Eritema Indurado de Bazin: uma manifestação de tuberculose cutânea

Erythema Induratum of Bazin: a manifestation of cutaneous tuberculosis

Ana Letícia Boff[1], Marcel do Valle Moreira[2], Letícia Klein[2], Geraldo Martinato[2], Samir Baja[2], Gabrielle Tamanini Adames[2]

RESUMO

O eritema indurado de Bazin caracteriza-se por nódulos nas extremidades inferiores, as quais podem apresentar úlceras e cicatrizes atróficas. Esse tipo de paniculite apresenta associação bem estabelecida com tuberculose, mas casos idiopáticos ou induzidos por outros agentes infecciosos podem ocorrer. Neste estudo, nosso objetivo foi relatar o caso de um paciente de 15 anos com derivado proteico purificado da cultura de *Mycobacterium tuberculosis* fortemente reator e apresentação clínica e histopatológica típica dessa forma de tuberculose cutânea.

UNITERMOS: Eritema Endurado, Tuberculose Cutânea.

ABSTRACT

The erythema induratum of Bazin is characterized by nodules in the lower extremities, which may have ulcers and atrophic scars. This type of panniculitis presents well-established association with tuberculosis, but idiopathic cases or induced by other infectious agents may happen. In this study, our aim was to report the case of 15-year-old patient with highly reactive purified protein derivative of Mycobacterium tuberculosis culture and typical clinical and histopathological presentation of this form of cutaneous tuberculosis.

KEYWORDS: *Erythema Induratum, Cutaneous Tuberculosis.*

INTRODUÇÃO

O eritema indurado de Bazin (EIB) caracteriza-se por nódulos dolorosos e recorrentes nas extremidades inferiores, que tendem a ulcerar, principalmente em mulheres jovens. A vasculite nodular é a forma mais comum de paniculite lobular associada à vasculite (1), com múltiplas etiologias, algumas das quais permanecem ainda desconhecidas. A infecção pelo bacilo de Koch ou *Mycobacterim tuberculosis* é uma das causas associadas (mais comum em países com alta prevalência de tuberculose). Acredita-se que os imunocomplexos estejam envolvidos na produção de lesões cutâneas. Enquanto a designação vasculite nodular é frequentemente usada para casos remanescentes, o termo EIB deve ser reservado à "tubercúlide verdadeira", essa relacionada ao *M. tuberculosis*, e ocorrendo mais comumente no sexo feminino (1).

O eritema indurado foi descrito pela primeira vez por Ernest Bazin, em 1861, daí o nome. Geralmente, o EIB é considerado uma tubercúlide, embora as proposições de Koch não possam ser satisfeitas. Em 1945, Montgomery e colaboradores propuseram o termo vasculite nodular para casos com aspectos clínicos e patológicos similares que não tinham origem tuberculosa. Desde o início de 1970, eritema indurado e vasculite nodular são, na maior parte dos casos, considerados sinônimos, como uma entidade clínico-patológica com várias possíveis causas, uma delas a tuberculose. A detecção do DNA micobacteriano nas lesões cutâneas confirmou a origem tuberculosa em alguns pacientes. Alguns médicos, entretanto, preferem usar o termo vasculite nodular para casos de etiologia não tuberculosa (2)

[1] Dermatopatologista. Mestre em Anatomia Patológica e Citopatologia pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).
[2] Médico.

Histologicamente, observa-se paniculite lobular, mas também podem ser vistos vasculite neutrofílica, com espessamento mural das artérias e veias subcutâneas, e manguitos perivasculares. Necrose gordurosa, reação do tipo corpo estranho e granulomas tuberculoides também podem ser observados. Os bacilos estão ausentes, e é rara a presença de necrose caseosa (3).

Assim, neste estudo, relatamos o caso de um paciente de 15 anos, com derivado proteico purificado da cultura de *Mycobacterim tuberculosis* ou PPD (*purified protein derivative*) fortemente reator (15mm) e apresentação clínica e histopatológica típica dessa forma de tuberculose cutânea (TbC), o qual mostrou regressão do quadro após tratamento para tuberculose com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol por dois meses, seguido de rifampicina e isonizida por mais quatro meses.

RELATO DE CASO

Paciente masculino, 15 anos, natural de Porto Alegre/RS, procurou atendimento dermatológico referindo lesão ulcerada, dolorosa, pruriginosa, com saída de secreção amarelada, no membro inferior direito havia cerca de um ano. Ao exame físico apresentava placa hipercrômica, com limites irregulares, ulceração central e drenagem de secreção purulenta na região posterior da perna (Figuras 1 e 2).

Exames complementares revelaram sorologias para hepatites B e C e vírus da imunodeficiência humana ou HIV (*human immunodeficiency virus*) não reagentes, além de hemograma normal. O exame histopatológico mostrou paniculite septal e lobular com granulomas na derme, hipoderme e vasos, marcada vasculite de pequenos vasos com extensa área de necrose, infiltrado de neutrófilos e eosinófilos (Figuras 3, 4, 5 e 6).

A pesquisa na lâmina histológica de fungos com PAS (*periodic acid-schiff*), HE (hematoxilina-eosina) e Ziehl-Neelsen para BAAR (bacilos álcool-ácido resistentes) no escarro foi negativa. Também, o raio X de tórax não mostrou alteração significativa. Contudo, o PPD se mostrou fortemente reator (15mm), confirmando EIB com apresentação clínica e histopatológica típica.

Foi, assim, iniciado tratamento combinado com isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol por dois meses, seguido de rifampicina e isoniazida por mais quatro meses. O paciente apresentou remissão completa da lesão após quatro meses do início do tratamento.

DISCUSSÃO

O EIB é um processo no qual ocorrem nódulos nas pernas e que, algumas vezes, relaciona-se à tuberculose, constituindo uma verdadeira tubercúlide (4). As tubercúlides são reações cutâneas imunológicas à presença de tuberculose, que, com frequência, se encontram ocultas no organismo. Antigamente, um grande número de lesões cutâneas era interpretado como tubercúlide. Agora, porém, apenas três entidades são consideradas verdadeiras tubercúlides: tubercúlide papulonecrótica, *líquen scrofulosorum* e o eritema indurado (5).

Atualmente, a forte associação de casos de eritema indurado e tuberculose é reforçada pela detecção de DNA micobacteriano nas lesões cutâneas por meio do método

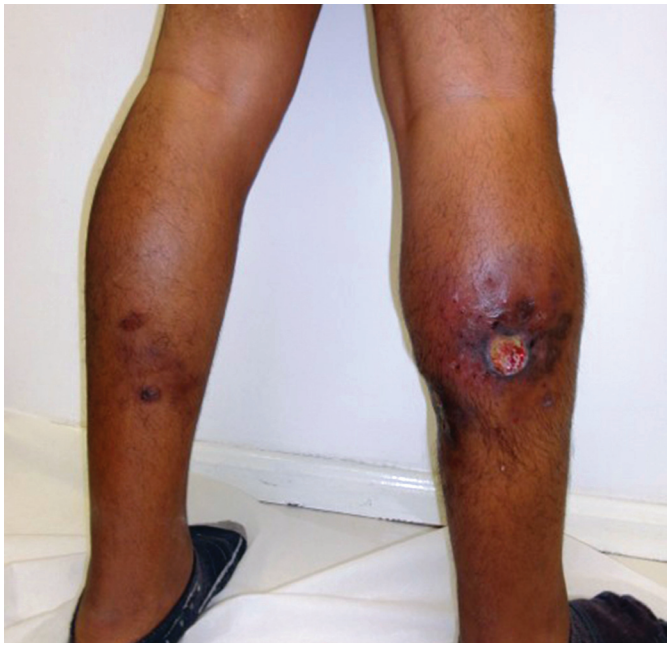


Figura 1 – Placa hipercrômica com ulceração central na região posterior da perna direita.



Figura 2 – Placa hipercrômica com ulceração central na região posterior da perna.

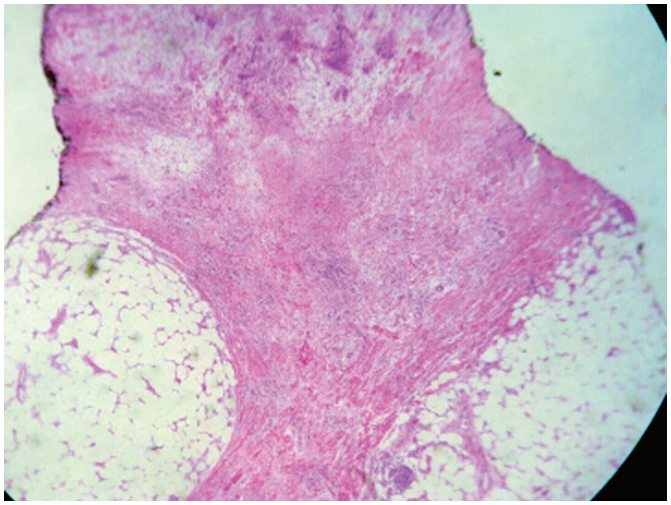


Figura 3 – Paniculite septolobular com extensa necrose da derme (HE 4x).

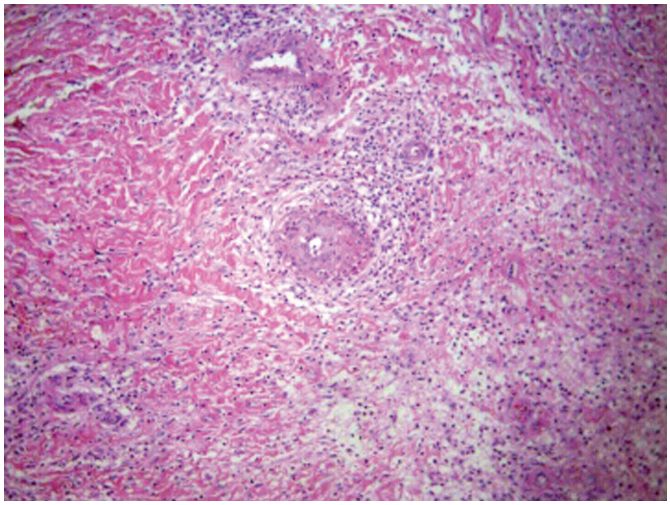


Figura 5 – Vasculite em vasos de pequeno e médio calibre (HE 10x).

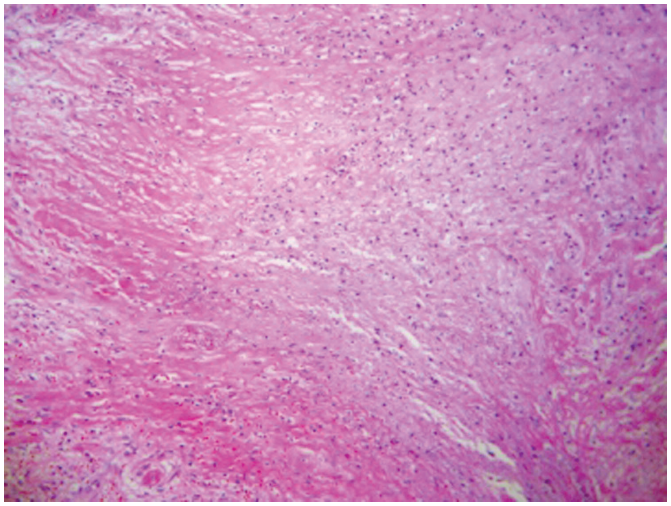


Figura 4 – Extensa necrose (HE 10x).

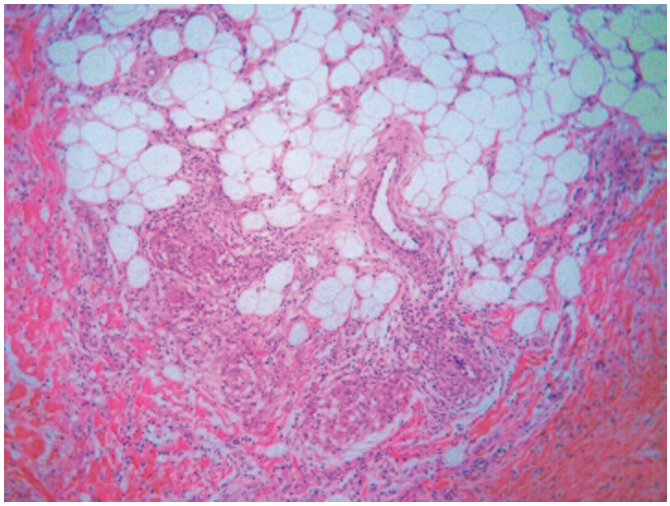


Figura 6 – Granulomas epitelioides nos lóbulos do tecido celular subcutâneo (HE 10x).

de reação em cadeia da polimerase ou PCR (*polymerase chain reaction*). *Primers* específicos podem ser usados para distinguir o DNA completo do *M. tuberculosis* de outros patógenos micobacterianos (2). O teste tuberculínico poderá ser positivo ou negativo, de acordo com a participação da tuberculose na gênese do processo (4).

Considera-se hoje esse processo uma síndrome de paniculite lobular que, às vezes, relaciona-se à tuberculose, e, nessa condição, deve ser denominado eritema indurado. Quando outra etiologia, que não a tuberculose, estiver envolvida, deverá ser empregada a designação vasculite nodular. Admite-se que pode ocorrer como resultado da interação entre a liberação hematogênica de raros bacilos e condições circulatórias próprias desses doentes que, em geral, apresentam alterações eritrocianóticas das pernas, perniose e livedo reticular (4).

Morrison e Fourie, baseados em observação clínica, interpretaram os fenômenos que ocorrem na formação de lesão cutânea da tuberculose humana (6). Esses autores concluíram que o soro contém, geralmente, anticorpos contra os antígenos do bacilo: de um foco tuberculoso – bacilos periodicamente entrariam na circulação, geralmente morrendo ou sendo removidos e mortos pelo sistema retículo-endotelial. Entretanto, em pacientes com alto título de anticorpos precipitastes contra *M. tuberculosis*, esses verdadeiros êmbolos bacilares são opsonizados com anticorpos e complemento. Esses êmbolos instalam-se preferencialmente em capilares da pele nos quais o fluxo sanguíneo é muito lento e em artérias periféricas. Os bacilos opsonizados são fagocitados pelos neutrófilos, os quais removem os anticorpos e o complemento, sem reduzir a viabilidade dos bacilos. Nesse caso, os polimorfonucleares neutrófilos

desintegram-se e espalham enzimas proteolíticas, causando necrose com destruição dos vasos. A consequente resposta celular mononuclear geralmente destrói o bacilo e a lesão deixa cicatriz (6).

Embora tenha sido sugerido que o eritema indurado resulte de uma vasculite mediada por imunocomplexos, a maioria dos investigadores acredita que o processo represente uma resposta mediada por células tipo IV a um estímulo antigênico (2). Portanto, o processo patológico das TbC depende do estado de hipersensibilidade específica e também do grau de imunidade do indivíduo (6).

Biópsias mostram uma predominância de Linfócitos T, macrófagos e células dendríticas, incluindo células de Langerhans. Foi realizado estudo das células mononucleares do sangue em paciente com eritema indurado e tuberculose ativa. Os resultados mostraram uma proliferação intensa como resposta ao PPD e marcada produção de interferon-, sugerindo um papel patogênico dessas células T específicas do PPD, em uma resposta de hipersensibilidade tardia aos agentes micobacterianos (2). Também, alguns autores admitem que o EIB seja uma forma de tuberculose verdadeira e não apenas uma reação de hipersensibilidade ao *M. tuberculosis* localizado em qualquer outro sítio (1).

Os sintomas do EIB frequentemente se iniciam após a exposição a baixas temperaturas. Tipicamente, nódulos subcutâneos aparecem nas panturrilhas de ambas as pernas, podendo involuir ou ulcerar, nesse caso, criando úlceras irregulares profundas com bordas solapadas azuladas. A resolução resulta em cicatrizes hiperpigmentadas atróficas (3). Durante a evolução, alguns pacientes acusam dor à pressão (7).

Nódulos e placas eritematosas a violáceas, dolorosos, que frequentemente se desenvolvem nas pernas, especialmente calcanhares – lesões também já foram observadas nos pés, nas coxas, nas nádegas e nos braços – são características do eritema indurado (2). A tonalidade vermelho-escura esmaece gradativamente até desaparecer na pele normal (6). As lesões são persistentes, tendem a regredir com cicatriz e a recorrer. No eritema indurado associado ao *M. tuberculosis*, pode haver evidência clínica e radiológica de tuberculose ativa e testes cutâneos positivos para o PPD, mas a diferença clínica entre os casos tuberculosos e não tuberculosos é praticamente insignificante (2).

Clinicamente, os nódulos eritematosos com tendência à ulceração estão dispostos bilateralmente, simétricos nas pernas, principalmente em face posterior (1). Nas mulheres, nódulos e placas eritemato-violáceas crônicos e recorrentes, simétricos e indolores podem ulcerar-se nas panturrilhas, associando-se a varizes, livedo e edema frio (8), acompanhados de eritrocianose, perniose e hiper-hidrose palmo-plantar (4).

Patologicamente, o eritema indurado é uma paniculite lobular ou mista septal/lobular. A inflamação é mista, e inclui neutrófilos, linfócitos, histiócitos, e células gigantes multinucleadas. A vasculite é frequente e tende a acometer vasos pequenos e médios, podendo ser predominantemente neutrofílica, linfocítica ou granulomatosa. Necrose de aspecto coagulativo ou caseoso pode estar presente, às vezes com granuloma em paliçada (2).

A histopatologia revela paniculite lobular granulomatosa com granuloma lipofágico e vasculite granulomatosa, envolvendo veias subcutâneas. Raramente encontram-se bacilos nas lesões (4). No estágio histopatológico inicial, verificam-se lóbulos apresentando coleções de infiltrado inflamatório, predominantemente neutrofílico. Isso pode ser extensivo e levar à necrose dos adipócitos do tecido subcutâneo, com o infiltrado inflamatório composto por histiócitos espumosos, conforme a evolução da doença. Histiócitos epitelioides, células gigantes multinucleadas e linfócitos contribuem para a formação dos granulomas. Quando há intenso dano vascular, surge a necrose caseosa, que pode estender-se acima da derme e levar à ulceração (1).

A reação PCR é positiva para *M. tuberculosis* em 10 a 25% dos casos de EIB. O PPD é forte reator, mas raramente identifica-se foco de TbC ativa – raramente o bacilo do *M. tuberculosis* é identificado na lesão, mas é constatada positividade do PCR para esse agente (8).

As mulheres, mais comumente afetadas (80 a 90% dos pacientes), têm picos de incidência durante o início da adolescência e por volta da menopausa (3), porém, os homens também podem apresentar o quadro. Além disso, não há predileção racial, e, embora haja uma ampla variação de idades dos pacientes, a faixa etária mais acometida fica entre 30 e 40 anos. O EIB ocorre mais frequentemente em populações com alta prevalência de tuberculose (2), principalmente na Europa, e preferentemente nos meses de inverno e primavera (7). Como a incidência da tuberculose é alta no Brasil, sendo ainda um problema sanitário que pode assumir proporções maiores, até com formas mais atípicas, em função do crescimento da epidemia da síndrome da imunodeficiência adquirida ou SIDA ou AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*) (9), é relevante também a pesquisa de EIB.

O diagnóstico do EIB deve ser confirmado com exame anatomopatológico, positividade de PPD, PCR e pesquisa do bacilo ou seu cultivo, o que pode ser difícil (4). No diagnóstico diferencial, a paniculite induzida por infecção tende a apresentar um componente neutrofílico intenso, necrose granular basofílica, necrose das glândulas sudoríparas e proliferação de pequenos vasos, com micro-organismos que podem ser evidenciados por coloração especial. A paniculite lúpica tende a ser menos granulomatosa, apresentando intenso infiltrado linfoplasmocitário, com ou sem depósitos de mucinas – às vezes, mostra alterações dermoepidérmicas típicas do lúpus eritematoso. Tanto a poliarterite nodosa quanto a tromboflebite têm inflamação limitada à zona perivascular imediata, em vez da paniculite lobular extensa encontrada no eritema indurado. Pode-se encontrar dificuldade na diferenciação histopatológica entre a perniose e o eritema indurado, mas a primeira tipicamente mostra histológico de exposição ao frio, e o exame microscópico dos vasos geralmente mostra edema intenso de suas paredes (2).

Do ponto de vista histopatológico, as doenças mais importantes que fazem diagnóstico diferencial são: eritema nodoso, vasculite modular, tuberculose indurativa de Darier-Rom, sarcoidose, paniculite nodular subaguda migrante de Vilanova-Pirol-Aguade, necrobiose lipoídica, eftrocimos, sífilis tardia, paniculite de Weber-Christian, poliarterite modos e tromboflebite migratória (7).

Quanto ao tratamento, deve ser direcionado para a causa subjacente, quando identificada. Isso inclui quimioterapia antituberculosa para os casos associados ao *M. tuberculosis*. Terapia antimicrobiana apropriada é indicada para os casos relacionados a outros tipos de infecção, e possíveis medicações desencadeadoras devem ser suspensas. Outras terapias eficazes incluem corticosteroides, anti-inflamatórios não esteroides, iodeto de potássio, tetraciclina, ouro e micofenolato de mofetil. Cuidados de suporte incluem repouso, curativos, compressão e suspensão de fatores agravantes, como tabagismo (2).

Um dos esquemas de tratamento para tuberculose sem HIV é feito com a combinação de rifampicina/isoniazida/pirazinamida/estreptomicina ou etambutol por dois meses e, depois, com rifampicina/isoniazida diariamente ou duas ou três vezes por semana durante quatro meses. A duração mínima de todos os tratamentos deve ser de seis meses. Entretanto, a tuberculose com HIV pode usar qualquer um dos esquemas, mas com duração de 18 a 24 meses (4).

COMENTÁRIOS FINAIS

O EIB é a forma mais comum de paniculite lobular associada à vasculite. O diagnóstico definitivo só é estabelecido pelo estudo histopatológico, PPD, PCR e pesquisa do bacilo ou seu cultivo na lesão, o que pode ser difícil.

O presente estudo de caso serve para ilustrar uma apresentação típica de lesão cutânea por *M. tuberculosis* e atentar para o fato do médico lembrar-se dessa patologia no diagnóstico diferencial clínico e histopatológico de outras lesões.

Além disso, ressaltamos a importância da investigação complementar e de foco tuberculoso associado para impedir a evolução do quadro, como no presente caso, em que houve remissão completa após tratamento adequado dessa TbC.

REFERÊNCIAS

1. Hanauer L, Nakamura RC, Azulay-Abulafia L, Azulay DR. Hipodermites e Lipodistrofias. In: Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L. Dermatologia. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, p. 173-183.
2. Patterson JW. Paniculites. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatologia. 2ª ed. Rio de Janeiro: Campus-Elsevier, 2010, p. 1515- 1536.
3. Silva MR, Castro MCR. Infecções por Micobactérias. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatologia. 2ª ed. Rio de Janeiro: Campus-Elsevier, 2010, p. 1107-1126.
4. Sampaio SAP, Rivitti EA. Tuberculose Cutânea e Micobacterioses Atípicas. In: Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 3ª ed. São Paulo: Artes Médicas, 2008, p. 609-624.
5. Duquia RP, Almeida HL, Duvelius ES, Wolter M. Qual o seu diagnóstico? Líquen escrofuloso. An Bras Dermatol. 2006; 81(5): 490-492.
6. Zielonegora J, Assis TL, Azulay RD. Tuberculose cutânea: aspectos clínicos, etiopatogênia e dados epidemiológicos. An Bras Dermatol. 1989; 64(4): 211-216.
7. Nascimento LV, Azulay RD, Neves RG, Rabello FE. Tuberculose cutanea indurativa de Bazin. An Bras Dermatol. 1983; 58(4): 147-52.
8. Sodré CT, Krause K, Hanauer L, Azulay RD. Micobacterioses. Tuberculoses Cutâneas. In: Azulay RD, Azulay DR, Azulay-Abulafia L. Dermatologia. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008, p. 322-348.
9. Diógenes MJN, Meireles TEF, Cabral SEX, Carvalho FF, Silva MAB, Almeida EP, Jamacuru WF. Tuberculose cutânea avaliação retrospectiva (1981 a 1990). An Bras Dermatol. 1996; 71(2): 107-113.

✉ Endereço para correspondência
Gabrielle Tamanini Adames
Rua Coronel Genuino, 194/502
90.010-350 – Porto Alegre, RS – Brasil
☎ (51) 9784-3383
gabiadamess@hotmail.com

Recebido: 14/5/2013 – Aprovado: 16/7/2013