
Discussão

5. DISCUSSÃO

Naafs e Wheate⁹⁶ referem que a reação tipo 1 espontânea, ou seja, antes do tratamento específico da hanseníase, ocorre em 51% dos indivíduos dimorfos. Lockwood¹¹⁵ também afirma que essas reações podem ser independentes do tratamento, e as considera próprias dos indivíduos dimorfos. Na era pré-sulfônica, antes de existir qualquer tratamento específico, havia indivíduos que desenvolviam episódios reacionais, com lesões de estrutura tuberculóide, as quais podiam evoluir naturalmente para cura, ou então modificavam suas características clínicas e histopatológicas a cada episódio no sentido do pólo virchoviano 99.

Avaliando as características histopatológicas das reações tipo I em 66 indivíduos, Trindade⁹⁰ encontrou nove casos onde as manifestações ocorreram antes do tratamento.

As reações tipo 1 durante o tratamento são referidas desde Lauro de Souza Lima⁹⁹, que as denominava de pseudoexacerbação. Nos trabalhos básicos sobre sua classificação, Ridley & Jopling^{11, 12}, já referem as reações na evolução do grupo dimorfo, definindo "downgrading" e "upgrading". Esta última foi também denominada reação reversa, por significar reversão para um quadro clínico e estrutural mais tuberculóide. Jopling⁹⁸ cunhou o termo reação tipo 1 para diferenciá-la da reação tipo eritema nodoso hansênico (reação tipo 2), que ocorre nos virchovianos e está ligada à imunidade humoral.

Roche *et al*¹¹⁶ descreveram reações tipo I em 42 de 136 indivíduos portadores de hanseníase dimorfa durante o tratamento, as quais foram mais frequentes nos DD (46%) e DV (39%) que nos DT (20%).

Trindade⁹⁰ descreve que, nos indivíduos inicialmente diagnosticados como DT, DT reacional, DD e DD reacional, quase todos os episódios reacionais durante ou após o tratamento mostraram padrão DT. Já naqueles com diagnóstico inicial de DV ou VV subpolar, os episódios reacionais dividiram-se entre estrutura DT ou DD, sendo que um dos indivíduos deste

último grupo apresentou, num novo episódio reacional subsequente, um padrão DT.

Há fortes evidências de que a reação tipo 1 seja uma reação de hipersensibilidade tardia a antígenos bacilares 4, 98, 117. Bjune *et al*¹¹⁸ evidenciaram níveis elevados nos testes de transformação linfocitária (LTT) e nos testes de inibição da migração dos linfócitos (LIMT) durante as reações reversas. Godal *et al*¹¹⁷ avaliaram vários parâmetros imunológicos em indivíduos DT, que através de reações tornaram-se mais tuberculóides, e demonstraram estatisticamente aumentos significativos dos valores de LTT e LIMT, sendo que na maioria a reação de Mitsuda foi positiva e precedida por reação de Fernandes em torno de 3 cruces.

Raciocinando em termos de patologia geral e estabelecendo-se analogia com outras doenças infecciosas granulomatosas, como a tuberculose e paracoccidioidomicose, pode-se sugerir que a hipersensibilidade mediada por células se desenvolve quando um indivíduo com imunidade celular preservada defronta-se com uma carga antigênica elevada. Assim, uma reação tipo 1 que se desenvolve antes do início do tratamento dependeria da exposição de carga bacilar elevada a um sistema imune constitucionalmente resistente. Durante o período de incubação da hanseníase, altos níveis de antígenos bacilares poderiam decorrer da contaminação do indivíduo por doses infectantes elevadas, por um déficit dos mecanismos de defesa natural, ou por deficiência da imunidade inata³⁷.

Ridley sugere que os quadros tuberculóides reacionais, aos quais denomina tuberculóides secundários, desenvolver-se-iam a partir de retardo no reconhecimento antigênico, o que provavelmente implicaria em acúmulo de cargas antigênicas antes do reconhecimento imune⁷.

As reações tipo 1 que aparecem durante o tratamento específico pressupõem prévia degradação ("downgrading"), o que é próprio dos dimorfos não tratados. Esta degradação estaria ligada à capacidade imunecelular parcial do indivíduo constitucionalmente dimorfo, que não conseguiria impedir a proliferação bacilar progressiva. Isto alteraria,

conseqüentemente, as características dos macrófagos e da reação granulomatosa, e as lesões cutâneas se tornariam mais extensas, confluentes e generalizadas. Opromolla ¹¹⁹ sugere que esta evolução se processa sem alterar constitucionalmente a imunidade celular, embora se saiba que cargas antigênicas elevadas de agentes etiológicos atóxicos deprimam a imunidade celular ¹²⁰, no intuito de manter a homeostase.

Por quê o tratamento, em geral num período médio de 6 meses ^{96, 116} pode propiciar à reação reversa? Por quê há indivíduos que se curam sem apresentar reação e outros que só a apresentam após a alta medicamentosa? Opromolla ¹⁰⁶ sugere que toda a reação tipo 1 é desencadeada como resposta a proliferação bacilar, provavelmente de bacilos persistentes. A favor desta hipótese, verifica-se que não há diferenças clínicas ou estruturais entre reação reversa e recidiva, a não ser pela presença de bacilos típicos na última condição ^{90,108}. Descartando-se proliferação bacilar, que mecanismos poderiam ser responsáveis pela ocorrência da reação reversa? Esta questão é de difícil resposta, pois falta um modelo experimental para hanseníase, mas a comparação dos padrões histológicos e de população celular (definida pela imunistoquímica) entre biópsias de indivíduos dimorfos com reação tipo 1 antes do início do tratamento e durante o tratamento constitui uma abordagem interessante para o entendimento das reações tipo 1.

Nos dois primeiros quadros estão explicitadas as características clínicas dos pacientes dimorfos apresentando quadro clínico de reação tipo 1 antes do tratamento, constituindo o grupo DTR, ou com manifestações reacionais compatíveis com reação reversa durante o tratamento com poliquimioterapia (DRR).

No quadro 2, expõe-se o diagnóstico prévio ao tratamento (a maioria com comprovação histopatológica) dos 10 casos dimorfos que apresentaram reação tipo I durante o tratamento e o tempo decorrido entre o início do tratamento e o episódio reacional. Com exceção do indivíduo cuja biópsia foi B01-0580, o qual apresento longa evolução com episódios alternados de

reação reversa, eritema nodoso hansênico e recidiva, os pacientes restantes desenvolveram episódios de reação tipo I entre 4 e 11 meses a partir do início do tratamento, com média de 6,6 meses, correspondendo aos achados encontrados por Naafs e Wheate⁹⁶ e Roche *et al*¹¹⁶.

Analisando-se o quadro 3 (DTR antes do tratamento), observa-se que apenas quatro biópsias mostraram alterações exsudativas e necróticas, referidas nas reações tipo 1 de grande intensidade. A maior parte das biópsias apresentava, como evidências reacionais, maior extensão dos granulomas, edema intracitoplasmático em células epitelióides bem diferenciadas e número variável de células gigantes do tipo corpo estranho. O componente linfocitário nos granulomas mostrou valores moderados na análise semiquantitativa, e houve predomínio da disposição destas células ao longo dos vasos sobre a localização em meio às células epitelióides. Os quadros reacionais resolutivos, com alterações agudas exuberantes, focos de necrose e ulceração, são próprios dos tuberculóides reacionais (ou tuberculóides secundários, segundo Ridley⁷).

Analisando-se os quadros 3 e 4, onde são expostos os dados histopatológicos dos dois grupos, observa-se que não há diferenças consistentes entre eles. Todas as biópsias mostram granulomas com células epitelióides, gigantocitos imaturos do tipo corpo estranho e linfócitos, dando ao conjunto caráter tuberculóide. Os granulomas são, em geral, extensos, mal-delimitados e confluentes, observando-se graus variados de edema intersticial e intracelular, e isto define quadro reacional. O único achado diverso ($p < 0,05$) entre os dois grupos foi a presença de macrófagos multivacuolados em três biópsias (B00-4127, B01-0580 e B01-3223) do grupo dimorfo em reação reversa durante o tratamento, cujos diagnósticos prévios ao tratamento foram VV subpolar, VV subpolar e DV, respectivamente. Este achado histopatológico confirma que estes indivíduos sofreram degradação na sua evolução prévia ao tratamento, assumindo características histopatológicas próprias dos VV ou DV, com formação de células de Virchow. O encontro destas células multivacuoladas dentro dos granulomas de padrão epitelióide permite o diagnóstico de reação reversa

independentemente do conhecimento dos dados clínicos ou das biópsias prévias, embora a não detecção destas células em biópsias de reação reversa não afaste degradação prévia. A propósito, em um dos trabalhos pioneiros sobre reação reversa, Lauro de Souza Lima ⁹⁷, que a designou como pseudoexacerbação, refere que o quadro granulomatoso reacional poderia se instalar sobre lesões previamente existentes ou sobre pele aparentemente normal.

Analisando-se os dados das baciloscopias das biópsias (Tabelas 1 e 2), verifica-se que apenas na biópsia B01-0580, que corresponde a um quadro reacional em paciente com longa evolução e tratamento, a baciloscopia é negativa. Todos os DTR apresentaram baciloscopia positiva, e em dois deles com índice de 5 cruces na escala de Ridley. Isto não afasta o diagnóstico de DTR, pois os dimorfos são instáveis e sujeitos à proliferação bacilar progressiva. Índices baciloscópicos elevados poderiam preceder as modificações morfológicas dos granulomas ("downgrading"). No grupo dimorfo em reação reversa, os maiores índices baciloscópicos (8004127 e B01-3223) correspondiam a indivíduos cujos diagnósticos iniciais foram VV subpolar e DV, respectivamente. Estes casos mostraram evidências de degradação prévia. A manutenção dos altos índices baciloscópicos em 9 das biópsias de dimorfos em reação reversa é compatível com o curto período de tratamento, uma vez que por meio da poliquimioterapia há rápida morte e fragmentação bacilar, mas o "clearance" bacilar é lento. Para os virchovianos, este é da ordem de uma cruz (na escala logarítmica) por ano.

O encontro de bacilos típicos nos granulomas dos pacientes DTR, na presença de células epitelióides e linfócitos, indica que estes pacientes provavelmente estão sofrendo degradação ("downgrading"), o que é próprio de sua condição. Não há, pois, diferenças morfológicas clínicas (características das lesões) ou histopatológicas consistentes nas colorações de rotina (hematoxilina-eosina e Faraco-Fite), afora a maior diferenciação das células epitelióides e a presença de bacilos típicos no grupo DTR, já que todas estas lesões representam quadros reacionais de padrão tuberculóide.

A imunistoquímica anti-BCG e anti-LAM demonstrou positividade constante, com resultados sugerindo forte correspondência com a coloração de Faraco-Fite, não havendo diferenças estatísticas entre os dois grupos. Porém, houve diferenças quanto ao índice morfológico, pois só no grupo não tratado (DTR) foram encontrados bacilos típicos. A este respeito, há um fato interessante de observação clínica e que ficou patente no trabalho de Trindade⁹⁰. Alguns indivíduos com hanseníase indeterminada, apesar do tratamento específico bem orientado, evoluíam para hanseníase tuberculóide. Esta observação levanta a hipótese de que a morte e conseqüente fragmentação bacilar é que estimularia a reatividade imune celular adquirida. Sabe-se que bacilos viáveis produzem e secretam LAM e PGL-1, que inibem a resposta imunecelular, o que pode induzir tolerância imune. Nesse sentido, em pacientes DTR não tratados, embora haja uma fração importante de bacilos mortos (fragmentados), há também bacilos típicos, ou viáveis que, ao proliferarem progressivamente, induziriam mecanismo de imunossupressão, contrapondo-se a reatividade imune celular a antígenos derivados da morte e fragmentação bacilar. Estes antígenos poderiam estimular reações Th1, porém seriam insuficientes para suplantar a imunossupressão gerada pela replicação bacilar, levando a maioria dos indivíduos do grupo DTR com o tempo a tender à piora baciloscópic e estrutural (quadro 2). Uma vez instalado o tratamento, a ação medicamentosa destruiria os bacilos viáveis e metabolicamente ativos, liberando quantidades progressivamente maiores de antígenos, criando condições para reversão da imunossupressão e desencadeamento de reações mais intensas e quadro estrutural mais tuberculóide⁷¹.

Este raciocínio, como já dissemos, tem base em fatos de observação clínica e experimental, e suscita algumas questões, como qual seria o gatilho para o desenvolvimento da reação tipo 1, e por quê alguns dimorfos não apresentam reações. Para tentar contribuir para o esclarecimento destas questões, realizamos também a avaliação da população celular e de

parâmetros representativos da resposta imune celular, como a iNOS, IL-10 e a avaliação de antígenos bacilares, em nosso material.

Belone ¹²¹ estudou comparativamente 40 casos de pacientes na faixa tuberculóide virgens de tratamento (10 TT, 10 DT, 10 DT reacionais antes do tratamento e 10 Tuberculóides reacionais antes do tratamento), e não achou o padrão classicamente descrito por Modlin ⁵⁰ de distribuição linfocitária nos granulomas, ou seja, linfócitos T CD4+ no centro do granuloma e CD8+ na periferia. Em todos os seus casos, linfócitos T CD4+ e CD8+, linfócitos B CD20+ e CD79+, bem como células NK, entremeavam-se tanto nos halos quanto dentro dos granulomas. Também a proporção de linfócitos T CD4/CD8 em seus casos foi menor do que a classicamente descrita por este mesmo autor (2:1), com valores médios entre 1,6:1 nos Tuberculóides reacionais e 1,3:1 nos DT reacionais. Da mesma forma que Atkinson ¹¹², encontrou níveis aumentados tanto de substâncias pró-inflamatórias (iNOS) quanto de citocinas anti-inflamatórias (IL-10), indicando tentativa de manutenção da homeostase após desequilíbrio imunológico. Em nosso material, a disposição dos linfócitos, bem como a proporção de linfócitos T CD4+/CD8+, e a presença de IL-10 nos dois grupos DTR e D-RR, mostraram resultados semelhantes.

Comparando-se os achados imunoistoquímicos entre os dois grupos, observa-se que os valores de IL-10 não mostraram diferenças significativas. Porém, há no primeiro grupo (DTR) maior quantidade de linfócitos T CD8+ ($p < 0,05$), tendência à maior quantidade de células da imunidade adaptativa (linfócitos T CD4+, linfócitos B CD20+ e CD79+), na presença de bacilos viáveis e menor quantidade de células imunomarcadas para iNOS ($p < 0,05$). Isto sugere imunidade adaptativa presente, porém com desvio para perfil Th2. Nesse caso, a função da IL-10 seria de supressão da imunidade celular.

Em relação ao segundo grupo (D-RR), os valores de iNOS em relação aos pacientes DTR, indicam uma hipersensibilidade prévia mais efetiva nesses pacientes tratados, porém a tendência de menor quantidade de células da imunidade adaptativa e tendência de aumento de células NK, bem

como a correlação negativa entre IL-10 a proporção de linfócitos T CD4/CD8 são mais sugestivos de resposta moduladora com desvio para a imunidade não específica.

O maior problema na interpretação dos achados histopatológicos e imunoistoquímicos na hanseníase é que, ao se exteriorizarem as lesões clínicas, a maior parte dos fenômenos imunobiológicos já se desenvolveu. Mesmo assim, as reações tipo 1 permanecem por meses, ou porque sua resolução é demorada, ou porque os estímulos que lhe deram origem ainda permanecem. A necessidade de desarmar estas reações para manter a homeostase explica a coexistência de padrões de resposta Th1 e Th2/Th3 em biópsias de lesões reacionais do tipo 1, como se verificam neste estudo e nos trabalhos de Belone¹²¹ e Atkinson¹¹².