

# Reação Hanseniásica Persistente 8 Anos Após Conclusão da Terapêutica: Desafio para Médicos e Pacientes

Mariana Franco Ferraz Santino<sup>1</sup>, Tullia Cuzzi<sup>2</sup>, Fernanda Saloum de Neves Manta<sup>3</sup>, Maria Leide W. Oliveira<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Interna de Dermatologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brasil.

<sup>2</sup>Professora Associada do Departamento de Patologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brasil.

<sup>3</sup>Pesquisadora do Laboratório de Biologia Molecular de Hanseníase na Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro, Brasil.

<sup>4</sup>Professora no Serviço de Dermatologia do Hospital Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brasil.

**RESUMO – Introdução:** Para além da infecção pelo *Mycobacterium leprae*, as reações tipo 1 e 2 representam eventos inflamatórios agudos, no curso crónico da hanseníase multibacilar, mas que podem ser recorrentes e tardias. **Caso Clínico:** Jovem com quadro de reação tipo 2 no contexto de hanseníase borderline lepromatosa, persistente e de difícil condução clínica. **Discussão:** O caso ilustra o desafio diagnóstico na hanseníase com resposta inflamatória sistémica, mais expressiva que o quadro dermatológico. São discutidas as implicações clínicas, histopatológicas e terapêuticas, além de fatores de risco para reação e a positividade da reação em cadeia da polimerase 8 anos após a alta da poliquimioterapia. **PALAVRAS-CHAVE** – Lepra/complicações; Lepra/tratamento; Paniculite.

## Persistent Leprosy Reaction 8 Years After the End of Therapy: Challenges for Doctors and Patients

**ABSTRACT – Introduction:** In addition to infection with *Mycobacterium leprae*, type 1 and 2 reactions represent acute inflammatory events in the chronic course of multibacillary leprosy, which may persist for long periods. **Case Report:** A young woman presenting borderline lepromatous leprosy and persistent type 2 reaction with difficult clinical conduction. **Discussion:** The case illustrates the diagnostic challenge in leprosy with a systemic inflammatory response, more expressive than the dermatological features. The clinical, histopathological and therapeutic implications, as well as risk factors for reaction and also polymerase chain reaction 8 years after being discharged from treatment of multidrug therapy are discussed.

**KEYWORDS** – Leprosy/complications; Leprosy/therapy; Panniculitis.

### INTRODUÇÃO

O tratamento padrão da hanseníase multibacilar é a poliquimioterapia (rifampicina, clofazimina e dapsona) com 12 doses mensais de administração controlada e doses diárias autoadministradas (clofazimina e dapsona), após as quais o paciente é considerado curado.<sup>1</sup> O eritema nodoso hanseniaco (ENH) caracteriza a reação tipo 2 e é exclusivo das formas borderline lepromatosa (BL) e virchowiana (VV).<sup>2-6</sup> A incidência de ENH varia de 0,7 a 4,6% dos casos multibacilares

(BL e VV) e a recorrência é comum.<sup>2</sup> Pode acontecer antes, durante ou depois do tratamento da hanseníase, até mesmo muitos anos depois.<sup>2,3,5-8</sup> Com frequência torna-se uma condição crónica com episódios recorrentes, de número variável, o que constitui as chamadas reações tardias.<sup>2,3,5,9</sup> Sua incidência varia muito entre países e até dentro de um mesmo país.<sup>2</sup> Trata-se de uma importante causa de morbidade e incapacidade física, gerando custos e sofrimento nos países endémicos.<sup>2,3,5,7,8</sup> Silva *et al* afirmaram que, por vezes,

**Correspondência:** Mariana Franco Ferraz Santino  
Serviço de Dermatologia  
Cidade Universitária  
Rua Rodolpho Paulo Rocco, 255, 5º andar  
Ilha do Fundão - Rio de Janeiro - RJ, Brasil  
**E-mail:** ---  
**DOI:** <https://dx.doi.org/10.29021/spdv.77.4.1097>

<b>Recebido/Received</b> 2019/07/24	<b>Aceite/Accepted</b> 2019/08/28	<b>Publicado/Published</b> 2019/12/31
--	--------------------------------------	--

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPDV 2019. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.  
© Author(s) (or their employer(s)) and SPDV Journal 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

## Caso Clínico

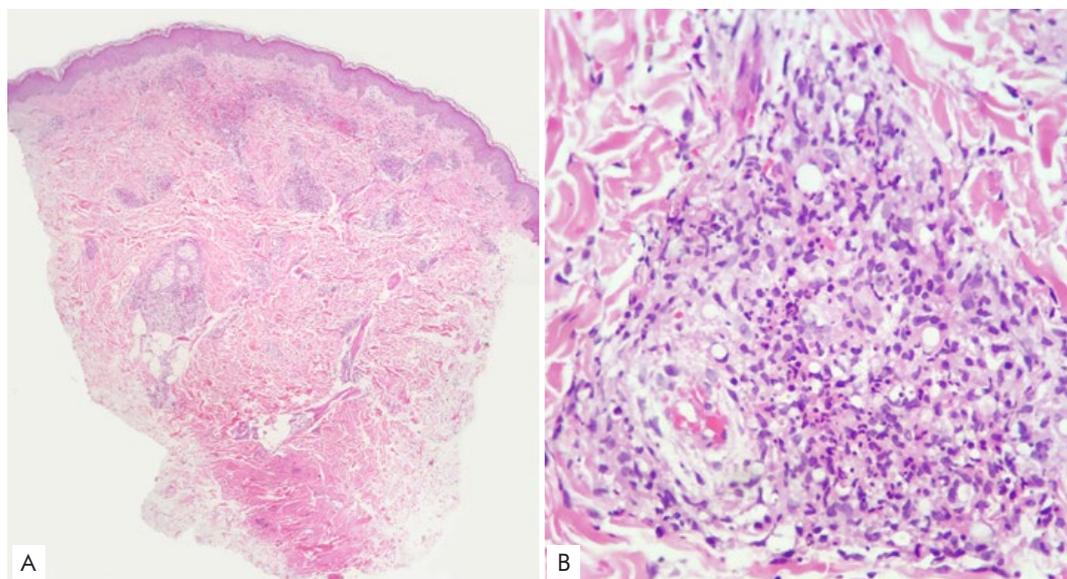
ter reações pode ser considerado “pior” do que ter hanseíase, pois nem sempre é possível prevê-las ou controlá-las, assumindo-se que a noção de cura requer outros sentidos, baseados na reconstrução quotidiana.<sup>8</sup>

### CASO CLÍNICO

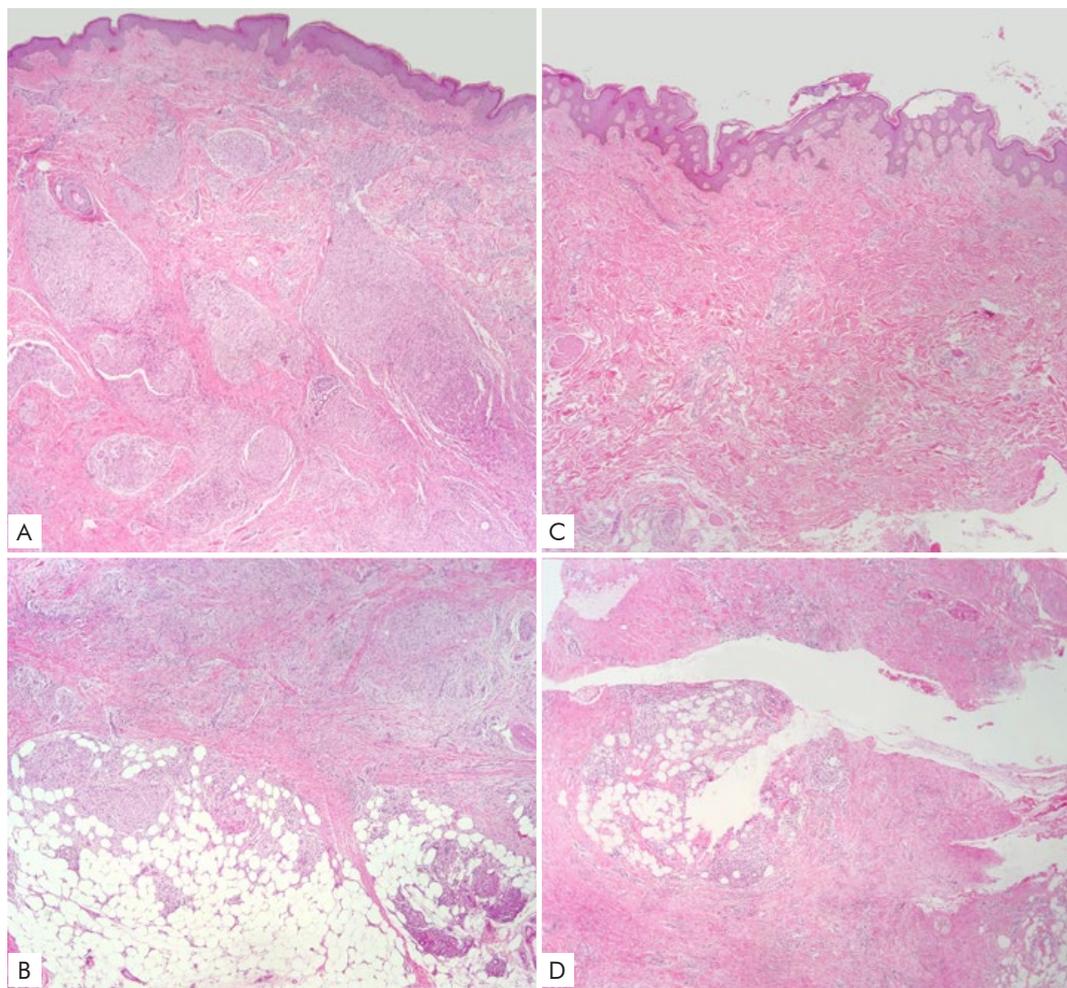
Mulher, brasileira, 38 anos, de fototipo IV, casada, doméstica. Há 10 anos (2009), apresentou linfadenomegalia na cabeça e pescoço, axilas e regiões inguinais com biópsia de adenopatia cervical sugestiva de micobacteriose. Foi tratada para tuberculose com rifampicina, pirazinamida, isoniazida e etambutol e esquemas alternativos (ofloxacina, estreptomina e isoniazida), frente à suspeita de toxidermia. Evoluiu, 2 meses após o início do esquema alternativo, com febre diária vespertina, artralgias e rash eritematopapular não pruriginoso na face, tronco e membros, tendo sido considerada a hipótese de hanseíase BL. Esta hipótese foi confirmada por exame histopatológico de lesão cutânea do braço direito que revelou a presença de bacilos ácido álcool resistentes (BAAR). Nesta data coexistiam alterações compatíveis com estado reacional, nomeadamente, participação de neutrófilos com leucocitoclasia, e tumefação da parede de vasos com aprisionamento de hemácias (alterações vasculopáticas) (Fig. 1). A serologia (teste rápido contra o antígeno glicolipídico fenólico 1- anti-PGL1) era fracamente positiva e o índice baciloscópico (IB) era 4+, predominando BAAR granulosos. Não havia comprometimento neural. Nas análises sanguíneas de rotina, foi encontrado apenas aumento de VHS (120 mm em 1 hora). O tratamento para tuberculose foi então substituído pela poliquimioterapia multibacilar (PQT/MB) tendo completado

12 doses de PQT em março de 2011. Houve remissão das adenomegalias dolorosas dois anos após o término do tratamento (2013). Na época do diagnóstico, sua filha de 4 anos foi diagnosticada e tratada para hanseíase.

Ao longo da PQT e após o seu término, surgiram nódulos nos membros superiores e inferiores, apenas palpáveis, desprovidas de eritema e calor, mas dolorosas. O exame histopatológico de um nódulo do braço, em 2011, após a conclusão do tratamento farmacológico de 12 meses, foi compatível com reação hansênica tipo 2, com infiltrado predominantemente constituído por macrófagos (alguns com citoplasma claro, muitos epitelióides), com participação de neutrófilos com carioclasia e poucos linfócitos, ocupando amplamente o tecido dérmico, em padrão perivascular e perianexial, estendendo-se para os lóbulos da hipoderme (Fig.s 2a e 2b), mas com ausência de bacilos. Os nódulos dos membros inferiores confluíram, formando placas infiltradas e endurecidas nas coxas (Fig. 3) com quadros recorrentes de edema e dor dos membros inferiores, associados por vezes com febre, adenopatias inguinais e prostração. Essa apresentação nas coxas foi mais exuberante nos primeiros anos, mas repetiu-se ao longo do tempo. Para excluir a possibilidade de recidiva, num dos últimos episódios, em 2018, foi realizada biópsia na coxa que demonstrou o desaparecimento do infiltrado dérmico perianexial, espessamento fibroso dos septos da hipoderme e infiltrado inflamatório predominantemente linfocitário e com escasso número de células epitelióides nos lóbulos adiposos. Não foram encontrados BAAR pela técnica de Fite (Fig.s 2c e 2d). A análise de reação em cadeia de polimerase (PCR em tempo real) do material desta biópsia foi positiva (68,32 genomas do bacilo), o que confirma



**Figure 1** - Hanseíase dimorfa virchowiana com estado reacional associado. (A) Infiltrado inflamatório dérmico, superficial e profundo, perivascular e perianexial. Pequeno foco de hemorragia na derme alta (H&E, x4); (B) Infiltrado inflamatório composto por macrófagos de citoplasma claro e por outros de morfologia epitelióide. Notam-se também neutrófilos e leucocitoclasia, compatíveis ou sugestivos de estado reacional. Ainda neste agregado celular, há vaso com parede tumefeita, permeado por hemácias (H&E; x40).



**Figure 2** - Aspectos diferenciais das biópsias de nódulos realizadas em 2011 (A,B) e 2018 (C,D). Em 2011, o infiltrado inflamatório dérmico perivascular e perianaxial, superficial e profundo era intenso (A) e estendia-se para a hipoderme (B) (H&E; X4). Em 2018, a derme era basicamente desprovida de células inflamatórias (C) e poucas estavam presentes em pequenos agregados em meio à densa fibrose situada na hipoderme (d) (H&E; X4).

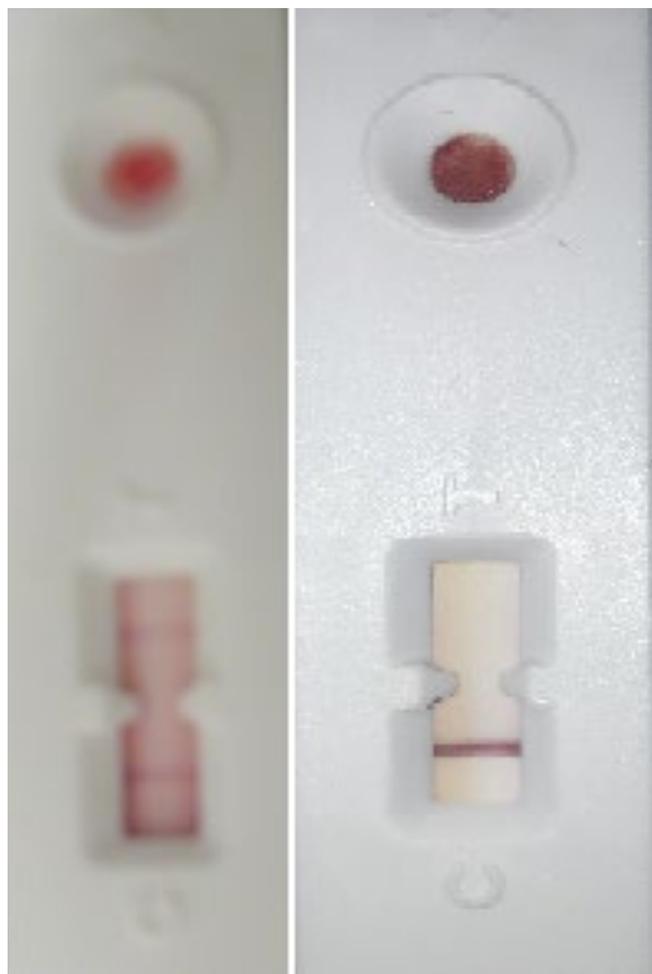


**Figura 3** - Placas infiltradas e endurecidas, acastanhadas, dolorosas, com nódulos sobrepostos, mais palpáveis do que visíveis, na face anterior e medial das coxas.

presença da bactéria com baixa carga bacilar. O exame não demonstrou resistência medicamentosa para as três drogas do esquema de tratamento padrão. O teste sorológico PGL1 foi negativo (Fig. 4). Outras causas de hipodermite, como infecção por VIH, hepatites e collagenose foram excluídas.

Iniciou então, desde 2011, tratamento para reação hanseniásica com talidomida na dose de 200 mg ao dia e manutenção de 100 mg por dia, sob contracepção injetável com enantato de noretisterona e valerato de estradiol ou aplicação de dispositivo intrauterino (DIU) de cobre. A resposta à talidomida foi satisfatória, mas nestes 8 anos de tratamento tem sido difícil reduzir a dose ou suspender a medicação, o que exige seguimento de regras oficiais de prescrição. A associação com pentoxifilina, clofazimina, antiinflamatórios não esteroidais e prednisona foi realizada sem sucesso. A amitriptilina na dose de 50 mg também foi utilizada para tratamento da dor crônica nos membros inferiores com moderada resposta. Mantém o grau de incapacidade física zero desde o início do quadro clínico.

## Caso Clínico



**Figura 4** - Teste anti-PGL1 (ML flow) positivo em 2011 e negativo em 2019.

A paciente associa agravamento dos sintomas com stress emocional, exercícios extenuantes, redução da dose da talidomida e durante quadros infecciosos de vias aéreas superiores.

### DISCUSSÃO

O caso apresentado ilustra o desafio diagnóstico na hanseníase com manifestação de resposta inflamatória sistêmica mais expressiva que o quadro dermato – neurológico.<sup>10,11</sup> Na ausência de características clínicas clássicas, a histopatologia, a baciloscopia e o teste sorológico rápido podem servir de apoio na condução diagnóstica de hanseníase multibacilar.<sup>10,12</sup> A paciente apresentou quadro clínico atípico no início, no qual predominavam as adenomegalias, com ausência de lesões cutâneas e neurológicas. A linfadenopatia, no entanto, pode aparecer tanto na hanseníase virchowiana, como na reação tipo 2, e o erro diagnóstico inicial foi iniciar o tratamento para tuberculose mesmo sem cultura.<sup>13</sup> A hipótese de hanseníase teve como apoio a biópsia de uma lesão cutânea inespecífica, além da baciloscopia

e do teste sorológico (PGL-1) positivo, mesmo com resposta inexplicavelmente fraca. Este resultado pode ter sido devido ao tratamento prévio com rifampicina, para tuberculose ganglionar, e/ou reação hansênica tipo 2 que, por si só, parece reduzir níveis de PGL-1.<sup>5</sup>

O quadro sindrômico do ENH inclui nódulos subcutâneos, placas ou pápulas confluentes, eritematosas, dolorosas, predominando na superfície extensora dos membros superiores e inferiores.<sup>2-7,11,14</sup> Esses podem coalescer e formar placas, acompanhados de mal-estar, prostração, leucocitose, febre, calafrios, astenia, cefaleia, mialgia, artralgiás, adenopatias e perda de peso. Pode atingir nervos, pele, rins, olhos e testículos.<sup>2-7,9,14</sup> As reações geralmente duram de 15 a 20 dias e podem tornar-se recorrentes.<sup>2,3,6,7</sup> No caso relatado, a hipodermite - formando placas - e a recorrência clínica, com períodos de exacerbação da dor e do edema, mantém-se 8 anos após a conclusão da terapêutica medicamentosa, independente do tratamento específico para hanseníase e além do uso diário de tuberculostáticos eficazes para *Mycobacterium leprae* anteriormente. O dano neural, tão frequente nas formas multibacilares, não se registrou neste caso.

A ocorrência, intensidade e número de reações parecem relacionar-se com diagnóstico tardio.<sup>3</sup> Há discordância na literatura sobre a relação dos episódios com a terapêutica proposta e o tempo de tratamento.<sup>2,5</sup> Alguns fatores de risco para o ENH são discutidos: IB  $\geq 4+$  no início do tratamento – correlação positiva entre o IB no diagnóstico e o número de episódios durante o tratamento e após a conclusão da terapêutica.<sup>2,5</sup> Ocorrência mais em homens entre 20-40 anos, porém, quando em mulheres, gestação, lactação e alterações hormonais - menopausa e puberdade - são fatores desencadeantes para o quadro recorrente e grave.<sup>2,3,5,7</sup> Achados adicionais sugerem que intercorrências - infecções, vacinação e estresse psicológico - estão implicados no ENH, porém apoiando-se apenas em evidências empíricas.<sup>2,3,8</sup> Na paciente descrita, acredita-se que as infecções, o estresse emocional e o IB de 4 no diagnóstico podem ser fatores implicados para a recorrência da reação. Durante todo o período do uso da talidomida, foi aplicado anticoncepcional injetável, o que poderia ser outro possível fator de risco.<sup>2,3,8</sup> Ressalta-se também a positividade da PCR, que pode ser cicatriz sorológica ou estar relacionada à persistência bacilar, fenômeno conhecido do parasitismo intracelular.<sup>15</sup>

A etiologia e a patogênese do ENH estão incompletamente determinadas.<sup>3</sup> Sabe tratar-se de uma resposta inflamatória sistêmica caracterizada pela infiltração de neutrófilos, ativação de complemento, formação de imunocomplexos com infiltração de células Th2 nos tecidos lesados e na circulação.<sup>7,14</sup> Sabe-se também que o tratamento específico para hanseníase leva à morte bacilar e liberação maciça de antígenos micobacterianos e, conseqüentemente, formação dos imunocomplexos envolvidos na sua fisiopatologia.<sup>5</sup> Tal fato poderia explicar sua maior prevalência durante o tratamento da doença.<sup>5</sup> Os antígenos micobacterianos podem permanecer na parede muscular dos vasos dérmicos, mesmo após sua eliminação em outras áreas

cutâneas, e eventualmente, poderia haver um fator que facilitasse a exposição desses antígenos, estimulando a formação de imunocomplexos e reação inflamatória aguda, mesmo anos após.<sup>6</sup> A gravidade do ENH tem sido cada vez mais associada ao aumento da produção e liberação de citocinas relacionadas aos linfócitos Th1, (TNF- $\alpha$ , IL-10, INF- $\gamma$ , citocinas anti-inflamatórias, fatores de crescimento, etc), demonstrando que também há uma relação do ENH com a imunidade celular.<sup>3,7</sup> A busca por marcadores inflamatórios pode contribuir para o diagnóstico clínico da reação, para monitorar a resolução após tratamento e para fornecer novas pistas para a sua patogênese.<sup>7,16,17</sup>

O quadro histopatológico do ENH é, em geral, caracterizado por infiltrado de neutrófilos entre os histiócitos espumosos repletos de bacilos na derme profunda, podendo envolver tecido celular subcutâneo. Entretanto, em estádios mais tardios, pode predominar infiltrado linfocítico e fibrose.<sup>5,9,14</sup> Vasculite de pequenos vasos e agressão neural podem ser observadas.<sup>5</sup> A quantidade de bacilos granulados é variada ou podem mesmo estar ausentes, sobretudo se há predomínio de linfócitos.<sup>6</sup> A paniculite do eritema nodoso hansênico não tem o acometimento septal clássico do eritema nodoso.<sup>14</sup> Marcos *et al* chegaram a sugerir uma nova nomenclatura para o quadro como paniculite nodosa lepromatosa ou hipodermite nodular lepromatosa recidivante.<sup>14</sup> O quadro histopatológico após os 12 meses de tratamento foi considerado bastante característico de ENH, ainda que não tenham sido observados bacilos: infiltrado predominantemente constituído por macrófagos (alguns com citoplasma claro, outros epitelióides), com neutrófilos e poucos linfócitos, ocupando amplamente o tecido dérmico, em padrão perivasculare e perianaxial, estendendo-se para lóbulos da hipoderme (Fig.s 2a e 2b). Por outro lado, na amostra de 2018, células inflamatórias basicamente estavam ausentes ao redor dos anexos na derme e, na hipoderme, havia nítida fibrose com discretos agregados de células inflamatórias (as mesmas anteriormente descritas, porém com maior participação de linfócitos). As células epitelióides, numerosas no exame de 2011 (Fig. 2a) e em menor quantidade em 2018 (Fig. 2c), podem ser relacionadas à presença da imunidade celular exacerbada, a qual poderia ser considerada eficiente. Ainda que o quadro clínico não se tenha modificado, as diferenças nos dois exames anatomopatológicos traduzem alterações evolutivas que podem denotar melhoria apesar da positividade da PCR.

O tratamento oportuno dos episódios reacionais é importante para prevenir incapacidades físicas.<sup>5</sup> No Brasil, a talidomida é dispensada para mulheres em idade fértil em casos excepcionais, desde que se exclua uma possível gravidez e se garanta o uso de métodos anticoncepcionais adequados antes e durante o uso da medicação, como foi feito com a paciente que se manteve em uso de anticoncepcional injetável ou DIU ao longo do uso da droga.<sup>1</sup> Talidomida 100 a 400 mg/dia é o tratamento de escolha para ENH.<sup>1</sup> Edema de membros, apresentado episodicamente pela paciente, é um de seus efeitos colaterais.<sup>3,5</sup> Os corticosteróides são adicionados ao tratamento em caso de dano neural e outras

complicações sistêmicas, além de contraindicação para uso da talidomida.<sup>3,5</sup> Quadro leve pode ser tratado com anti-inflamatórios não-esteroidais.<sup>3,5</sup> No quadro clínico da paciente, observa-se uso crônico de talidomida por 8 anos e recidiva clínica com a sua suspensão e até mesmo com a simples redução da sua dose.

As normas nacionais indicam a suspeição de recidiva em casos com atividade reacional após 5 anos da conclusão dos 12 meses de terapêutica antibacilar.<sup>1</sup> A persistência de organismos viáveis e sensíveis ao tratamento tem sido demonstrada após diferentes durações de tratamento, apresentando potencial para causar recaída em formas multibacilares após a PQT.<sup>15</sup> A ausência de bacilos nas lesões cutâneas analisadas coloca em discussão o papel da PCR quantitativa, indicando carga bacilar, o que não confirma recidiva, mas vem gerando controvérsias no meio médico. A PCR tem utilização muito limitada na hanseniase, apesar de recomendações para aplicação extensiva das ferramentas atuais de complementação diagnóstica na rotina, visando complementar a experiência clínica.<sup>18</sup>

O caso apresentado ilustra o desafio de considerar a cura após um ano de tratamento com PQT/MB, como preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), e a possibilidade de manter reação hansênica por mais de 8 anos após conclusão do tratamento. Impõe-se um olhar multidisciplinar (clínico-patológico-biológico molecular e psicológico) para que doença, estado reacional, recidiva e seqüela clínica e histológica sejam globalmente tidos em conta.

Já que a cronicidade da reação perpetua a condição e a experiência do estado de doença, a manutenção de unidades de referência para manejo clínico e exames laboratoriais de casos com evolução atípica é imprescindível nas regiões endêmicas. Recomendam-se pesquisas para aperfeiçoamento de testes de viabilidade do ML, maior conhecimento dos fatores de risco das reações tardias da hanseniase e monitorização após conclusão do esquema de tratamento preconizado pela OMS, apesar da previsão clínica de alta.<sup>8</sup>

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

**Suporte financeiro:** Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

**Confidencialidade dos dados:** Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

**Consentimento:** Consentimento do doente para publicação obtido.

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Financing support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

**Confidentiality of data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

**Patient consent:** Consent for publication was obtained.

## Caso Clínico

**Proveniência e revisão por pares:** Não comissionado; revisão externa por pares

**Provenance and peer review:** Not commissioned; externally peer reviewed

### REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional. Brasília: MS, SVS, DVDT; 2016.
2. Voorend CG, Post EB. A systematic review on the epidemiological data of erythema nodosum leprosum, a type 2 leprosy reaction. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7: e2440. doi: 10.1371/journal.pntd.0002440
3. Putinatti MS, Lastória JC, Padovani CR. Prevention of repeated episodes of type 2 reaction of leprosy with the use of thalidomide 100 mg/day. *An Bras Dermatol.* 2014; 89: 266-72.
4. Gupta P, Saikia UN, Arora S, De D, Radotra BD. Panniculitis: A dermatopathologist's perspective and approach to diagnosis. *Indian J Dermatopathol Diagn Dermatol.* 2016; 3: 29-41.
5. Guerra JG, Penna GO, Castro LC, Martelli CM, Stefani MM, Costa MB. Avaliação de série de casos de eritema nodoso hansênico: perfil clínico, base imunológica e tratamento instituído nos serviços de saúde. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2004; 37: 384-90.
6. Fleury RN, Ura S, Borges MB, Ghidella CC, Opromollas DV. Panarterites cutâneas como manifestações tardias do eritema nodoso hansênico. *Hansen Inr.* 1999; 24121: 103-8.
7. Stefani MM, Guerra JG, Sousa AL, Costa MB, Oliveira ML, Martelli CT, et al. Potential plasma markers of type 1 and type 2 leprosy reactions: a preliminary report. *BMC Infect Dis.* 2009;9:75. doi: 10.1186/1471-2334-9-75.
8. Silva LM, Barsaglini RA. A reação é o mais difícil, é pior que hanseniase: contradições e ambiguidades na experiência de mulheres com reações hansênicas. *Physis.* 2018; 28: 1-19.
9. Pepler WJ, Kooij R, Marshall J. The histopathology of acute panniculitis nodosa leprosa (erythema nodosum leprosum). *Int J Lepr.* 1955;23:53-60.
10. Vieira AP, Trindade MA, Paula FJ, Sakai-Valente NY, Duarte AJ, Lemos FB, et al. Severe type 1 upgrading leprosy reaction in a renal transplant recipient: a paradoxical manifestation associated with deficiency of antigen-specific regulatory T-cells? *BMC Infect Dis.* 2017;17:305. doi: 10.1186/s12879-017-2406-9.
11. Ramos-e-Silva M, Oliveira ML, Munhoz-da-Fontoura GH. Leprosy: uncommon presentations. *Clin Dermatol.* 2005; 23: 509-14.
12. Oliveira ML, Cavalière FA, Maceira JM, Bühner-Sékula S. The use of serology as an additional tool to support diagnosis of difficult multibacillary leprosy cases: lessons from clinical care. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2008; 41: 27-33.
13. Kiran KU, Krishna KV, Meher V, Rao PN. Relapse of leprosy presenting as nodular lymph node swelling. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75:177-9.
14. Marcos GC, Costa AL, Pinto YP, Pompeu VM, Moura RD, Braga AR, et al. Panniculitis by leprosy: Case report of a diagnostic challenge. *Asian Pac J Trop Dis.* 2017; 7: 625-7.
15. Gupta UD, Katoch K, Singh HB, Natrajan M, Katoch VM. Persister studies in leprosy patients after multi-drug treatment. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2005;73:100-4.
16. Moura DF, de Mattos KA, Amadeu TP, Andrade PR, Sales JS, Schmitz V, et al. CD163 favors Mycobacterium leprae survival and persistence by promoting anti-inflammatory pathways in lepromatous macrophages. *Eur J Immunol.* 2012;42:2925-36. doi: 10.1002/eji.201142198.
17. Negera E, Walker SL, Bobosha K, Bekele Y, Endale B, Tarekegn A, et al. The effects of prednisolone treatment on cytokine expression in patients with erythema nodosum leprosum reactions. *Front Immunol.* 2018;9:189. doi: 10.3389/fimmu.2018.00189.
18. Goulart IMB, Goulart LR. Leprosy: diagnostic and control challenges for a worldwide disease. *Arch Dermatol Res.* 2008;300:269-90. doi: 10.1007/s00403-008-0857-y.