

# PATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES VISCERAIS

José Antonio Garbino

## I - Manifestações dermatoneurológicas

A hanseníase é uma doença complexa com manifestações polimorfas que necessitam ser diagnosticadas e interpretadas corretamente para fins de conduta terapêutica. Esta, visa a eliminação do bacilo do organismo e a prevenção de danos irreversíveis que a reação inflamatória pode provocar no sistema nervoso periférico. O diagnóstico e a interpretação correta das várias manifestações da hanseníase dependem do conhecimento da patogênese e em especial da imunopatologia dessa micobacteriose.

O *Mycobacterium leprae* é uma bactéria metabolicamente muito pobre, de reprodução muito lenta, pouco antigênica e praticamente atóxica. A mais provável via de eliminação e talvez uma das portas de entrada do *M. leprae* é a mucosa das vias respiratórias altas. A pobreza metabólica e a reprodução lenta são *handicaps* negativos do bacilo no sentido de ultrapassar as defesas naturais do organismo como a integridade dos tegumentos, secreções, IgA de superfície, sistema mononuclear-fagocítico, etc. Entende-se pois, que só a exposição prolongada e constante a cargas bacilares elevadas ou deficiências significativas das defesas naturais permitem que o *M. leprae* atinja o seu local de preferência que é o sistema nervoso periférico, ou seja, os ramos sensitivos cutâneos e segmentos superficiais dos troncos nervosos periféricos.

Há fortes evidências de que, no sistema nervoso periférico, o *M. leprae* se instale no interior das células de Schwann que representariam um local onde poderia sobreviver e proliferar livre das defesas imunes do organismo. Quando a proliferação bacilar é suficiente para romper estas células hospedeiras, os bacilos podem chegar ao interstício enfiando ou extraneural em quantidades suficientes para estimularem o início das reações de imunidade mediada por células, visto que o bacilo é um parasita estritamente intracelular.

Esta situação protegida do *M. leprae* nas células de Schwann é importante não só para o entendimento do período de incubação prolongado, mas também porque o sistema nervoso periférico vai representar, durante o desenvolvimento da doença, fonte de oferta de bacilos. Em condições adversas, uma porcentagem de bacilos pode deixar de proliferar, permanecendo quiescentes (bacilos persistentes), evitando o confronto com a reação imunocelular eficiente ou com os medicamentos. É também possível que, ao voltarem a proliferar, estes bacilos desencadeiem reativações da doença. Outros locais onde os bacilos poderiam se manter protegidos da reatividade imune seriam os músculos eretores dos folículos pilosos e a parede muscular dos vasos sanguíneos.

A fase do parasitismo, restrito às células de Schwann, é, com raríssimas exceções, muito prolongada, sendo medida em anos, 2,9 a 5,3 anos em média para a hanseníase tuberculóide e 9,3 a 11,6 anos para a hanseníase virchoviana

## Hanseníase indeterminada

É possível que a baixa antigenicidade do *M. leprae* contribua para esta demora de reconhecimento antigênico pelo sistema imune do hospedeiro. Assim, em uma primeira fase da doença, enquanto a quantidade de antígenos bacilares no interstício não for suficiente para deflagrar a reação imunocelular própria do indivíduo, vamos encontrar, nas áreas cutâneas parasitadas, focos de infiltrado inflamatório não granulomatoso, linfocitário, seletivamente acompanhando e/ou penetrando ramos nervosos (Fig. 19). O diagnóstico de segurança depende da demonstração de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), mas estes, em geral, são raríssimos ou não detectáveis, de modo que, em ordem crescente de valor diagnóstico, a seletividade do infiltrado inflamatório para os ramos nervosos, a delaminação inflamatória do perinervo e a infiltração do endonervo por células inflamatórias permitem o diagnóstico. Estas características histopatológicas têm como reflexo clínico áreas cutâneas com alterações das sensibilidades térmica, dolorosa e tátil, que podem ocorrer sem concomitante lesão dermatológica ou acompanharem máculas hipocrômicas ou eritemato-hipocrômicas.

## Hanseníase tuberculóide

Em uma região endêmica, vamos encontrar, na população, diferentes graus de resistência imune celular aos antígenos do *M. leprae* (reação de Mitsuda). A maioria dos indivíduos é resistente, ou seja, quando expostos à carga antigênica suficiente em seus tecidos, desenvolverão reação imune celular efetiva, capaz de impedir a proliferação e disseminação bacilar, e com o tempo eliminar totalmente o antígeno dos tecidos. Como o *M. leprae* é estritamente intracelular, a resistência depende da imunidade mediada por células, representada pela fagocitose dos bacilos pelos macrófagos, processamento antigênico intracitoplasmático, e apresentação dos determinantes antigênicos aos linfócitos timo dependentes. Estes, devidamente estimulados, vão se diferenciar, proliferar e liberar linfocinas que estimulam o fluxo e fixação de macrófagos nos focos de proliferação bacilar, e principalmente potencializam a ação destrutiva desses macrófagos sobre os bacilos fagocitados. O substrato histopatológico desta reação imune eficiente é o granuloma de células epitelióides bem diferenciadas penetrado e contornado por linfócitos. Nos cortes de pele, esses granulomas se dispõem acompanhando as ramificações dos ramos nervosos cutâneos. Em geral, esses ramos nervosos são penetrados, dissociados ou fragmentados pela reação granulomatosa, e por vezes totalmente destruídos, quando não mais é possível identificá-los nos cortes histológicos (Fig. 20). Os granulomas, freqüentemente, agredem a epiderme, e podem conter gigantócitos de tipo Langhans ou de tipo corpo estranho. O diagnóstico diferencial com outras granulomatoses cutâneas, principalmente com a paracoccidiodomicose, sífilis secundária tardia e sarcoidose se faz pela detecção de BAAR em segmentos de ramos nervosos (apenas em 35 a 40% dos casos), pela identificação de reação granulomatosa endoneural ou de fragmentos de ramos nervosos no interior de granulomas (nesta identificação é de grande auxílio a imunohistoquímica com a utilização da antiproteína S 100). A resistência dos indivíduos que desenvolvem hanseníase tuberculóide faz

com que o número de lesões clínicas se resume a uma ou poucas lesões dermatológicas com limites precisos e a um comprometimento também limitado e assimétrico de troncos nervosos.

### **Hanseníase virchoviana**

Em contraste com a maioria resistente, uma outra parcela da população de uma área endêmica apresenta resistência apenas parcial ou é absolutamente não resistente ao *M. leprae*. Indivíduos, dentro desta última parcela da população, se expostos à proliferação do bacilo nos tecidos, vão apresentar uma reação quase que exclusivamente macrofágica com linfócitos muito escassos. Os macrófagos fagocitam, mas não conseguem processar de maneira eficiente os bacilos e apresentar determinantes antigênicos que possam estimular os linfócitos timo dependentes.

Assim, estabelecem-se granulomas puramente macrofágicos, onde os macrófagos são volumosos, e abarrotados de bacilos. Não há restrição à proliferação e disseminação bacilar e as lesões cutâneas são generalizadas, sob a forma de infiltrações difusas, pápulas ou nódulos. Há comprometimento de mucosas de vias respiratórias altas, linfonodos, baço, fígado, supra-renais, medula óssea, sinovias, epidídimos, testículos e globos oculares.

Nas lesões desse tipo de hanseníase, os granulomas macrofágicos são extensos, constituídos por células volumosas, de citoplasma homogêneo ou levemente vacuolar e núcleos vesiculosos. Os macrófagos são abarrotados de bacilos com grande percentual de bacilos íntegros ou típicos (Figs. 21, 22). Há bacilos em ramos nervosos, endotélio vascular, parede muscular de vasos sanguíneos, músculos eretores do pelo e células epiteliais. A pobreza metabólica do *M. leprae* e a escassez relativa dos nutrientes intracelulares limita a proliferação e a sobrevivência intracelular dos bacilos, que se tornam inviáveis e se fragmentam. Como o *M. leprae* é rico em lipídios, sua destruição vai propiciar o acúmulo de gordura nos fagossomos dos macrófagos, que na sua evolução se degeneram com os núcleos tendendo à picnose e ao desaparecimento, e o citoplasma se tornando multivacuolar (célula de Virchow). Assim, independentemente do tratamento, a maioria dos bacilos já tem morfologia granulosa na ocasião do diagnóstico (Figs. 23, 24). Os ramos nervosos, apesar de penetrados por bacilos e macrófagos, são relativamente bem conservados e facilmente detectáveis. O macrófago ineficiente é mal produtor de enzimas, metabólitos tóxicos do oxigênio, óxido nítrico, proteases, etc., portanto, não tem poder destrutivo sobre os tecidos.

Com o tratamento poliquimioterápico eficiente, a destruição bacilar se acentua e os granulomas macrofágicos se tornam todos constituídos por macrófagos Multivacuolados. É muito importante para fins de avaliação da ação terapêutica a classificação evolutiva da hanseníase virchoviana, que depende da análise morfológica dos bacilos corados pela técnica de Faraco-Fite. Seja qual for o padrão do granuloma macrofágico, a detecção de bacilos íntegros significa atividade da doença. Quando isso ocorre durante o tratamento, pode significar quase sempre, resistência medicamentosa, e, após o tratamento, recidiva. O antígeno bacilar permanece por muitos anos nos

tecidos, o mesmo ocorrendo com os granulomas macrofágicos espumosos. Quando esses granulomas contiverem apenas bacilos granulosos, o diagnóstico será de hanseníase virchoviana em regressão, e na ausência de bacilos, de hanseníase virchoviana residual.

### **Grupo dimorfo**

Entre o polo de máxima resistência, tuberculóide, e o de mínima resistência, virchoviano, temos o grupo dimorfo. Neste grupo, incluem-se indivíduos que apresentam resistência parcial ao *Mycobacterium leprae* e desenvolvem manifestações clínicas e histopatológicas intermediárias entre os dois polos. Há um espectro de manifestações no qual conseguimos definir 3 subgrupos, com características clínicas, histopatológicas e baciloscópicas mais ou menos bem definidas.

Frente à carga bacilar inicial, o sistema imune celular consegue montar uma reação que é característica para a localização do indivíduo no espectro de resistência. Esta resistência parcial, no entanto, permite que sempre uma parcela de bacilos continue a proliferar. A proliferação intracelular progressiva dos bacilos pode acarretar modificações estruturais nos macrófagos e nos granulomas, bem como na Morfologia, número e extensão das lesões cutâneo-neurais, como também pode acarretar modificações na reação imune celular. Assim, a tendência de muitos pacientes é de não se curarem espontaneamente e mudarem suas características histopatológicas, baciloscópicas e clínicas, acabando por tornarem-se muito parecidos aos virchovianos.

Hanseníase Dimorfo-Tuberculóide (DT)-Um indivíduo classificado como DT apresenta uma reação granulomatosa muito semelhante àquela observada na hanseníase tuberculóide, porém os ramos nervosos são mais preservados e o índice baciloscópico é cerca de 2+, demonstrando uma menor capacidade de *clearance* bacilar Hanseníase Dimorfa-Dimorfa (DD)- é caracterizada por granulomas constituídos por células epitelióides com citoplasma claro, por vezes vesiculoso, em arranjo tuberculóide frouxo. Na periferia dos granulomas, há linfócitos e histiócitos não diferenciados também em arranjo frouxo. Os ramos nervosos são bem visíveis e a baciloscopia se situa em tomo de 3 a 4+.

Hanseníase Dimorfa-Virchoviana DV- apresenta lesões cutâneas cuja estrutura histológica é representada por conglomerados de macrófagos transformados, não epitelióides, alternando-se com linfócitos dispostos em pequenos conglomerados ou em faixas extensas sobre os conglomerados macrofágicos. Frequentemente, os ramos nervosos apresentam delaminação concêntrica do perinervo, tendo, no restante, estrutura preservada. A baciloscopia atinge 4 a 5+.

A célula epitelióide bem diferenciada é o resultado do eficiente processamento do antígeno pelo macrófago, de modo que, partindo do polo tuberculóide em direção ao sub-grupo DV, temos uma progressiva indiferenciação desta célula e, como consequência da incapacidade de bloqueio da proliferação e disseminação bacilar, os granulomas são mais frouxos e menos delimitados.

Para fins práticos, conduta terapêutica e prognóstico, o diagnóstico histopatológico preciso tem real importância nas seguintes situações:

1-Hanseníase indeterminada, na qual a terapêutica pode abortar a doença antes do comprometimento dos troncos nervosos.

2-Hanseníase tuberculóide, pois implica em uma conduta terapêutica mais simplificada e menos prolongada (6 meses).

No grupo dimorfo, mais importante do que o diagnóstico preciso do sub-grupo é a avaliação baciloscópica, pois, albergando quase sempre uma considerável quantidade de bacilos, os pacientes desta forma clínica são considerados multibacilares tanto quanto os virchovianos, e o tempo de tratamento será o mesmo, isto é, 24 meses. Por isso, é fundamental dominar a técnica de coloração pelo FaracoFite, e também é muito importante com ela detectar a presença de bacilos íntegros (típicos) pois qualquer que seja o padrão granulomatoso, sua presença significa atividade da doença.

O entendimento da hanseníase se torna complicado quando, em sua evolução, surgem os quadros reacionais tanto de natureza imune celular ( reação tipo 1) como de natureza imune humoral (reação tipo 2).

Na realidade, a maior parte das manifestações da hanseníase têm evolução lenta e progressiva, com escassos sinais inflamatórios nas lesões, o mesmo ocorrendo com o comprometimento dos troncos nervosos que também é lento e progressivo, com os granulomas se instalando progressivamente e permitindo adaptação das estruturas endoneurais, e somente a longo prazo aparecendo alterações funcionais. Este comportamento teria como causa a baixa antigenicidade do *M. leprae* e, por isso, a reação imune celular se desenvolveria sem alterações mais agudas e destrutivas. Manifestações imune celulares mais intensas e agressivas podem ocorrer principalmente na faixa do espectro que inclui o tipo tuberculóide, e os subgrupos dimorfo-tuberculóide e dimorfo-dimorfo, e se desenvolvem basicamente em duas situações :

1-Primariamente, quando *ab-initio* a doença se manifesta por episódios reacionais.

2-Secundariamente, quando essas manifestações ocorrem durante ou após o tratamento.

Os sinais clínicos da reação são tumefação e eritema das lesões pré-existentes e/ou aparecimento de novas lesões com estas características. Manifestações reacionais mais intensas incluem necrose e ulceração das lesões. No exame microscópico, verificamos granulomas mais extensos, confluentes, mal delimitados; há edema intersticial e intracelular e deposição de fibrina. Ao contrário do epitélio não reacional das manifestações tórpidas, podemos ter hiperplasia epitelial. As alterações mais graves são as necroses focais ou confluentes, que levam às ulcerações.

As reações que ocorrem, primariamente, indicariam que o sistema imune celular; com algum grau de resistência, foi exposto a grande quantidade de antígeno micobacteriano. Isto dependeria das condições da resistência inespecífica, que permitiria colonização mais intensa e generalizada do sistema nervoso periférico no período de incubação da doença. Esses episódios reacionais freqüentemente se repetem, com, sem ou apesar do tratamento, e indicam que esta colonização intensa do sistema nervoso periférico, permitiu que um número maior de bacilos permanecesse persistente, e que o retorno à multiplicação, destes bacilos persistentes, seria o estímulo para repetição dos episódios reacionais.

Para explicar a outra modalidade de reação tipo 1, necessitamos lembrar que a tendência do dimorfo é piorar, adquirindo, se não tratado, características semelhantes ao polo virchoviano. Isto explica porque nem sempre é fácil classificar um paciente dentro do grupo dimorfo. Submetidos a tratamento eficiente, a maioria dos pacientes que evoluíram previamente com piora, vai mostrar em pouco tempo fragmentação total dos bacilos, e progressiva, embora lenta, reabsorção dos antígenos e regressão das lesões. Alguns pacientes, no entanto, podem apresentar episódios reacionais com padrão dimorfo, durante ou mesmo após o tratamento. A explicação mais viável que encontramos para estes episódios é que, na vigência do tratamento, muitos bacilos frente a condições adversas, deixam de se multiplicar e permanecem persistentes em locais protegidos. Ao voltarem a proliferar, estimulam o sistema imune celular a responder com seu padrão básico, reproduzindo reação granulomatosa mais agressiva, freqüentemente em um ambiente contendo granulomas regressivos, abarrotados de antígenos. A reação granulomatosa atual romperia os granulomas regressivos expondo mais antígenos e, conseqüentemente, estimulando reação com componente de hipersensibilidade, acentuando fenômenos inflamatórios como edema e eritema das lesões. Nos pacientes basicamente mais resistentes, estas reações podem se intensificar acompanhando-se de deposição de fibrina, necrose, ulceração, hiperplasia epitelial, etc.

Durante ou após o tratamento com a poliquimioterapia, como já foi exposto, podem surgir episódios reacionais desta natureza, que na imensa maioria dos casos regridem sem alterar o curso normal da evolução para a cura. Isto é um acontecimento bem comprovado em trabalhos de seguimento de pacientes em tratamento poliquimioterapia, porém, a causa desta evolução não é bem conhecida. A experiência vem mostrando que não há necessidade de se mudar a conduta terapêutica, e mesmo quando esses episódios reacionais ocorrem após a alta, não se reinicia o tratamento. Quando as lesões dermatológicas são necrotizantes e ulcerativas, ou quando há evidência de neurites, é aconselhável se empregar corticosteróides para diminuir a intensidade da reação inflamatória e evitar ou restringir danos teciduais, principalmente para o lado dos troncos nervosos. As reações são a principal causa de danos neurológicos na hanseníase.

Quando um patologista recebe uma biópsia de um quadro reacional como este, pode realmente ter dificuldades na interpretação dos achados porque:

1-Pode detectar; em um mesmo corte histológico, concomitância de granulomas epitelióides e granulomas macrofágicos multivacuolados. Isto se explica porque seguramente este paciente previamente ao início do tratamento sofreu transformação de sua reação granulomatosa no sentido de uma piora que o assemelha aos virchovianos, e o acúmulo de antígenos micobacterianos nos macrófagos levou a formação de granulomas multivacuolados. Durante o processo reacional, ao lado e sobre os granulomas macrofágicos, desenvolvem-se granulomas epitelióides que reproduzem o padrão granulomatoso do início da doença.

2-Por vezes, o episódio reacional mostra granuloma de padrão dimorfo, mas a baciloscopia é negativa, pois o tratamento prévio já levou ao desaparecimento da expressão visível do antígeno ( bacilos típicos ou granulosos ) e/ou a própria reação de hipersensibilidade acabou por processar de modo eficiente os bacilos remanescentes. Neste caso, sem os dados clínicos, dificilmente conseguimos entender esta discrepância entre padrão granulomatoso e *clearance* bacilar.

### **Fenômeno de Lúcio**

É uma manifestação própria de uma variedade da hanseníase virchoviana conhecida como hanseníase de Lúcio ou hanseníase Virchoviana Difusa.

Nessa variedade reacional, do ponto de vista histológico temos um infarto cutâneo. Há necrose de coagulação que envolve a epiderme, os granulomas virchovianos do derma e do sub-cutâneo, e os anexos. Os granulomas necróticos mostram intensa fragmentação nuclear, a baciloscopia é rica e os pequenos vasos dérmicos estão dilatados e intensamente congestionados ou ocluídos por trombos de fibrina.

Há extravasamento de hemácias, os vasos mais calibrosos arteriais e venosos têm as paredes penetradas por infiltrado histiocitário específico com bacilos, notando-se espessamento e redução de suas luzes. Muitas vezes, detectamos artérias da derme profunda e/ou tecido celular sub-cutâneo, sub-ocluídos ou inteiramente ocluídos por trombos.

Há várias explicações patogênicas para o fenômeno de Lúcio, mas as mais convincentes são aquelas que ligam o infarto hemorrágico cutâneo à obstrução dos vasos cutâneos profundos( artérias ou veias ) pela infiltração histiocitária das paredes vasculares, associadas à trombose. Parece que, na hanseníase de Lúcio, o envolvimento vascular específico seria mais intenso que na hanseníase virchoviana comum. Isto criaria uma dificuldade no retorno venoso que se agravaria pela trombose dos vasos mais profundos. A causa da trombose não é conhecida.

## **II - Manifestações viscerais**

### **Hanseníase visceral. Patogênese**

O acometimento visceral na hanseníase se restringe prati-

camente aos pacientes portadores de hanseníase virchoviana, aos dimorfos virchovianos e aos pacientes dimorfos que sofreram o processo designado como *downgrading*, ou seja, na ausência de tratamento apresentaram piora progressiva de sua condição clínica no sentido do polo virchoviano. Em pacientes dimorfo-tuberculóides e tuberculóides reacionais, o comprometimento visceral se restringe a lesões focais, em linfonodos e mucosas.

O acometimento visceral depende de níveis elevados de baciloscopia em localização cutâneo-neural. Drutz (1970) referiu bacilemia constante nos pacientes virchovianos não tratados, e esta avaliação laboratorial tem expressão morfológica nas lesões cutâneas da hanseníase virchoviana onde os bacilos são vistos em macrófagos, em células endoteliais e nas luzes dos vasos da circulação terminal, bem como no seio marginal dos linfonodos onde aparecem fagocitados por macrófagos, ou livres no interior da luz sinusal. Assim, veiculados os bacilos, podem atingir múltiplas localizações orgânicas, mas realmente proliferam e estimulam reação granulomatosa em número limitado de órgãos, poupando sistema nervoso central, pulmões, coração e grandes vasos, tubo digestivo, pâncreas, sistema urinário, glândulas endócrinas, com exceção das supra-renais, genitais femininos internos. Em ordem crescente de gravidade do comprometimento específico, podemos colocar a seguinte seqüência de localizações orgânicas envolvidas:

1. Órgãos ricos em sistema mononuclear fagocítico: linfonodos, fígado, baço e medula óssea.
2. Membranas sinoviais.
3. Mucosas de vias respiratórias altas: nasal, bucal, faríngea, laringea, (até cordas vocais).

### **Reações tipo 2**

Os indivíduos que *ab-initio* já apresentam padrão clínico, histopatológico e baciloscópico DV (dimorfo virchoviano) ou V (virchoviano) não desenvolvem reações tipo 1, provavelmente porque os níveis de imunidade celular são muito baixos, mas desenvolvem um outro tipo de reação denominada eritema nodoso hanseniano (ENH) ou reação tipo 2. Estas reações podem aparecer no indivíduo não tratado, mas em geral ocorrem após os primeiros 6 meses de tratamento. Podem se repetir durante, ou mesmo após o tratamento poliquimioterápico e inclusive muitos anos após. Clinicamente, caracterizam-se por nódulos ou placas eritematosas sobre lesões específicas em regressão. Estes nódulos ou placas podem sofrer supuração, necrose e ulceração, dependendo da intensidade da reação. O quadro cutâneo do ENH se acompanha de manifestações sistêmicas gerais como febre, mialgias, astenia, inapetência e, muitas vezes, por manifestações inflamatórias em todas as localizações orgânicas contendo antígenos bacilares. Assim, podemos ter neurites, artrites, linfadenomegalias dolorosas, lesões buco-faríngeas, laringites, hepato e esplenomegalia, lesões ósseas, iridociclites, uveites e orquites, e mais raramente glomerulites com proteinúria e hematúria.

Em qualquer destas localizações, a alteração histológica é uma reação inflamatória aguda ou sub aguda, portanto, não

granulomatosa, em focos de granulomas virchovianos regressivos. Em geral, é um exemplo bem definido de reação inflamatória aguda com dilatação vascular, tumefação endotelial, exsudação serofibrinosa e neutrofilica desorganizando os granulomas pré-existentes. As manifestações mais intensas incluem trombos em território veno-capilar, e micro-abscessos. Não se definem vasculites necrotizantes no território veno-capilar. Admite-se que esta reação é basicamente imune humoral, ou seja, grandes quantidades de antígenos micobacterianos, existentes nos tecidos, permeiam o sistema linfático estimulando resposta imune humoral. Como a maior parte dos antígenos é extravascular, a reação antígeno x anticorpo com fixação de complemento se faria no interstício, desencadeando reação inflamatória aguda levando os neutrófilos para o interstício com a função de fagocitose e destruição dos complexos imunes.

Há urna situação paradoxal na hanseníase. A resistência mínima implica na não produção de linfocinas e de radicais intermediários de oxigênio, superóxido, etc., portanto, a agressão tecidual é mínima. Assim, como o bacilo é atóxico, o indivíduo não se sente doente. O sistema nervoso periférico é penetrado por bacilos e granulomas macrofágicos, porém, não existindo agressão enzimática tecidual, estabelece-se adaptação progressiva do tecido peri e endoneural aos granulomas, e, por isso, um indivíduo virchoviano, sem reações, só vai apresentar comprometimento neurológico a longo prazo. Quando este paciente é submetido ao tratamento específico pode apresentar reações tipo 2 com toda a sintomatologia referida e principalmente neurites severas desencadeadas pela reação inflamatória aguda em uma estrutura pouco expansiva como os troncos nervosos periféricos.

4. Testículos e epidídimos.
5. Globo ocular.

A riqueza em macrófagos dos órgãos do sistema fagocítico mononuclear (SRE), hem como direto contato destas células com o sangue e a linfa, justificam sua colonização pelo bacilo e resposta inflamatória. Afora a formação de granulomas virchovianos não se demonstra maior alteração anatômica e funcional nesses órgãos. Podemos sugerir três razões para tal:

- 1.0 bacilo é atóxico.
2. A resposta macrofágica não é agressiva para os tecidos, apenas torna espaço, podendo comprimir algumas estruturas em locais de pouca expansibilidade, e estimular discreta fibrogênese.
3. A temperatura mais elevada de vísceras situadas profundamente é provavelmente inadequada à sobrevivência e proliferação bacilar, de tal modo que, principalmente com o tratamento, as baciloscopias nestas vísceras são bem menores do que em localização cutâneo- neural. Tomemos como exemplo o fígado. A captação dos bacilos nos sinusóides e em espaços porta estimula a constituição de granulomas macrofágicos nestes locais. Os granulomas sinusoidais, em geral, desaparecem mais rapidamente nos pacientes tratados, enquanto nos espaços porta se observa estímulo à fibrogênese por vezes com extensão de faixas irregulares de fibrose em direção intra-lobular. É

possível que esta fibrogênese decorra do colápsio do retículo que constitui o esqueleto dos granulomas macrofágicos. Há, então, aproximação das fibras reticulares e estímulo à formação de fibras colágenas. É possível também que reações imunológicas, de pequena intensidade e sem reflexos gerais, provoquem reações inflamatórias inespecíficas localmente destrutivas estimulando a fibrogênese. De qualquer modo, essa fibrose não é progressiva como nas hepatites crônicas virais e não caminha para cirrose. Não há comprometimento funcional importante do fígado na hanseníase virchoviana não complicada.

Em relação aos linfonodos, houve uma época em que se cogitou que o extenso envolvimento das áreas paracorticais dos linfonodos por granulomas macrofágicos e bacilos fosse causa de depleção de linfócitos T, o que agravaria a deficiência imune-específica e criaria uma deficiência mais generalizada. Contrariam esta hipótese, alguns fatos:

- 1.0 acometimento específico dos linfonodos na hanseníase é restrito aos linfonodos que drenam localizações orgânicas já acometidas, ou seja, linfonodos inguinais, cervicais, e axilares, do hilo hepático, etc., não sendo acometidos os linfonodos mediastinais, mesentéricos, e grande parte dos para aórticos.
2. A deficiência imune específica permanece mesmo após a regressão dos granulomas e repopulação (sempre parcial) das áreas paracorticais dos linfonodos com o tratamento.
3. Não há deficiência imune generalizada em qualquer fase da evolução da hanseníase virchoviana.

A gravidade do envolvimento específico é maior em outras localizações principalmente em relação à mucosa nasal, laringe e testículos. A mucosa nasal mantém parasitismo muito alto, bem como, a reação granulomatosa é responsável por sintomas obstrutivos, atrofia da mucosa, perfuração septal, desabamento da pirâmide nasal e reabsorção da espinha nasal anterior com queda dos incisivos centrais. É fonte de eliminação de grande quantidade de bacilos. As secreções nasais de um virchoviano não tratado contém tanto bacilos como as secreções provenientes de uma caverna tuberculosa aberta.

No laringe, o parasitismo e a reação granulomatosa também são intensos. Isto acarreta transtornos anatômicos e funcionais. Na era pré-sulfônica, era comum encontrar-se pacientes com voz rouca, e mesmo com dificuldade respiratória que poderia se agravar muito durante episódios reacionais. A primeira causa destas alterações é o parasitismo intenso. É possível que isto decorra da temperatura local mantida em níveis favoráveis ao bacilo, pela permanente passagem de ar. A reação granulomatosa macrofágica, embora pouco agressiva, pela extensão e estímulo à fibrogênese poderia ser causa das alterações morfológicas e funcionais do laringe. É comum nas autópsias encontrarmos a epiglote espessada e distorcida com mucosa espessa e leucoplásica. Encontramos também alterações mais intensas como perdas de substância, dobramentos e firmes sinéquias entre faces opostas da epiglote. Nestes casos de alterações mais intensas, acreditamos que reações superimpostas sejam a causa das perdas de tecido e da cicatrização deformante.

Em um trabalho de avaliação da baciloscopia nas vísceras em relação à baciloscopia cutâneo-neural, as baciloscopias viscerais predominantes ocorreram no laringe e testículos e, por vezes, superaram índices baciloscópicos observados na pele, e/ou linfonodos de drenagem da pele.

Em 180 autópsias de pacientes virchovianos, em todos, encontramos os testículos fibrosados e atrofícos. Tardo indica que os testículos em sua situação extra-abdominal, mantendo temperaturas mais baixas e adequadas à espermatogênese, representam um local em que os bacilos se adaptam melhor do que em outras vísceras, e isto nós comprovamos em uma avaliação de 60 necrópsias, nas quais as maiores baciloscopias viscerais ocorreram no laringe e testículos.

A intensidade, porém, da destruição dos túbulos seminíferos e a esclerose generalizada final é contrastante com a boa preservação em outras vísceras, e não deve decorrer apenas da ação dos granulomas macrofágicos. O primeiro achado que chama atenção é que os bacilos rompem a barreira entre túbulos seminíferos, circulação sanguínea, interstício, pois são encontrados fagocitados por células (macrófagos? células de Sertoli?) na parede dos túbulos. Em segundo lugar, a universalidade da fibrose e atrofia testicular mostra que este processo não depende somente de estados reacionais, embora estes sem dúvida devam precipitá-los. Há referências a peri e endoarterites, mas também é possível que a quebra da barreira hemotubular e túbulointersticial, exponha antígenos seqüestrados no interior dos túbulos seminíferos e, assim, some-se, à inflamação específica, mecanismos de agressão auto-ímmunes, que de maneira progressiva destruiriam túbulos e a longo prazo levariam a hialinização generalizada túbulointersticial com hipospermia, azospermia e mesmo alterações dos caracteres sexuais secundários.

Globos oculares: além das lesões secundárias decorrentes do comprometimento específico dos V e VII pares cranianos, o envolvimento específico da porção anterior do olho acarreta sérios problemas funcionais, devido à opacificação das membranas, e alteração das delicadas interrelações das estruturas do segmento anterior dos globos oculares, incluindo sinéquias, destruição de células musculares, reduções de calibre e paralisia da íris. Evidentemente, as reações tipo 2 agravam muito esta situação e, além disso, estas reações estendem-se à câmara posterior com uveítes, iridociclites, etc.

## **Lesões viscerais nos estados reacionais**

### **1. Eritema nodoso hansênico (Reações tipo 2)**

Quando se analisa a discreta capacidade agressiva dos granulomas macrofágicos na hanseníase virchoviana, imagina-se que o comprometimento específico na hanseníase se acompanhe de reações inflamatórias não específicas, decorrentes de reações imunológicas em nível sub-clínico, que poderiam justificar a fibrogênese portal e as alterações cicatriciais laríngeas e testiculares.

Quando a reação de tipo Eritema Nodoso se manifesta cli-

nicamente, pode vir acompanhada de sintomas e sinais, bem como, alterações laboratoriais indicativas de comprometimento visceral. Este comprometimento pode ter intensidade variada e, muitas vezes, limitar-se a uma ou poucas localizações, e mesmo aparecer isoladamente sem manifestações cutâneas acompanhantes, da mesma forma que as neurites, como única manifestação reacional. Qualquer que seja a causa desencadeante da reação tipo 2, o seu substrato histopatológico é uma inflamação aguda assestada em localizações contendo antígenos bacilares e macrófagos. Esta reação pode ser fugaz e rapidamente dar lugar a um infiltrado inflamatório banal, não específico. Pode, no entanto, ser mais intensa com alterações inflamatórias agudas, dilatação vascular, intensa tumefação endotelial, exsudação com edema, deposição de fibrina e saída de neutrófilos. Estes, com seu alto poder enzimático, têm ação destrutiva sobre os tecidos diferentemente do granuloma macrofágico. Nas reações mais intensas, há necroses teciduais, abscessos, trombozes dos pequenos vasos e vasculites agudas ou sub-agudas em pequenas artérias e veias. Disto decorre que o ENH pode ser grave em qualquer das localizações orgânicas previamente afetadas pela hanseníase, e também inclui dentre suas manifestações glomerulites focais, mais raramente difusas, onde se detectam elementos do complexo imune o que é uma evidência importante da participação da imunidade humoral nesta reação.

Uma análise, do ponto de vista clínico e laboratorial de 34 doentes que faleceram na vigência de reação tipo 2, concluiu por correlação significativa entre a gravidade do comprometimento cutâneo com o visceral. A gravidade do ENH decorre da intensidade das lesões inflamatórias e/ou necrotizantes generalizadas, criando alterações metabólicas graves; da infecção secundária de lesões cutâneas e *sepsis*; da intensidade do comprometimento em algumas localizações (por exemplo o quadro obstrutivo respiratório por inflamação laríngea) e perturbações da coagulação sanguínea. A este propósito, em um trabalho sobre o perfil hematológico dos pacientes com ENH, observou-se aumento consistente e constante do tempo de lise da euglobulina em casos de ENH com intensidade moderada à grave. Este achado laboratorial reflete uma diminuição na fibrinólise, talvez ligada ao aumento dos níveis do fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina - 1 nestas reações. Associada à fibrinólise deficiente temos, nos casos mais intensos de ENH, reação inflamatória aguda generalizada com lesões generalizadas nos vasos da circulação terminal. Estas lesões podem ativar a coagulação pelas vias intrínsecas e extrínsecas, ou seja, exposição do colágeno sub-endotelial como fator de contacto e secreção da tromboplastina a partir dos tecidos danificados pela reação inflamatória

### **2. Fenômeno de Lúcio**

Lúcio e Alvarado, em 1852, quando realizaram a magistral e quase completa descrição da hanseníase difusa e do eritema necrosante (Fenômeno de Lúcio), referiam evoluções graves com febre, prostração, insônia, calafrios e transtornos gastrointestinais com diarreias, precedendo a morte. Isto sugeria comprometimento sistêmico nesta variedade de apresentação da hanseníase. Em 4 casos de eritema necrosante que faleceram em nosso Hospital e foram submetidos à autópsia, encontramos como *causa mortis*

intercorrências como, por exemplo, infarto do miocárdio, alterações da coagulação sanguínea e infecções por fungos oportunistas (monilíase cutânea, monilíase de amígdalas, faringe, laringe e esôfago, e criptococose generalizada). Não encontramos nenhuma alteração visceral lembrando o eritema necrosante da pele. Um paciente faleceu com coagulação intravascular disseminada e, outro, com trombozes venosas generalizadas e tromboembolias pulmonares. Nas lesões do eritema necrosante, há extensa agressão do território vascular terminal e necroses teciduais, e da mesma maneira e, talvez com maior intensidade, do que ocorre com o ENH, criam-se condições para severas alterações da coagulação sanguínea.

As descrições de Lúcio e Alvarado, bem como nossos achados necroscópicos, sugerem queda severa na resistência dos indivíduos sujeitos ao fenômeno de Lúcio. Não sabemos se isto é uma característica própria da hanseníase difusa ou secundária à intensidade do comprometimento no eritema necrosante.

### 3. Reações tipo 1

As reações tipo 1 podem se manifestar sob a forma de lesões cutâneas agudas generalizadas e comprometimento neurológico. Não há relatos, na literatura, sobre reação tipo 1 e manifestações viscerais. Em 6 pacientes de nossa casuística, submetidos à necropsia, a reação tipo 1 se acompanhou de lesões viscerais granulomatosas tuberculóides. Todos os pacientes se enquadravam no subgrupo virchoviano sub-polar, ou seja, apresentavam granulomas macrofágicos virchovianos em localização cutânea, neural e visceral e, mesmo estigmas virchovianos, como desabamento da pirâmide nasal, espessamento da epiglote, fibrose e atrofia testicular, e mostraram, na autópsia, associação de quadro inflamatório crônico granulomatoso tuberculóide relacionado ao *Mycobacterium leprae*.

Não encontramos nenhuma uniformidade na apresentação destes casos. Assim, em um dos casos, havia associação de eritema nodoso e reação tipo 1; em outro, um paciente idoso desenvolveu tuberculose ganglionar, que se acompanhou de episódio de reação granulomatosa tuberculóide generalizada com proeminência de vasculites granulomatosas específicas em pele e gangrena de extremidades; em um terceiro paciente, o episódio de reação granulomatosa tuberculóide generalizada acompanhou o quadro característico de síndrome da sulfona e observamos também quadros de reação granulomatosa tuberculóide generalizada em nível visceral sem manifestações cutâneas reacionais. De qualquer modo, em todos estes casos a reação granulomatosa tuberculóide era relacionada ao *Mycobacterium leprae* em paciente previamente considerado virchoviano; era generalizada e sobretudo grave, pois em 3 pacientes não encontramos outra doença intercorrente que justificasse a má evolução. Em 2 destes pacientes, observamos uma alteração interessante, ou seja, granulomas tuberculóides englobando bacilos em localizações habitualmente não comprometidas na hanseníase, por exemplo, rins, coração e glândulas salivares.

### 4. Amiloidose secundária

Assim como ocorre em relação ao ENH grave, felizmente também escasseiam em nosso Instituto, os casos de amiloidose secundária generalizada, tão comuns até 10 ou 15 anos atrás. Acreditamos que há uma superposição de perfis entre o hanseniano sujeito a ENH grave e aquele que desenvolve amiloidose secundária. Aceita-se que a amiloidose secundária esteja relacionada com a hanseníase de longa duração e em tratamento irregular. Tenta-se ligar a instalação de degeneração amilóide com epifenômenos como o ENH, úlceras tróficas e osteomielite. Há coerência nesta relação, pois a proteína amilóide encontrada na hanseníase, proteína AA, é quimicamente relacionada com uma proteína reactante de fase aguda presente no sangue e produzida no fígado (proteína SAA). A concentração desta proteína eleva-se durante quadros inflamatórios agudos. No entanto, grupos de pacientes com história de ENH, úlceras tróficas e osteomielite não apresentam maior incidência de amiloidose secundária do que pacientes com hanseníase virchoviana que não desenvolveram estas complicações. Este contraste entre a biologia da proteína precursora da substância amilóide (SAA) e o caráter crônico, tórpido da hanseníase virchoviana não complicada, reforça a idéia que quadros reacionais de caráter sub-clínico acompanhem a evolução da hanseníase multibacilar elevando os níveis séricos da proteína SAA e facilitando a deposição amilóide. Seguramente, há um fator constitucional no desenvolvimento da amiloidose secundária na hanseníase, pois, em mesmas condições, apenas uma fração dos pacientes a apresenta, e em países como a Índia e o México, a amiloidose secundária na hanseníase é uma raridade.

Um fato interessante na amiloidose secundária na hanseníase é que não afeta localizações como sistema nervoso central e periférico, pele, músculos, pulmões, todas localizações em que os capilares sanguíneos apresentam firmes junções entre as células endoteliais e a passagem de nutrientes se faz predominantemente por pinocitose. Isto é muito evidente no SNC e SNP onde há uma barreira hemoneural berra conhecida. Em contrapartida, locais onde predominam capilares fenestrados (rins, intestino, glândulas endócrinas) ou capilares sinusóides (fígado, baço, medula óssea) a deposição amilóide é sempre presente, e muitas vezes maciça. A produção da proteína amiloidogênica SAA se faz a distância dos depósitos amilóides, esta tem peso molecular de 250.000 e circula como parte de um complexo apo-lipoprotéico. Isto sugere relação entre tamanho da molécula protéica e o padrão capilar na distribuição da deposição amilóide na amiloidose sistêmica secundária.

Em termos fisiopatológicos, verifica-se que a deposição amilóide pode ser muito intensa e extensa, sem afetar, de maneira, clinicamente detectável, a função das vísceras comprometidas. O maior problema reside nos rins, onde altera-se o filtro glomerular; levando à proteinúria e o bloqueio glomerular progressivo, acarreta atrofia do nefron e insuficiência renal.

A amiloidose secundária pode regredir? Cremos que sim e há também referências na literatura. Em algumas de nossas autóps-

sias, encontramos graus leves de comprometimento visceral e a evolução clínica sugeria mais quadro regressivo do que deposição incipiente. Temos um caso muito ilustrativo a este respeito em nosso Instituto. Em 1974, a biópsia renal de um paciente mostrou amiloidose renal severa. Na época, o paciente já era branqueado. Doze anos após, uma biópsia de glândula salivar menor não mais mostrava amiloidose e observou-se melhora das funções renais, e o paciente encontrava-se vivo e bem.

## BIBLIOGRAFIA

- ATA, A.G., FLEURY, R.N., MARINGONI, R.L. et al. Renal amyloidosis in leprosy Functional and histopathologic studies. *hit J Leprosy*, v.45, n.2, 1).158-166, 1977.
- BECCX-BLEUMINK, M., BERHE, D. Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy: experience in the leprosy control program of the all Africa leprosy and rehabilitation training center (ALERT) in Ethiopia. *hit. J. Leprosy* , v.60, p.173-184, 1992.
- BODDINGIUS, J. Mechanisms of peripheral nerve damage in leprosy: electron and light microscope studies in patients throughout the spectrum. *Quaderni coop. Sanit. - Health coop. papers*, v.1, p.65-85, 1982.
- BOROS, L.F. *Deteção de depósitos mínimos de substância amilóide em pacientes portadores de hanseníase virchoviana: estudo comparativo de 20 necrópsias*. Bauru, 1986. Tese (Mestre). Universidade de São Paulo. Faculdade de Odontologia de Bauru.
- BOROS, L.F. *Diagnóstico da amiloidose secundária através da biópsia de glândula salivar de mucosa bucal em pacientes com hanseníase virchoviana*. Bauru, 1990. Tese (Doutor). Universidade de São Paulo. Faculdade de Odontologia de Bauru.
- CALUX, M.J.F. *Contribuição ao estudo do cinema necrosante (Fenômeno de Lúcio) na hanseníase*. São Paulo, 1989. Tese (Doutor). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina.
- CAMPOS, N. de S., SOUZA, PR. de. Reactional states in leprosy. *Int. j Leprosy*, v.22, p.259-173, 1954
- CONVIT, J., PINARD, M.E., ARIAS ROJAS, F Some considerations regarding the immunology of leprosy. *Int J. Leprosy*, v.39, n.2, p556-564, 1971.
- DESIKAN, K.V. Relapse, reactivation or reinfection? *Indian Leprosy*, v67, p.3-11, 1995. [Symposium paper].
- DESIKAN, K.V., JOB, C.K. A review of post-mortem findings in 37 cases of leprosy. *Int. J. Leprosy*, v.36, 11.1, 1).32-44, 1968.
- DRUTZ, D. J. et al. The continuous bacilemia of lepromatous leprosy. *New Engl. J. Med* , v.278, p.159-164, 1972.
- FLEURY, R.N., BASTAZINI, I. TONELLO, C.S. Embolia pulmonar no decurso de reação hansênica. *Hansen. Int.*, v.2, n.2, p.178-183, 1977.
- FLEURY, R.N. Manifestações sistêmicas. In: TALHARI, S., NEVES, R.G. *Hanseníase*. 2.ed. Manuas: ESEA, 1989. p.73-77
- FLEURY, R.N., OPROMOLLA, D.V.A. Septicemia com múltiplas lesões ósseas supurativas como complicação do eritema nodoso hansênico. *Hansen. MI.*, v.15, n.1-2, p.76-86, jun-dez., 1990.
- FLEURY, R.N., URA, S., OPROMOLLA, D.V.A. Fenômeno de Lúcio (Eritema necrosante). *Hansen. hit.*, v.20, 1i.2, p.60-65, 1995.
- FREITAS, IC. de, FLEURY, R.N. Hematologic profile of leprosy patients in reactional episode of erythema nodosum leprosum. *Hansen. Int.*, v.21, 11.1, p.58-66, jan-jun, 1996.
- GARCIA, R.B. *Avaliação do comprometimento específico das principais cadeias de linfonodos na hanseníase (Estudo de 30 necrópsias)*. Bauru, 1991. Tese (Doutor). Universidade de São Paulo. Faculdade de Odontologia de Bauru.
- HARBOE, M. Overview of host-parasite relations. In: HASTINGS, R.C. *Leprosy*. 2.ed. New York: Churchill Livingstone, 1993. p.87-111.
- HARTER, P., TRINH-THI-KIM-MONG-DON, M. Formes éscarrotiques d'erythema nodosum leprosum et leurs relations avec le phénomène de Lucio. *Bull. Soc. Pathol. Evot.*, v.55, n.5, p.993- 1025, Septembre-Octobre, 1962.
- JOPLING, W.H. Leprosy reactions (reactional states). In: *Handbook of leprosy*. 2.ed. London: William Heinemann Medical Books, 1978. 66-74.
- KHANOLKAR, V.R. Pathology of leprosy: general pathology. In: COCHRANE, R.G., DAVEY, T.F *Leprosy in theory and practice*. 2.ed. London: John Wright & Sons, 1964. p.125-151.
- LATAPÍ, F , CHÉVEZ-ZAMORA, A. La lepra "manchada"de Lucio. *Dermatol. rev. mex.*, v.22, 1).102-107, 1978.
- LIMA, L. de S., CAMPOS, N. de S. Leprides tuberculóides reacionais In; \_\_\_\_\_. *Lepra tuberculóide: estudo clínico histopatológico*. São Paulo: Renascença, 1947. p.173-215.
- LUCID, R., ALVRADO, I. Opusculo sobre el Mal de San Lazaro: O elefanciasis de los griegos. *Dermatol. rev. mex.*, v.22, p.93101, 1978.



- MITSUDA, K., OGAWA, M. A study of one hundred and fifty autopsies on cases of leprosy. *Int. J. Leprosy*, v.5, n.1, p.53-60, 1937.
- MOLLER-CHRISTENSEN, V. et al. Changes in the anterior nasal spine and the alveolar process of the maxillary bone in leprosy. *Int. J. Leprosy*, v.20, n.2, p.335-340, 1952.
- NOGUEIRA, M.R.S., FLEURY, R.N., ARRUDA, M.S.P. Eritema nodoso hansênico: análise comparativa ao quadro histopatológico pelas técnicas de rotina e imunofluorescência. *Hansen. Int.*, v.20, n.1, p.11-18, 1995.
- NOORDEEN, S.K. The epidemiology of leprosy. In: HASTINGS, R.C. *Leprosy*. 2.ed. New York: Churcill Livingstone, 1993. p.8711.
- NOORDEEN, S.K. The epidemiology of leprosy. In: HASTINGS, R.C. *Leprosy*. London: Churcill Livingstone, 1985. p.15-30.
- OPROMOLLA, D.V.A. Alguns comentários acerca de um caso relatado por Wade e Rodrigues nos anos 30. *Hansen. Int.*, v.20, n.1, p.38-48, Jan.-Jun., 1995.
- OPROMOLLA, D.V.A.. Recidiva ou reação reversa. *Hansen. Int.*, v.19, n.1, p.10-16, Jul., 1994.
- PFALTZGRAFF, R.E., RAMU, G. Clinical leprosy. In: HASTINGS, R.C. *Leprosy*. 2.ed. London: Churchill, 1994. p.237-287
- POWELL, C.S., SWAN, L.L. Leprosy: pathologic changes observed in fifty consecutive necropsies. *Amer. J. Pathol.*, v.31, p.11-31-1147, 1955.
- RIDLEY, D.S., JOPLING, W.H. A classification of leprosy for research purposes. *Leprosy Rev.*, v.33, p.119-128, 1962.
- RIDLEY, D.S. Reacciones. In: \_\_\_\_\_. *La biopsia de piei en la lepra*. 2.ed. Basilea: Cibo Geigy, 1987. p.53-58.
- RIDLEY, D.S., JOPLING, W.H. Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. *Int. J Leprosy*, v.34, n.3, p.255271, 1966.
- RIDLEY, D.S., RADIA, K.B. The histological course of reactions in borderline leprosy and their outcome. *Int. J. Leprosy*, v.49, 1).383-392, 1981.
- RODRIGUES, O. Lepra de Lucio. *Dermatol. rev. mex.*, v.22, p.117140, 1978.
- SANTOS, E.M.C., FLEURY, R.N. Correlações histopatológicas entre pele e linfonodos nas fases evolutivas da hanseníase virchoviana. *Hansen. Int.*, v.15, n.1-2, p.55-66, 1990.
- TOLENTINO, M.M. *Reação hansênica com especial referência ao comprometimento hepático*. Campinas, 1975. Tese (Doutor). Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
- TRIFÍLIO, M. de O., BELONE, A. de F. F, FLEURY, R.N. Avaliação baciloscópic na hanseníase virchoviana (Estudo de 60 necrópsias). *Hansen. Int.*, v. 22, n.2, p.10-19, jul-dez, 1997.
- TURK, J.L., WATERS, M.FR. Immunological significance of changes in limph nodes across the leprosy spectrum. *Clin. Exp. Immunol.*, v.8, 1).363-376, 1971.
- WADE, H.W. The nature of the erythema nodosum type of reaction lesions in lepromatous leprosy, with special reference to effects of repeated reactions. In: CONGRESO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 6., Madrid, 1953. *Memories. Madrid: Asociacion Internacional de la Lepra*, 1953. p.725-729
- WATERS, M.F.R., RIDLEY, D.S. Necrotising reactions in lepromatous leprosy: a clinical and histologic. *Int. J. Leprosy*, v.31, n.4, 1).418-436,1963.