Tuberculóide: Interface Quanto ao Contexto Histórico, Clínico e de Saúde Pública. *J bras Doenças Sex Transm* 2004 ; 16(1): 67-72 , portuguese.
24. Marques SA, Lastória JC, Putinatti MS, Camargo RM, Marques ME.Paracoccidioidomycosis: infiltrated, sarcoid-like cutaneous lesions misinterpreted as tuberculoid leprosy. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2008 Jan-Feb;50(1):47-50

25. Delgado JS, Cavalcanti ML, Kac BK, Pires CL. Morphea simulating paucibacillary leprosy clinically and histopathologically. *Indian J Dermatol.* 2013 Jan;58(1):85.
26. Rongioletti F, Gallo R, Cozzani and, Parodi a. Leprosy: diagnostic trap is dermatopathologists in nonendemic area. *Am J Dermatopathol.* 2009 Aug; 31 (6): 607-10.
27. Rongioletti F, Cerroni L, C, Mamatha Basso M, Ciambellotti A, Rebora A. Different histologic patterns of granulomas in systemic cutaneous lymphoma. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Oct; 51 (4): 600-5.
28. Lucas S. Bacterial diseases. In: Elder D & Lever WF. *Histopathology of the skin.* Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins 2005 chapter 21 p 551-90).
29. Adad SJ, Fleury RN, Nunes A. [Lymphomatoid granulomatosis vs. leprosy]. *Hansenol Int.* 1989 Jun;14(1):32-41. Portuguese.
30. Satyawan I, Chin-A-Lien RA, Vuzevski VD, Naafs B. Granuloma disciformis chronica et progressiva (Miescher) mimicking tuberculoid leprosy. *Int J Dermatol.* 1991 Jun;30(6):445-7.
31. Pavithran K. Chromoblastomycosis masquerading as tuberculoid leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1992 Dec;60(4):657-8.
32. Kaur S, Dhar S, Bambery P, Kanwar AJ, Khajuria A. Cutaneous sarcoidosis masquerading as relapsed borderline tuberculoid leprosy? *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1993 Sep;61(3):455-8.

33. Jayakumar J, M, CK Job Aschhoff. The case of morphea with dermal neuritis as in indeterminate leprosy. *Indian J Lepr.* 1997 Oct-Dec; 69 (4): 407-9
34. Job CK, Anandhan G, Jayakumar J, Aschhoff M, Kurien S. A case of secondary syphilis with a remarkable resemblance in histopathologic appearance to indeterminate leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1994 Sep;62(3):433-5
35. Mandal BC, Bandyopadhyay G. Leprosy mimicry of lupus vulgaris and misdiagnosis of leprosy--a case report. *Indian J Lepr.* 2012 Jan-Mar;84(1):23-5
36. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev.* 1995 Jan;8(1):1-21. Review
37. Prachyapruit W, Vashrangsi N, Tagami h. Granulomatous slack skin clinically and histologically masquerading the borderline leprosy in its early stages. *Eur J Dermatol.* 2009 Jan-Feb; 19 (1): 88-9.
38. Kuhn A, Ruland V, Bonsmann G. Cutaneous lupus erythematosus: update of therapeutic options part II. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Dec;65(6):e195-213. Epub 2010 Aug 30. Review.
39. Cohen JB. Cutaneous involvement of dermatomyositis can respond to Dapsone therapy. *Int J Dermatol.* 2002 Mar;41(3):182-4
40. Maejima H, Ishii N, Aki R, K, Obata Katsuoka Borderline lepromatous leprosy. presenting as a cutaneous single plaque. *Acta DermVenereol.* 2009; 89 (2): 206-7.
41. Sapkota BR, Neupane KD, Maharjan RK. Single lesion multibacillary leprosy, the treatment conundrum: a case report. *J Med Case Rep.* Jan 13 2009; 3: 8.

**Table I**  
**Results with clinical and histopathological data**

		CG (Certainty)	IG (Inconclusive)	Significance value of p
Gender	Female	13	25	p > 0.05
	Male	17	15	
Age (median)		35	42	p > 0.05
Lesion time (median)		9	18	p > 0.05
Reduction of lesion time after Beginning of treatment	Up to 2 months	20 (66.66%)	14 (35%)	p = 0.008
	> 2 months	9 (30%)	20 * (50%)	
	No improvement	1 ** (0.03%)	6 (15%)	
Histological infiltrate	lymphocitic	10 (33.33%)	32 (80%)	p < 0001
	granulomatous	20 (66.66%)	8 (20%)	
Dermal Nerve bundle	committed	26 (86%)	5 (12.5%)	p < 0.001
	absent	3 (10%)	5 (12.5%)	
	normal	1 (3%)	30 (75%)	
periadnexal inflammatory infiltrate		26 (86%)	7 (12.5%)	p < 0001

\* PB relapse after 10 years

\*\* MB relapse after 8 years

## 4. CONCLUSÃO

- ✓ Este estudo demonstra que o exame histopatológico das lesões da cutâneas da hanseníase pele é um método importante para o diagnóstico da HPB.
- ✓ O comprometimento do filete nervoso na histopatologia da lesão cutânea da hanseníase é um fator contundente, mas não excludente de outras doenças cutâneas na lista do diagnóstico diferencial da HPB.
- ✓ Este estudo demonstra evidência clínica e histopatológica de erro mínimo de 15% de tratamento dos casos inconclusivos para hanseníase em nosso serviço e contribui com revisão de literatura de pacientes tratados como hanseníase equivocadamente.
- ✓ A natureza deste estudo retrospectivo apresenta limitações em face da variável tempo de seguimento dos pacientes pós-alta. No entanto, pelo menos 15% de pacientes puderam ser detectados na análise presente como diagnóstico equivocado de HPB, o que torna este estudo como uma contribuição e uma revisão sobre o diagnóstico clínico e histopatológico da HPB.
- ✓ Sugere-se que pacientes com poucas lesões eritematosas ou maculosas hipocrômicas, sem comprometimento do tronco nervoso devem ser submetidos à criteriosa avaliação antes de iniciar a PQT para evitar tratamento inadequado, que resultam no mascaramento de doenças que respondem a dapsona em face do seu efeito anti-inflamatório ou fungicida. Além de submeter o paciente aos efeitos adversos dos fármacos, haveria implicações sociais como o estigma da doença, mascaramento da prevalência da HPB e aumento desnecessário do custo operacional para as unidades de saúde.

## 5. REFERÊNCIAS

Abbas O, Bhawan J. Cutaneous perineural inflammation: a review. *J. Cutan Pathol.* 2010 Dec;37(12):1200-11. Review

Abe M, Shimizu A, Yokoyama Y, Takeuchi Y, Ishikawa O. A possible inhibitory action of diaminodiphenylsulfone on tumour necrosis factor-alpha production from activated mononuclear cells on cutaneous lupus erythematosus. *ClinExp Dermatol.* 2008 Nov;33(6):759-63.

Ahrens EM, Meckler RJ, Callen JP. Dapsone-induced peripheral neuropathy. *Int J. Dermatol.* 1986 Jun;25(5):314-6.

Antunes SL, Chimelli L, Jardim MR, Vital RT, Nery JA, Corte-Real S, Hacker MA, Sarno EN. Histopathological examination of nerve samples from pure neural leprosy patients: obtaining maximum information to improve diagnostic efficiency. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012 Mar;107(2):246-53. Erratum in: *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2012 Jun;107(4):570.

Araújo MG. [Leprosy in Brazil]. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003. May-Jun;36(3):373-82. Epub 2003 Jul 31. Review. Portuguese.

Bang PD, Suzuki K, Phuong le T, Chu TM, Ishii N, Khang TH. Evaluation of polymerase chain reaction-based detection of *Mycobacterium leprae* for the diagnosis of leprosy. *J Dermatol.* 2009 May;36(5):269-76.

Bezerra Da Cunha FM, Werneck MC, Scola RH, Werneck LC. Pure neural leprosy: diagnostic value of the polymerase chain reaction. *Muscle Nerve.* 2006 Mar;33(3):409-14.

Borges, E; Gallo, MEN; Alvim, MFS; Bittencourt, E. Determinação do grau de incapacidade em hansenianos não tratados. *Cad Saúde Publica.* 1987 jul/set; 3(3):266-71.



Brasil, 2013, Portal da Saúde do Ministério da Saúde do Brasil  
URL:[http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Jul/16/tab\\_coef\\_geral\\_de\\_teccao\\_hans\\_2001\\_2012.pdf](http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2013/Jul/16/tab_coef_geral_de_teccao_hans_2001_2012.pdf). Accessed August 28, 2013.

Brown TR, Kovindha A, Wathanadilokkol U, Piefer A, Smith T, Kraft GH. Leprosy neuropathy: correlation of clinical and electrophysiological tests. *Indian J Lepr.* 1996 Jan-Mar;68(1):1-14.

Cabre J. [Follicular mucinosis]. *Actas Dermosifiliogr.* 1970. Sep-Oct;61(9):297-306. Spanish.

Dayal R, Dayal R, Singh SP, Mathur PP, Katoch VM, Katoch K, Natrajan M. Diagnostic value of in situ Polymerase Chain Reaction in leprosy. *Indian J Pediatr.* 2005Dec;72(12):1043-6.

Debol SM, Herron MJ, Nelson RD. Anti-inflammatory action of dapsones: inhibition of neutrophil adherence is associated with inhibition of chemoattractant-induced signal transduction. *J Leukoc Biol.* 1997. Dec;62(6):827-36.

Dubey GK, Joglekar VK, Grover S, Chaubey BS. Correlation of clinical and histopathological studies in classification leprosy. *Leprosy in India* 1981;53:562-565.

Emmerson RW. Follicular mucinosis. A study of 47 patients. *Br J Dermatol.* 1969 Jun;81(6):395-413.

Falk DK, Latour DL, King LE Jr. Dapsone in the treatment of erosive lichen planus. *J Am Acad Dermatol.* 1985 Mar;12(3):567-70.

Fernandez-Flores A. Necrobiosis lipidica and cutaneous anaesthesia: immunohistochemical study of neural fibres. *Folia Neuropathol.* 2008;46(2):154-7.

Fine PE, Job CK, McDougall AC, Meyers WM, Ponnighaus JM. Comparability among histopathologists in the diagnosis and classification of lesions

suspected of leprosy in Malawi. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1986 Dec;54(4):614-25.

Gupte MD. Field trials of a single dose of the combination rifampicin-ofloxacin-minocycline (ROM) for the treatment of paucibacillary leprosy. *Lepr Rev* 2000; 71(suppl):S77-S80.

Hernández F, Linares M, Colomina P, Pastor E, Cerveró A, Pérez A, Perella. M.Dapsone for refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 1995 Jun;90(2):473-5.

Hernandez-Pando R, Rook GA. The role of TNF-alpha in T-cell-mediated inflammation depends on the Th1/Th2 cytokine balance. *Immunology.* 1994. Aug;82(4):591-5.

Hoang MP, High WA, Molberg KH. Secondary syphilis: a histologic and immunohistochemical evaluation. *J Cutan Pathol.* 2004 Oct;31(9):595-9.

Jardim MR, Antunes SL, Santos AR, Nascimento OJ, Nery JA, Sales AM, Illarramendi X, Duppre N, Chimelli L, Sampaio EP, Sarno EP. Criteria for diagnosis of pure neural leprosy. *J Neurol.* 2003 Jul;250(7):806-9.

Jardim MR, Antunes SL, Simons B, Wildenbeest JG, Nery JA, Illarramendi X, Moraes MO, Martinez AN, Oskam L, Faber WR, Sarno EN, Sampaio EP, Bühner-Sékula S. Role of PGL-I antibody detection in the diagnosis of pure neural leprosy. *Lepr Rev.* 2005 Sep; 76 (3): 232-40.

Kampirapap K, Singtham N. Anti-PGL-1 antibody levels in Thai leprosy patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1996 Dec;27(4):728-33.

Khanolkar-Young S, Rayment N, Brickell P. M. et al., Tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) synthesis is associated with the skin and peripheral nerve pathology of leprosy reversal reactions, *Clinical and Experimental Immunology* 1995, vol. 99, no. 2, pp. 196–202.

Kubba RK, Stewart TW. Follicular mucinosis responding to dapsone. *Br J Dermatol.* 1974 Aug;91(2):217-20.

Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *ClinMicrobiol Rev.* 1995 Jan;8(1):1-21. Review.

Little D, Khanolkar-Young S, Coulthart A, Suneetha S, Lockwood D. N. J, Immunohistochemical analysis of cellular infiltrate and gamma interferon, interleukin-12, and inducible nitric oxide synthase expression in leprosy type 1 (reversal) reactions before and during prednisolone treatment, *Infection and Immunity*, 2001 vol. 69, no. 5, pp. 3413–3417.

Lobato J, Costa MP, Reis Ede M, Gonçalves MA, Spencer JS, Brennan PJ, Goulart LR, Goulart IM. Comparison of three immunological tests for leprosy diagnosis and detection of subclinical infection. *Lepr Rev.* 2011 Dec;82(4):389-401.

Lucas S. Bacterial diseases. In: Elder D & Lever WF. *Histopathology of the skin*. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins 2005 chapter 21 p 551-90).

Mann RJ, Harman RR. Cutaneous anaesthesia in necrobiosis lipoidica. *Br J Dermatol.* 1984 Mar;110(3):323-5.

McDougall AC, Ponnighaus JM, Fine PE. Histopathological examination of skin biopsies from an epidemiological study of leprosy in northern Malawi. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1987 Mar;55(1):88-98.

Neri R, Mosca M, Bernacchi E, Bombardieri S. A case of SLE with acute, subacute and chronic cutaneous lesions successfully treated with Dapsone. *Lupus* 1999;8(3):240-3.

Nishina M, Saito E, Kinoshita M. Correction of severe leukocytopenia and thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus by treatment with dapsone. *J. Rheumatol.* 1997 Apr;24(4):811-2).

Ooi WW, Srinivasan J. Leprosy and the peripheral nervous system: basic and clinical aspects. *Muscle Nerve.* 2004 Oct;30(4):393-409. Review.

Pinkus H. Centennial Paper. Alopecia mucinosa. Ceramic plaques with Inflammatory alopecia characterized by root-sheath mucinosis. By Hermann Pinkus, M.D., Arch Dermatol 1957. Arch Dermatol. 1983 Aug; 119 (8): 690-7.

Pol K, Jarosz M. Relapsing polychondritis: case report and literature review. Pol Arch Med Wewn. 2009 Oct;119(10):680-3.

Porichha D, Kar HK. Single dose multidrug therapy for single lesion paucibacillary leprosy. Indian J Lepr 1998; 70:213-214.

Rambukkana A, Zanazzi G, Tapinos N, Salzer JL. Contact-dependent demyelination by Mycobacterium leprae in the absence of immune cells. Science. 2002 May3;296(5569):927-31.

Raychaudhuri SP Raychaudhuri SK. Role of NGF and neurogenic inflammation in the pathogenesis of psoriasis. Prog Brain Res. 2004;146:433-7. Review.

Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. Int J Lepr Other Mycobact Dis. 1966 Jul-Sep;34(3):255-73.

Rodriguez G, Pinto R, Gomez Y, Rengifo ML, Estrada OL, Sarmiento M, Lopez F, Beltran-Alzate JC, Cardona-Castro N. Pure neuritic leprosy in patients from a high endemic region of Colombia. Lepr Rev. 2013 Mar;84(1):41-5.

Salgado CG, Ferreira DV, Frade MA, Guimarães Lde S, da Silva MB, Barreto JG. High anti-phenolic glycolipid-I IgM titers and hidden leprosy cases, Amazon region. Emerg Infect Dis. 2012 May;18(5):889-90.

Sebaratnam DF, Murrell DF. Bullous systemic lupus erythematosus. Dermatol.Clin. 2011 Oct;29(4):649-53.

Silva EA, Iyer A, Ura S, Lauris JR, Naafs B, Das PK, Vilani-Moreno F. Utility of measuring serum levels of anti-PGL-I antibody, neopterin and C-reactive protein in monitoring leprosy patients during multi-drug treatment and reactions. Trop Med Int Health. 2007 Dec;12(12):1450-8.

Souza CS. Hanseníase: formas clínicas e diagnósticas diferencial. Simpósio: Hanseníase: 1997. Jul./set. Capítulo I; 30: 325-334.

Stefani M M, Guerra JG, Sousa ALM et al. Potential plasma markers of type 1 and type 2 leprosy reactions: a preliminary report, *BMC Infectious Diseases*, 2009, vol. 9, article 75.

Talhari S, Neves RG, Penna GO, Oliveira MLW. Introdução, agente etiológico, transmissão, cultura, inoculação, aspectos laboratoriais, patogenia e diagnóstico. In: Talhari S, Neves RG, Oliveira MLW, Penna GO, editores. *Hanseníase*. 4ª ed. Manaus, Brasil; 2006. p.15-19.

Teixeira AC, Cruvinel DL, Roma FR, Luppino LF, Resende LH, Sousa T, Bühner-Sékula S, Goulart IM. Evaluation of the agreement between clinical and laboratorial exams in the diagnosis of leprosy. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;4. Suppl 2:48-55.

Uplekar MW, Antia NH. Clinical and histopathological observations on pure neuritic leprosy. *Indian J Lepr*. 1986 Oct-Dec;58(4):513-21.

Waldinger TP, Siegle RJ, Weber W, Voorhees J. Dapsone-induced peripheral neuropathy. Case report and review. *Arch Dermatol*. 1984 Mar;120(3):356-9.



## Anexo B - Planilha de leitura de histopatológico

Registro do paciente:

Número da biópsia:

Coloração HE

Aspecto da epiderme:

Normal ( ) Hiperplasia ( ) acantose ( ) paraceratose ( ) espongirose ( )

Bolha intra ( ) Sub ( ) epidérmica supra ( ) necrose ( )

Infiltrado intra-epidérmico: micro abscesso ( ) mononucleares esparsos ( )

Mononucleares agrupados ( )

Erosão da membrana basal ( )

Aspecto da derme:

Tipo de infiltrado: linfo-histiocitário ( ) misto ( ) epitelióide imaturo epitelióide maduro ( ) Intensidade do infiltrado; leve ( ) moderado ( ) denso ( )

Distribuição do infiltrado: derme superficial ( ) média ( ) profunda ( ) subcutâneo

Arranjo do infiltrado: focal ( ) difuso ( ) esparsos ( ) ( intersticial ( ) liquenóide

Localização do infiltrado: perivascular ( ) perianexial ( ) perineural ( ) perineural ( ) intraneural ( )

Comprometimento vascular: vasculite ( ) congestão ( ) edema perivascular ( ) necrose endotelial ( )

Comprometimento do colágeno: presença de necrose caseosa ( ) colagenólise ( ) aspecto em paliçada ( ) .

Diagnóstico anterior:

Diagnóstico na revisão:

**ANEXO C - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****Pesquisador:** PATRICIA ELIZABETH PIGNATARO**Título:** Avaliação do método histopatológico para o diagnóstico de hanseníase paucibacilar**Instituição:** Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ/IOC**Versão:** 1**CAAE:** 00977812.0.0000.5248**Número do Parecer:** 38440**Data da Relatoria:** 18/06/2012**Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ/IOC****Plataforma Brasil - Ministério da Saúde****PROJETO DE PESQUISA**

**Área Temática:** Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações.

**Apresentação do Projeto:**

Este é um projeto de mestrado da pesquisadora Patrícia Elizabeth Pignataro estatutária e tecnóloga do IOC/Fiocruz. A pesquisadora vai obter dados clínicos colhidos em prontuários do ambulatório do ambulatório Souza Araújo. Os sujeitos de pesquisa já haviam assinado o TCLE anteriormente atestando estar de acordo com posteriores usos de espécimes retirados para diagnóstico e pesquisa.

**Objetivo da Pesquisa:**

**OBJETIVO PRIMÁRIO** - criar critérios de inclusão ou exclusão para prova terapêutica nos pacientes com suspeita de hanseníase paucibacilar, utilizando como instrumento a análise histopatológica e a correlação clínica.



OBJETIVO SECUNDÁRIO - criar um algoritmo capaz de validar um sistema de avaliação que correlacione com maior eficiência os aspectos clínicos e histopatológicos, minimizando a frequência de tratamentos desnecessários.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não há risco. O benefício é a melhoria na qualidade de atendimento a pacientes suspeitos de hanseníase paucibacilar.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A hanseníase representa um grande problema de saúde pública em nove países do mundo, sendo o Brasil a segunda maior endemicidade, superado apenas pela Índia. Na maioria dos países endêmicos, a taxa de incidência, ou seja, casos novos detectados por ano, não demonstra declínio importante da doença. Em casos de hanseníase paucibacilar, temos 2 tipos de forma clínica: hanseníase indeterminada (HI). A HI é considerada a primeira manifestação clínica da hanseníase e, após um período de tempo que varia de poucos meses até anos, ocorre evolução para cura ou para outra forma clínica. A outra forma de apresentação paucibacilar é a hanseníase tuberculóide (HT) cuja baciloscopia resulta negativa. O diagnóstico da hanseníase paucibacilar é um desafio, pois não há disponível um teste que ao mesmo tempo seja de alta sensibilidade e alta especificidade para detecção destes pacientes portadores da moléstia. Muitas biópsias podem oferecer resultado inconclusivo para hanseníase e por vezes, a critério clínico, o paciente é submetido à prova terapêutica. No presente estudo os pacientes serão relacionados através de revisão de prontuários e serão alocados em um dos dois grupos: grupo I, composto por pacientes com biópsias paucibacilares com índice logarítmico baciloscópico (ILB) positivo, portanto, paucibacilares verdadeiros e grupo II, composto por pacientes com diagnósticos histopatológicos inconclusivos e submetidos a terapêutica específica por seis meses. Espera-se obter uma sequência de algoritmos de critérios histopatológicos correlacionados com a clínica capazes de direcionar os diferentes diagnósticos diferenciais de hanseníase paucibacilar, como instrumento capaz de orientar os profissionais de saúde para iniciarem uma prova terapêutica naqueles pacientes em que o diagnóstico de hanseníase não pode ser confirmado pelo exame histopatológico das lesões cutâneas.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Folha de rosto, projeto, cronograma, orçamento e todos os termos foram apresentados, com exceção de informação sobre a fonte de fomento.

**Recomendações:**

Enviar para o CEP Fiocruz/IOC informação sobre a fonte de fomento.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

É responsabilidade indelegável do Pesquisador Principal: Apresentar relatórios parciais e anuais, e relatório final do projeto de pesquisa. Qualquer modificação ou emenda ao projeto de pesquisa em pauta deve ser submetida à apreciação do CEP FIOCRUZ-IOC.

O sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

O pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido- TCLE apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Situação do Parecer:**

Aprovado

RIO DE JANEIRO, 18 de junho de 2012

José Henrique da Silva Pilotto

Assinado por:

## ANEXO D - TERMO DE CONSENTIMENTO GERAL DO ASA

### TERMO DE CONSENTIMENTO GERAL DO ASA

Eu,....., declaro que fui orientado(a) pela assistente social do Ambulatório Souza Araújo- Laboratório de Hanseníase – IOC – FIOCRUZ, quanto aos seguintes aspectos da hanseníase: o que é a doença, forma de transmissão, a cura terapêutica; formas clínicas; demonstração dos blisters para tratamento com a PQT/PB 6 doses e PQT/MB 12 doses; mudança temporária da cor da pele pelo efeito da clofazimina (apenas durante o tempo do tratamento específico); principais sintomas em caso de possíveis reações adversas às drogas que compõem a poliquimioterapia (PQT); como identificar o aparecimento de possíveis quadros reacionais hansênicos (reação reversa, eritema nodoso, multiforme, neurite) e como proceder na manifestação de alguma dessas intercorrências. Entendo que a Hanseníase é tratada com poliquimioterapia (PQT), de acordo com a forma clínica (PB ou MB) e que posso apresentar intercorrências e/ou complicações e/ou sequelas decorrentes da doença ou do tratamento e que caso venha a ocorrer algum desses eventos citados, deverei entrar em contato imediato com o **ASA, através dos telefones 2598-4286 ou 2270-8747, de 2ª à 6ª feira, no horário de 9hs as 15hs 30 minutos ou comparecer diretamente para ser atendido em caso de urgência.** Fui orientado(a) também sobre a importância do exame familiar, visando o diagnóstico precoce e o controle da doença, bem como quanto aos deveres com relação à regularidade no tratamento e ao auto-cuidado (caso apresente alguma incapacidade física). Fui esclarecido(a) sobre os direitos trabalhistas, previdenciários e benefícios sociais para pessoas portadoras de hanseníase, como por exemplo: **Vale Social e Riocard.** Fui incentivado(a) manter os vínculos da rede de apoio (família, religião, grupos sociais) e empregatício, como forma de auxiliar –me no enfrentamento da doença. Recebi a cartilha a qual me foi apresentada pela assistente social, que incentivou a leitura da mesma, como complemento das informações passadas no momento da entrevista inicial. Ao final, fui esclarecido(a) quanto ao preenchimento, da Ficha sócio-econômica, contendo meus dados pessoais, sócio-econômicos e

epidemiológicos. Recebi esclarecimentos adicionais sobre outros Termos de Consentimento referentes à pesquisas, ensaios, procedimento específicos que possam ser requisitados.

Rio de Janeiro, .....de ..... de 201...

---

Assinatura do (a)paciente ou responsável

---

Assinatura da Assistente Social

## ANEXO E - AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE EXAMES DIAGNÓSTICO

### AUTORIZAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DE EXAMES DIAGNÓSTICO

Eu, \_\_\_\_\_, voluntariamente aceito me submeter a exames de rotina para investigação diagnóstica da hanseníase -**biópsia de pele, baciloscopia, coleta de sangue, teste de Mitsuda e em situações especiais, aceito que as lesões existentes em meu corpo sejam fotografadas, com a garantia de que a minha identidade será preservada.** Fui informado(a) sobre a importância de realizar esses exames, dos benefícios para o meu diagnóstico e tratamento, bem como do sigilo que será mantido, preservando assim, meu direito de privacidade. Além disso, fui esclarecido(a) sobre possíveis desconfortos devidos a dor local. Durante a investigação, entendo e aceito que, caso seja necessário, serei submetido(a) a exames mais específicos como: Eletro-neuromiografia (ENMG) e/ou Teste Quantitativo da Sensibilidade (QST) e biópsia de nervo (caso o médico neurologista julgue necessário). Estou ciente de que serei sempre esclarecido(a) sobre qualquer procedimento que seja submetido.

Rio de Janeiro, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

---

Assinatura do paciente

## Anexo E - Apresentação histopatológica das lesões de diagnóstico diferencial da HPB

### Apresentação histopatológica das lesões de diagnóstico diferencial da HPB

Doença	Localização			Distribuição			Infiltrado
	DS	DM	DP	PV	PA	PN	
Morfeia			DP	PV		PN	LH
Lupus eritematoso túbido		DM	DP	PV	PA		LH
Lupus eritematoso sistêmico	DS	DM		PV	PA	PN	LH
Lupus cutâneo	DS	DM		PV	PA		LH
Acrodermatite crônica atrófica (D.Lyme)	DS	DM		PV	PA	PN	LH-LP
Leishmaniose	DS	DM	DP	PV		PN	LH-LP Gran
Sífilis secundária	DS	DM		PV	PA	PN	LH-LP Gran
Sífilis terciária	DS	DM	DP	PV	PA	PN	LP- Gran
Hanseníase reacional	DS	DM	DP	PV	PA	PN	LP-Gran
Micobacteriose atípica	DS	DM	DP	PV		PN	LH- Gran
Tuberculose cutânea	DS	DM	DP	PV			Gran
Sarcoidose	DS	DM	DP	PV		PN	Gran
Esporotricose	DS	DM	DP	PV			Gran + PMN
Histoplasmose	DS	DM	DP	PV			Gran
Paracoccidioidomicose	DS	DM	DP	PV			Gran
Doença da arranhadura do gato	DS	DM	DP	PV			Gran
Granuloma anular	DS	DM		PV			Gran
Mucinose folicular	DS	DM		PV	PA		LH-LP
Eczema	DS			PV			LH
Pitíriase alba	DS			PV			LH

Pitíriase rósea	DS	DM		PV			LH
Pitíriase liquenoide	DS	DS		PV			LH
Dermatite seborreica	DS			PV			LH
Farmacodermia (reação polimórfica à luz)	DS			PV			LH
Amiloidose	DS			PV			LH
Eritemas anulares	DS	DM		PV			LH
Eritema pigmentar fixo	DS			PV			LH
Infiltrado linfocítico de Jessner	DS	DM		PV			LH LP
Reticuloide actínico	DS	DM		PV			LH LP
Liquen plano	DS			PV			LH
Micose fungoide	DS			PV			LH

DS: derme superior; DM: derme média; DP: derme profunda; PA: perianexial; PV: perivascular; PN: perineural; LP: linfo-plasmocitário; LH: linfo-histiocitário; Gran: granulomatoso:

## **Anexo F**

### **Infiltrados linfo-histiocitários e granulomatosos diferenciais para hanseníase**

#### **Pitiríase liquenóide crônica:**

Localização: coxas, tronco e braços; geralmente não afeta face.

Faixa etária: usualmente em adultos.

Lesões: usualmente máculas eritematosas ou hiperocrômicas.

Biópsia: padrão inespecífico. Pode apresentar paraceratose focal, acantose ou espongiose. Apresenta infiltrado linfo-histiocitário na derme superficial;

Diagnóstico diferencial clínico: são psoríase gutata, pitiríase rósea e reações eruptivas às drogas.

Diagnóstico diferencial histopatológico: pitiríase liquenóide e varioriliforme aguda.

Evolução: pode desaparecer espontaneamente em semanas (três a seis) ou meses (dois a quatro) e recrudesce em meses a anos. Piora no inverno.

#### **Pitiríase Alba:**

Localização: geralmente afeta face, braços, pescoço e ombros.

Faixa etária: usualmente em crianças, adolescentes.

Lesões: usualmente máculas hipocrômicas com bordos delimitados.

Biópsia: padrão inespecífico. Espongiose folicular, paraceratose e acantose epidérmica. Apresenta discreto infiltrado linfo-histiocitário na derme superficial.

Diagnóstico diferencial clínico: são pitiríase versicolor, vitiligo, nevo acrômico, despigmentação pós-inflamação, esclerodermia em placa e micose fungóide.

Diagnóstico diferencial histopatológico: pitiríase versicolor, erupção polimórfica a luz, vitiligo.

Evolução: pode desaparecer espontaneamente em semanas ou meses.

#### **Pitiríase rósea:**

Localização: todo o corpo com característica centrípeta, particularmente o tronco é acometido.



Faixa etária: 15 a 40 anos, mas pode ser visto em crianças.

Gênero prevalente: feminino.

Lesões usualmente: maculas e pápulas eritematosas bem delimitadas podendo haver cura central.

Biópsia: moderada acantose, paraceratose focal, e extravasamento de eritrócitos para derme papilar sem vasculite e moderado infiltrado linfo-histiocitário na derme.

Diagnóstico diferencial clínico: sarcoma de Kaposi, micose fungóide purpúrica, psoríase gutata, líquen plano, sífilis; erupção a droga e psoríase.

Diagnóstico diferencial histopatológico: dermatite seborreica; tinea circinata; sífilis; erupção a droga, exantema viral e psoríase em fase inicial.

Evolução: desaparecem espontaneamente de 3 a 8 semanas; mais prevalente no inverno e outono.

### **Psoríase**

Localização: Alterações ungueais, lesões no couro cabeludo, membros especialmente em superfícies extensoras, particularmente cotovelo e canela; mas pode estar presente em tronco.

Faixa etária: prevalece na segunda e quinta década da vida.

Gênero prevalente: ambos.

Lesões usualmente: placas.

Biópsia: camada granulosa fina ou ausente, acantose, paraceratose, pequenas coleções de neutrófilos podem estar presentes na camada córnea. Derme com infiltrado linfo-histiocitário perivascular com ectasia de vasos na derme papilar.

Diagnóstico diferencial clínico: dermatite seborreica, pitiríase rósea, líquen plano, lúpus, sífilis.

Diagnóstico diferencial histopatológico: sífilis e micose fungóide.

Evolução: lesões podem desaparecer espontaneamente.

### **Dermatite seborreica**

Localização: face, couro cabeludo e tronco.

Faixa etária: após puberdade.

Gênero prevalente: ambos.

Lesões usualmente: placas eritematosas descamativas.

Biópsia: epiderme acantótica, paraceratose, com presença de polimorfonucleares na camada de malpighii e córnea. Derme com infiltrado linfo-histiocitário perivascular.

Diagnóstico diferencial clínico: psoríase, tínea corpórea e pitiríase rósea.

Diagnóstico diferencial histopatológico: eczema, psoríase.

Evolução: períodos de remissão espontânea e recrudescência.

### **Líquen plano**

Localização: superfícies flexoras e tronco. Costas das mãos, canelas e pênis. Unhas levando atrofia ou destruição. No couro cabeludo pode levar a alopecia. Há cerca de 50 % de lesões concomitantes em mucosa.

Faixa etária: pouco frequente em criança.

Gênero prevalente: ambos.

Lesões usualmente: placa pruriginosa.

Biópsia: epiderme hiperplasiada com aspecto de dente serrilhado, e hipergranulosa, e alteração vacuolar da basal. Derme com infiltrado linfo-histiocitário perivascular em faixa na derme superior, podendo haver melanófagos.

Diagnóstico diferencial clínico escabiose, pediculose corporis, pitiríase rósea, pitiríase gutata, sífilis.

Diagnóstico diferencial histopatológico: sífilis secundária, líquen nitidus, Lúpus eritematoso, e ceratose liquenóide benigna.

Evolução: 1 a 2 anos, com remissão espontânea.

### **Líquen nitidus**

Localização: pênis, abdômen inferior, superfícies internas das coxas, superfícies flexoras de membros superiores.

Faixa etária: criança e adultos jovens.

Gênero prevalente: ambos, leve predominância no masculino.

Lesões usualmente: pápulas normocrômicas e menos comumente hiperocrômicas em geral não pruriginosas. A coalescência das lesões, que podem formar placas, as quais, eventualmente, perdem o aspecto papuloso primário, tornando-se psoriasiformes ou pitiriasiformes.

**Biópsia:** uma epiderme atrófica com a camada granulosa diminuída ou ausente. Pode haver hiperqueratose e paraceratose, uma área paraceratósica central. Há degeneração e liquefação da camada basal, com incontinência de pigmento. Derme com infiltrado linfo-histiocitário em faixa com arranjo granulomatoso frouxo com linfócitos, histiócitos, células epitelióides e ocasionais células gigantes multinucleadas do tipo Langhans sem necrose caseosa. Em lesões antigas, o aspecto granulomatoso é mais evidente, todavia, em lesões recentes, pode haver meramente um infiltrado mononuclear.

**Diagnóstico diferencial clínico:** sífilis, mucinose folicular, sarcoidose, papulose bowenóide e psoríase (no caso das lesões psoriasiformes em cotovelos e joelhos).

**Diagnóstico diferencial histopatológico:** sífilis.

**Evolução:** pode regredir espontaneamente em anos, e deixar cicatrizes hipocrômicas.

### **Eritema pigmentar fixo**

**Localização:** áreas expostas a luz.

**Faixa etária:** qualquer.

**Gênero prevalente:** qualquer.

**Lesões usualmente:** mácula eritematosa de limite bem definido recorrente a administração de uma droga específica (alopurinol; sulfonamidas; penicilinas, fenilbutazona e difenil hidantoína).

**Biópsia:** degeneração hidrópica da basal, incontinência pigmentar, infiltrado inflamatório misto ou linfo-histiocitário perivascular, dependendo do estágio da lesão.

A forma aguda se assemelha ao eritema polimórfico.

**Diagnóstico diferencial clínico:** dermatite atópica, sífilis, eritema polimorfo, urticária.

**Diagnóstico diferencial histopatológico:** eritema polimorfo, sífilis secundária.

**Evolução;** lesão involui espontaneamente e recrudescer com a administração da droga.

### **Micose fungóide**

**Localização:** qualquer.

**Faixa etária:** qualquer idade, porém com prevalência maior entre 45 -70 anos.

**Gênero prevalente:** ambos ( discreta prevalência no gênero masculino).

**Lesões usualmente:** eritema, placa ou nódulo pruriginosos.

Biópsia: dermatotropismo; infiltrado linfo-histiocitário perivascular, podendo também ser perineural, sendo escasso em fase inicial e denso em fase avançada com atípicas nucleares e núcleos lobulados. Em fase avançada com presença de índice mitótico.

Diagnóstico diferencial clínico: Lues secundária; reticuloide actínico (dermatite actínica crônica); eczema, psoríase, dermatite alérgica de contato, eczema numular, pitiríase rubros pilares.

Diagnóstico diferencial histopatológico: sífilis secundária; reticuloide actínico;

Evolução: pode evoluir por meses e anos, as placas tendem a clareamento central e aumentam gradualmente em tamanho e número. Pode ocorrer disseminação (leucemização).

### **Dermatite actínica crônica**

Localização: área foto expostas, como face, pescoço, mão e, ocasionalmente, de áreas cobertas, podendo coexistir prurido. O quadro é recalcitrante e costuma piorar no verão.

Faixa etária: acima de 45 anos de idade, sem preferência por raça.

Gênero prevalente: homens.

Lesões usualmente: placas eczematosas expostas a luz.

Biópsia: infiltrado linfócito extenso e atípico na derme papilar, podendo atingir a reticular e sugerir linfoma cutâneo. Outras alterações frequentes são espongirose e acantose, com ou sem hiperplasia.

Diagnóstico diferencial clínico: micose fungóide.

Diagnóstico diferencial histopatológico: micose fungóide.

Evolução: o quadro é persistente, dura anos, e costuma piorar no verão.

### **Eritema anular centrífugo**

Localização: qualquer (face, tronco e membros).

Faixa etária: qualquer.

Gênero prevalente: ambos.

Lesões usualmente: uma ou mais lesão eritematosa anulares ou serpinginosas, com aumento progressivo até dez centímetros.

Biópsia: denso infiltrado linfo-histiocitário recobrando vasos, em derme superficial e profunda. Quando compromete derme superficial, geralmente é leve o comprometimento perivascular, e a epiderme com leve espongirose e paraceratose focal.

Diagnóstico diferencial clínico: sífilis.

Diagnóstico diferencial histopatológico: sífilis (em geral com comprometimento vascular e plasmócitos).

Evolução: pode durar anos, com novas lesões aparecendo sucessivamente.

### **Erupção polimórfica a luz**

Localização: área expostas a luz solar.

Faixa etária: após puberdade.

Gênero prevalente: ambos.

Lesões: usualmente placa eritematosa bem delimitada.

Biópsia: espongirose com edema subepidérmico e infiltrado linfo-histiocitário perivascular.

Diagnóstico diferencial clínico: lúpus discoides; infiltrado linfocítico de jessner.

Diagnóstico diferencial histopatológico: lúpus discoides; infiltrado linfocítico de jessner; linfoma e linfocitoma.

Evolução: pode regredir espontaneamente e recrudescer na primavera e início de verão.

### **Lúpus eritematoso discoide e Lúpus eritematoso sistêmico.**

Localização: face, tronco e membros superiores.

Faixa etária: em geral, a partir da terceira década, raro em crianças

Gênero prevalente: mais comumente em mulheres; 2:1.

Lesões usualmente: placas eritematosas.

Biópsia: degeneração hidrópica da basal, infiltrado linfo-histiocitário perivascular e perianexial, sobretudo estruturas pilosebáceas, com presença de plug folicular; vasodilatação, edema e extravasamento de hemácias em derme superior. Pode ter comprometimento perineural.

Diagnóstico diferencial clínico: erupção polimórfica a luz.

Diagnóstico diferencial histopatológico: erupção polimórfica a luz, infiltrado linfocítico de jessner; linfoma e linfocitoma.

Evolução: requer tratamento com imunossuppressores e/ou cloroquina, dapsona.

### **Infiltrado linfocítico de Jessner**

Localização: face, pescoço e tronco.

Faixa etária: não definido.

Gênero prevalente: não definido.

Lesões usualmente: placas evoluindo com cura central.

Biópsia: epiderme ligeiramente achatada, derme com infiltrados linfo-histiocitários densos perivasculares, e com arranjos perianexiais e podem se estender ao subcutâneo.

Diagnóstico diferencial clínico: lúpus.

Diagnóstico diferencial histopatológico: lúpus.

Evolução; pode regredir espontaneamente após meses ou anos sem sequelas.

### **Sarcoidose**

Localização: face, tronco, membros.

Faixa etária; prevalente na quarta década

Gênero prevalente: 2/3 são mulheres

Lesões usualmente: placa eritematosa acastanhada, mais raramente lesões ictiosas, ulceradas ou atróficas.

Biópsia: granuloma epitelióides maduro com pouca ou sem célula gigante e pouca ou sem necrose, com ou sem halo linfocítico. Um moderado número de célula gigante é encontrado em lesões antigas. Pode comprometer endoneuro. São frequentemente grandes e podem apresentar um corpúsculo asteroide (corpúsculo de Schaumann), observados também em tuberculose, hanseníase e beriliose; com coloração vermelho acastanhada ou azul, este último pelo processo de calcificação.

Diagnóstico diferencial clínico: tuberculose, micose profunda.

Diagnóstico diferencial histopatológico: tuberculose, micose profunda.

Evolução: remissões espontâneas e recaídas.

### **Sífilis Secundária**

Localização: qualquer.

Faixa etária: qualquer.

Gênero prevalente: qualquer.

Lesões usualmente: manchas eritematosas e placas de aspecto variado.

Biópsia: hiperplasia de epiderme, comprometimento da basal, derme com infiltrado linfo-histiocitário com presença variável de plasmócitos perivasculares, perianexial e compromete filete nervoso em 1/3 dos casos. Distribuição da derme superficial até profunda, hiperplasia endotelial é comumente observada. Granulomas são observados em lesões com mais dois meses de duração.

Diagnóstico diferencial clínico: líquen plano, tinea corporis, farmacodermias, sarampo, rubéola, pitíriase rósea de Gilbert, colagenose, granuloma anular, sarcoidose, tuberculose cutânea.

Diagnóstico diferencial histopatológico: líquen plano, psoríase, eritema anular centrífugo, pitíriase liquenóide pitíriase varioliforme aguda (Mucha-Habermann), micose fungóide.

Evolução: lesões podem regredir em meses e recrudescer. Sem tratamento pode evoluir para sífilis terciária (após dois a dez anos).

### **Sífilis Terciária**

Localização: não especificada.

Faixa etária: acima de dois anos.

Gênero prevalente. Ambos.

Lesões usualmente: nódulos e ou tubérculos.

Biópsia: na forma nodular apresenta granuloma epitelióide com poucas células gigantes envolvido por infiltrado linfoplasmocitário perivascular e perineural. A forma nodular compromete mais subcutâneo apresentando granuloma epitelióide maduro com necrose central.

Diagnóstico diferencial clínico: tuberculose cutânea.

Diagnóstico diferencial histopatológico: tuberculose cutânea.

Evolução: pode haver ulceração.

### **Tuberculose Cutânea**

Localização: face, troco, membros.

Faixa etária: qualquer.

Gênero prevalente: ambos.

Lesões usualmente: placa eritematosa acastanhada ou nódulo.

Biópsia: granuloma epitelióide maduro com célula gigante, presença de necrose e halo linfocítico. Polimorfonucleares, plasmócitos e eosinófilos, estão geralmente ausentes.

Diagnóstico diferencial clínico: micobacteriose, sífilis, micose profunda, sarcoidose, leishmaniose, granuloma piogênico e doença da arranhadura do gato.

Diagnóstico diferencial histopatológico: micobacteriose, sífilis, micose profunda, sarcoidose.

Evolução: pode haver cura espontânea em meses.

### **Leishmaniose Cutânea**

Localização: mais comumente em face e membros.

Faixa etária: usualmente maior que 10 anos.

Gênero prevalente: 74% no gênero masculino.

Lesões usualmente: pápulas ou nódulos que podem evoluir para ulceração.

Biópsia: infiltrado linfo-histiocitário com presença de plasmócitos e grupamentos de células epitelióides e presença de célula gigante a medida que a lesão amadurece. O índice de carga de leishmania infectante no infiltrado varia com a espécie, sendo maior na *L. amazonensis* e menor na *L. braziliensis*. Raramente compromete filete nervoso.

Diagnóstico diferencial clínico: sífilis, granuloma piogênico, pinta e bouba, tuberculose cutânea esporotricose.

Diagnóstico diferencial histopatológico: sífilis secundária, esporotricose.

Evolução: podem evoluir para cura em aproximadamente seis meses.

### **Esporotricose**

Localização: face e membros superiores.

Faixa etária: qualquer, mais frequente em adultos.

Gênero prevalente: ambos, prevalente em pessoas em contato com ratos, gatos e solo.

Lesões usualmente: placas e nódulos que evoluem para ulceração.

Biópsia: lesões de poucas semanas exibem infiltrado inflamatório misto com microabscessos na derme, raras células epitelióides ou gigantes. A visualização do fungo *sporothrix shenckii* é rara. Em lesões tardias observam-se lesões granulomatosa com células epitelióides circundando áreas de abscessos e envolvidas por infiltrado linfoplasmocitário.

Diagnóstico diferencial clínico: sífilis, micobacteriose atípica, leishmaniose.



Diagnóstico diferencial histopatológico: tularemia, micobacteriose, sífilis secundária e terciária e leishmaniose.

Evolução: evoluir para cura em meses ou disseminação linfática.

## **Micose Profunda**

### **Paracoccidioidomicose**

Localização: sem preferência.

Faixa etária: adultos.

Gênero prevalente: masculinos.

Lesões usualmente; pápulas, pústulas, nódulos.

Biópsia: granuloma epitelióides. Os fungos podem estar dentro de células gigantes ou em microabscessos.

Diagnóstico diferencial clínico; tuberculose cutânea, leishmaniose.

Diagnóstico diferencial histopatológico: tuberculose cutânea, leishmaniose.

Evolução: são secundárias a disseminação hematogênica e com curso crônico.

### **Histoplasmose**

Localização: sem preferência.

Faixa etária: adultos.

Gênero prevalente: sem informação.

Lesões usualmente: pápula, placa ou nódulo.

Biópsia: granuloma epitelióide. Os fungos podem estar dentro de macrófagos e sua detecção é de 10% dos casos. Há formação de necrose caseosa ou microabscessos.

Poucas células gigantes.

Diagnóstico diferencial clínico: outra micose profunda, leishmaniose, tuberculose.

Diagnóstico diferencial histopatológico: outra micose profunda, leishmaniose, tuberculose

Evolução: lesões primárias que são raras podem regredir espontaneamente após meses.

### **Cromomicose**

Localização: membros inferiores e superiores e tórax superior.

Faixa etária: adultos.

Gênero prevalente: masculino, em geral trabalhador rural.

Lesões usualmente: placa verrucosa.

Biópsia: granuloma epitelióide com áreas de microabscessos e epiderme com hiperplasia pseudoepiteliomatosa da epiderme. Os fungos podem estar dentro de macrófagos e sua detecção é por sua coloração naturalmente acastanhada detectada na hematoxilina e eosina. Poucas células gigantes.

Diagnóstico diferencial clínico: outra micose profunda, leishmaniose, tuberculose, sífilis.

Diagnóstico diferencial histopatológico: outra micose profunda, leishmaniose, tuberculose, sífilis.

Evolução: lesões primárias que são o habitual, podem regredir espontaneamente após meses. Podem evoluir para cronicidade, porém quanto mais antigas, mais refratárias ao tratamento.

### **Doença da arranhadura do gato**

Localização: face e membros.

Faixa etária: crianças e adultos jovens.

Gênero prevalente: ambos.

Lesões usualmente: pápulas fistulosas.

Biópsia: área de necrose na derme com histiocitose células epitelióides com arranjo em paliçada e zona de halo linfoide, poucas células gigantes.

Diagnóstico diferencial clínico: esporotricose.

Diagnóstico diferencial histopatológico: esporotricose.

Evolução: curso da doença pode ser autolimitada e é de 2 a 4 meses; pode passar por fases de linfadenomegalia acompanhada de febre.

### **Granuloma Anular**

Localização: couro cabeludo, membros e tronco. Mais frequentemente em mãos e pés.

Faixa etária: crianças e adultos.

Gênero prevalente: mulheres 2:1.

Lesões usualmente: manchas eritematosas ou placas que podem coalescer.

Biópsia: infiltrado granulomatoso em paliçada em torno de uma zona central de colágeno degenerado em derme superior e média. Pode haver depósito de mucina dentro de foco de degeneração do colágeno.

Diagnóstico diferencial clínico: sarcoidose, líquen mixedematoso, amiloidose cutânea, e líquen plano.

Diagnóstico diferencial histopatológico: nódulo reumatoide e necrobiose lipóidica, sífilis secundária.

Evolução: 75% regridem espontaneamente em dois anos.

### **Necrobiose Lipóidica**

Localização: preferencialmente em pernas, mas pode aparecer em face couro cabeludo, tronco e membros superiores.

Faixa etária: adultos, porém pode aparecer em crianças.

Gênero prevalente: mulheres 3:1

Lesões usualmente: placas com cor eritemato-acastanhada que podem coalescer.

Biópsia: padrão necrobiótico: infiltrado esparsos histiocitário por entre fibras colágenas degeneradas, com áreas de necrobiose mal definidas e células gigantes. Padrão granulomatoso: ilhas de células epitelioides e células gigantes envolvendo colágeno hialinizado. Corpúsculos asteroides podem estar dentro de células gigantes lembrando sarcoidose. Há possibilidade de eliminação transfolicular do material necrobiótico. Pode comprometer filetes nervosos.

Diagnóstico diferencial clínico: granuloma anular.

Diagnóstico diferencial histopatológico: granuloma anular, sarcoidose.

Evolução: muito associada a diabetes.

### **Amiloidose cutânea**

Localização: qualquer parte do corpo, porém mais comumente em perna, coxas e região interescapular.

Faixa etária: meia idade

Gênero prevalente: ocorre mais em mulheres que homens.

Lesões usualmente: maculares hipocrômicas até enegrecidas pruriginosas.

Biópsia: infiltrado linfo-histiocitário perivascular com incontinência pigmentar.

Diagnóstico diferencial clínico: líquen simples e líquen plano.

Diagnóstico diferencial histopatológico: eritema pigmentar fixo (fase tardia)

Evolução: evolução progressiva.

### **Mucinose folicular**

Localização: face, tronco e extremidades

Faixa etária: criança e adultos.

Gênero prevalente: ambos.

Lesões usualmente: mancha hipocrômica ou placa eritematosa com diminuição da sensibilidade tátil e ao frio.

Biópsia: infiltrado linfo-histiocitário perivascular e perianexial com presença de depósito de mucina em torno de folículo piloso e glândula sebácea. Atipia linfocitária quando associada a micose fungóide.

Diagnóstico diferencial clínico: frequentemente confundida com hanseníase.

Diagnóstico diferencial histopatológico: lúpus, micose fungóide, sífilis.

Evolução: quando a forma é primária, mais frequentemente em crianças e jovens, involui espontaneamente. Se é secundária, existe associação com doenças autoimune (lúpus eritematosos) e micose fungóide, e a regressão depende do tratamento da patologia de base.

### **Nódulo reumatoide**

Localização: em qualquer parte do corpo, mas preferencialmente em extremidades próximo a articulações.

Faixa etária: prevalece em adultos (25 a 50 anos).

Gênero prevalente: acomete mais mulheres que homens.

Lesões usualmente: nódulos.

Biópsia: degeneração fibrinóide em derme profunda e subcutâneo, circundada por células macrófagos em “paliçada”, envolvida por linfócitos e plasmócitos e apresentando uma proliferação vascular, vasculite associada e fibrose. O nódulo reumatoide pode apresentar extrusão pela epiderme, na sua forma perfurante, da zona central fibrinóide degenerada, quando alcança porções superiores da derme.

Diagnóstico diferencial clínico: nódulo de Osler (endocardite), eritema nodoso.

Diagnóstico diferencial histopatológico: necrobiose lipoídica, lúpus profundos, gota.

Evolução: associação com doenças autoimunes (lúpus; artrite reumatoide).

### **Morfeia**

Localização: predominantemente no tronco. Pode ocasionalmente pescoço e membros.

Faixa etária: 2/3 compromete faixa etária < 18 anos, outro pico ocorre em adultos na quarta década.

Gênero prevalente: feminino 3 vezes mais comprometido que o masculino. A raça branca é a mais comprometida.

Lesões usualmente: poucas placas. Usualmente até 3.

Biópsia: em estágio inicial, denso infiltrado linfo-histiocitário perivascular, podendo ser também perineural, com plasmócitos e ocasionalmente eosinófilos, na derme reticular, e espessamento do colágeno. Em estágio tardio, o infiltrado inflamatório desaparece, sendo observado na derme reticular e subcutâneo, um colágeno espesso e hialinizado, com pouca estrutura anexial, as remanescentes rechaçadas para parte mais profunda e pouca vascularização.

Diagnóstico diferencial clínico: hanseníase, lúpus, líquen esclero-atrófico.

Diagnóstico diferencial histopatológico: líquen esclero-atrófico

### **Dermatomiosite**

Localização: malar, e em superfícies extensoras e parte superior do tronco, exacerbada pela luz solar.

Faixa etária: qualquer idade. Mas prevalece em dois picos: entre 5 e 10 anos e aos 50 anos. Qualquer raça.

Gênero prevalente: feminino 2 vezes mais comprometido que o masculino.

Lesões usualmente: manchas eritematosas ou eritema violáceo em superfícies extensoras e parte superior do tronco, exacerbada pela luz solar.

Biópsia: dermatite de interface: infiltrado linfo-histiocitário perivascular em derme superficial. Pode ocorrer calcinose.

**Diagnóstico diferencial clínico:** hanseníase, lúpus, líquen mixedematoso, Líquen Plano, parapsoríase em placa, pitiríase rubra pilaris, reação polimórfica a luz, rosácea, sarcoidose.

Diagnóstico diferencial histopatológico: lúpus

### **Doença de Lyme**

Localização: inicialmente coxa, região inguinal e axila (local frequente de inoculação).

Secundariamente lesões em corpo, palma e planta dos pés.

Faixa etária: qualquer.

Gênero prevalente: ambos.

Lesões usualmente: eritemas anulares eritematosos.

Biópsia: infiltrado linfo-histiocitário superficial com presença de plasmócitos e eosinófilos perivascular e perineural.

Diagnóstico diferencial clínico: sífilis, eritema anular centrífugo.

Diagnóstico diferencial histopatológico: linfocitoma, sífilis.

Evolução: lesões recorrentes migratórias, aparecimento de artrite, lesões neurológicas, cardites e uveítes.

### **Micobacteriose atípica**

*M. marinum*

Localização: joelhos, cotovelos, dorso das mãos e pés.

Faixa etária: qualquer.

Gênero prevalente: ambos.

Lesões usualmente: pápulas.

Biópsia: granuloma epitelióide com célula gigante e necrose fibrinóide central. É rara a visualização da microbactéria em colorações com fucsina.

Diagnóstico diferencial clínico: esporotricose.

Diagnóstico diferencial histopatológico: Outras micobacterioses (*M. Kansasii*, complexo *avium* –intracellulare; *M. hemophilum*)

Evolução: estão relacionadas a pacientes imunodeprimidos com infecções generalizadas, ou menos frequentemente com lesões localizadas em pacientes imunocompetentes com inoculações diretas por traumatismos (por exemplo, secundários a procedimentos cirúrgicos).