

Ivander Bastazini

CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA REAÇÃO HANSÊNICA

Tese apresentada ao Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu, para obtenção do grau de Doutor em Ciências .

BOTUCATU - SÃO PAULO

1973

A nossos pacientes que, com resignação e sofrimento, esperam de nós melhores dias.

Agradecemos ao Hospital Aimorés de Bauru, da Coordenadoria de Assistência Hospitalar da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, na pessoa de seu Diretor Dr. Oswaldo Cruz, e à Faculdade de Odontologia de Bauru, da Universidade de São Paulo, através seu Diretor, Prof. Dr. Luiz Ferreira Martins, que colocaram a nossa disposição todos os recursos necessários para a realização deste trabalho.

Este trabalho foi orientado
pelo Dr. Diltor Vladimir de
Araújo Opromolla

Í N D I C E

1 - INTRODUÇÃO.....	7
2 - REVISÃO DE LITERATURA	10
Patogenia	10
Histopatologia	14
3 - PROPOSIÇÃO	28
4 - MATERIAL E MÉTODOS	23
Exame clínico-dermatológico	28
Exame baciloscópico	32
Exame histopatológico	33
Exames laboratoriais	34
Documentação fotográfica	35
Análise estatística	36
5 - RESULTADOS	39
6 - DISCUSSÃO	61
7 - CONCLUSÕES	34
8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86

1. - INTRODUÇÃO

1 - Introdução

A assim chamada reação hansênica é uma condição conhecida desde 1848, das descrições de DANIELSSEN e BOECK . Contudo, apesar dos vários estudos clínicos, baciloscópicos, histopatológicos e imunológicos, a sua verdadeira natureza ainda é motivo de conjeturas.

As varias teorias propostas para sua interpretação, baseadas nos achados histopatológicos ou na natureza variada dos seus desencadeantes, não explicam todos os aspectos do processo.

Os estudos realizados carecem de uma metodologia uniforme. Assim, o quadro reacional, que envolve pródromos, período de estado, fases de declínio e término e uma tendência a recidivas, que pode obedecer a uma periodicidade, e avaliado pelos varios autores geralmente no seu conjunto. Os trabalhos versando sobre os aspectos laboratoriais, por exemplo, não referem em sua maior parte, a fase em que o material a ser pesquisado foi colhido.

O aspecto das lesões papulosas ou nodulares, que vinculou este fenômeno ao eritema nodoso ou eritema polimorfo de outras etiologias, também tem sido motivo de controvérsias, assim como a identificação das lesões supuradas com o fenômeno de LÚCIO que ocorre na hanseníase lazarina.

A reação hansênica ocorre mais frequentemente nos pacientes sob tratamento e depois de um certo período deste, parecendo estar ligada a presença de bacilos com morfologia modificada. Os autores, porém, divergem quanto ao seu prognóstico, uns considerando-a uma piora do processo, outros uma melhora da doença e outros ainda uma condição que deteriora o estado geral mas que seria uma expressão de que a moléstia está sendo combatida.

A reação ocorre nos casos virchowianos, segundo a maior parte dos pesquisadores, mas há quem admita a

sua ocorrência nos casos limítrofes, ou mesmo que seja uma forma de "viragem" para esse grupo.

Apesar dos múltiplos trabalhos sobre o tema e de importantes conclusões de simpósios, como o de Tóquio, em 1954, o do Rio de Janeiro, em 1956, tendo sido ainda assunto de "panels" especiais nos congressos de Madrid, em 1953, Tóquio, em 1958, e Rio de Janeiro, em 1963, muitos dos seus aspectos permanecem sem solução. Mesmo o seu tratamento, que até há bem pouco era empírico, e que hoje, com o advento dos corticosteróides e da talidomida, tornou-se mais objetivo, ainda é motivo de discussão. Não se conhece ainda o mecanismo de ação da talidomida, embora ela tenha demonstrado excelente atividade no controle da reação hansênica.

Em vista disso, justificam-se mais estudos sobre o tema, que visem contribuir para o esclarecimento das várias incógnitas que ainda persistem.

A isso nos propomos no presente trabalho, procurando com uma metodologia clinico-laboratorial estabelecer um quadro do eritema nodoso hansênico e correlacioná-la com vários exames de laboratório em pacientes observados em uma determinada fase dessa condição.

2 - REVISÃO DE LITERATURA

2 - Revisão de Literatura

O eritema nodoso hansênico de MURATA⁹⁴(1912), ou "acute lepra reaction" de COCHRANE²⁰(1947), hipodermite nodular lepromatosa recidivante de RAMOS & SILVA¹⁰⁸ (1956), "nodosis acutae leprae" de MIRANDA⁸⁷ (1956), nododerma leprótica de RABELO¹⁰⁷, "sulfone induced reaction" de MUIR⁹³ (196a) "erythema nodosum-like eruption" de SAGHER¹¹⁷, "pseudo exacerbação" de G. RAMU¹⁰⁹, "epileprose" de ALONSO² (1956), "paraleprose" de BJUKING¹⁰ (1963) ou "lepromide" de MAURANO⁷⁸, (1939), com a extensa sinonímia sugere, ainda apresenta muitos aspectos que necessitam ser esclarecidos.

Este fenômeno, já observado na hanseníase por DANIELSSEN & BOECK²⁷ (1848) e HANSEN & LOOFT⁴⁵(1895), foi bastante estudado clinicamente pelos autores de nosso século, como HALLOPEAU & GRANDCHAMP⁴² (1905), MURATA⁹⁴ (1912), SOUZA LI MA & MAURANO¹²⁵(1949), BECHELLI & ROTBERG⁷ (1956) e HARTER⁴⁷ (1965).

Foram descritos os tipos de lesão cutânea, seu número, distribuição, localização nos vários segmentos do corpo, tendência à supuração, à recidiva, periodicidade, comprometimento visceral, além de outros aspectos clínicos. A identificação do eritema nodoso hansênico e o eritema nodoso que ocorre em outras entidades como a tuberculose, febre reumática, etc., ainda tem sido motivo de controvérsia. A recidiva dos surtos na "reação hansênica", a sua tendência à supuração, a maior generalização do fenômeno, a sua freqüente associação a lesões de eritema polimorfo são algumas das diferenças clínicas com o eritema nodoso comum (HARTER⁴⁶)

Patogenia

Os primeiros autores que se preocuparam com o assunto, como DANIELSSEN & BOECK²⁷ e HANSEN & LOOFT⁴⁵, confundiam o eritema nodoso hansênico com sinais de exacerbção

da moléstia. A concepção das reações hansênicas tuberculóides, reações hansênicas virchowianas ou lepromatização aguda, pseudó-exacerbação e aquilo que se convencionou chamar "reação hansênica", que seriam os surtos de eritema nodoso e polimorfo (SOUZA LIMA & MAURANO¹²⁵ 1949) vieram lançar alguma luz sobre o problema. Mesmo assim, muitos autores discutem o verdadeiro significado do eritema nodoso na evolução da moléstia, como REISS & NISI¹¹¹ (1937) e, depois, ORBANEJA & PEREZ⁹⁸ que são de opinião que o eritema nodoso hansênico é resultado de metástase sangüinea de bacilos. Haveria uma reação evolutiva em um determinado ponto, causada por uma multiplicação bacilar, com conseqüente disseminação dos bacilos para outros locais, gerando reação de defesa.

Alguns argumentos falam a favor de que seja um fenômeno alérgico. Assim, a eclosão dos surtos quando começa a haver uma melhora dos pacientes, a atividade discreta mas verdadeira de um anti-histamínico e anti-serotonínico, nos casos descritos por LONDONO⁷¹, a diminuição do título de anticorpos circulantes durante as fases reacionais, observa da por SILVA & ANDRADE¹²² utilizando a técnica da hemaglutinação de MIDDLEBROOK-DUBOS, são argumentos em favor dessa teoria.

Há fatos que sugerem que a reação hansênica seja um fenômeno de coalergia ou paralergia.

A vacinação anti-variólica, citada por DENNEY³³ (1922), por MELAMED e colaboradores⁸³ e LECHAT⁶⁷ como desencadeante de reações, e um fato que apóia a teoria paraalérgica. O desencadeamento de reações por infecções estreptocócicas e outras e a melhora de alguns estados reacionais com o uso de antibióticos também vêm a favor dessa interpretação do fenômeno.

A freqüência das reações em pacientes Mantoux positivos, segundo MELAMED⁸², a freqüência nos pacientes hansenianos suspeitos de tuberculose, segundo WAYSON¹⁴³,

os virchowianos em surto de reação com uma percentagem mais alta de hipersensibilidade tuberculínica, segundo SOUZA CAMPOS¹²⁴ são fatos que caracterizam a coalergia de que primeiro falou WAYSON¹⁴³ (1934).

MELAMED⁸³ (1952) procurou explicar a reação como um fenômeno de "stress". O eritema nodoso entraria no conjunto das manifestações da síndrome geral de adaptação de SELYE . Um equilíbrio crítico mantido pela continuidade das solicitações de origem bacilar seria rompido pelo aparecimento de todo fator suscetível de aumentar consumo de glicocorticóide que provocaria uma reação de defesa. GREPPI⁴⁰ e MUIR⁹² mais tarde apoiariam também essa teoria.

Outras explicações para o fenômeno, como sendo uma reação de Herxheimer (DAVISON & ROOIJ²⁸) ou fenômeno de biotropismo (KITAMURA & PEPLER⁵⁹), também foram aventadas.

Mais recentemente, o desenvolvimento da imunologia veio trazer luz sobre essa reação da hanseníase virchowiana. Segundo JOB⁵⁵, HANKS⁴⁴ e TURK¹³⁶, o eritema nodoso hanseniano estaria vinculado a um fenômeno tipo Arthus. Uma grande quantidade de anticorpos circulantes e a presença de antígenos nos tecidos provocaria uma permeabilização vascular, choque antígeno anticorpo ao nível das paredes dos vasos, com fixação de complemento e estímulo de leucócitos. Estes invadiriam a área para fagocitose do complexo imune e liberariam enzimas que lesariam esses vasos com os conseqüentes fenômenos de supuração e necrose dependendo da sua intensidade. Os complexos imunes circulantes, por sua vez, se localizariam ao nível dos pequenos vasos das articulações e dos rins e seriam responsáveis pelas manifestações de dores nas articulações, hematúria e proteinúria.

SUSMAN¹²⁷ (1958) assinalava que o eritema nodoso apareceria mais freqüentemente nos doentes que possuíam altos índices bacteriológicos iniciais e que necessitavam um tempo mais longo para negativar. DAVISON²⁹ observou que os

pacientes com um índice baixo inicial desenvolviam menos "reação". LEWIS & EDWARD⁶⁸ constataram que nos casos reacionais a percentagem de virchowianos tornados inativos em um tempo dado, era reduzida a 3% em lugar de 8% nos outros casos. RIDLEY¹¹³ (1969) confirmou as observações desses autores e demonstrou uma constante correlação entre o comprometimento dos bacilos e o desencadeamento dos surtos reacionais. Para ele, o eritema nodoso não se desenvolve antes que o índice bacteriano baixe para menos de 50% e, mais freqüentemente, de 80% do valor inicial.

O grupo de trabalho sobre Reação Hansênica, do VIII Congresso Internacional de Leprologia (1963)²³, referiu que na reação hansênica em geral encontram-se poucos bacilos nas áreas de infiltração polimorfa. Nos focos virchowianos circundantes, o número de bacilos é comparável ao da hanseníase virchowiana não reacional. No começo das reações os bacilos já são granulares.

Examinando pacientes com lesões supuradas, WATERS & RIDLEY¹⁴² (1963) citaram que nos seus pacientes as culturas do pús dessas lesões eram estéreis e que um esfregaço corado pelo método de Ziehl-Nelsen mostrou alguns bacilos ácido-resistentes fragmentados.

JOB e colaboradores⁵⁵ (1964) também obtiveram culturas negativas do pús, obtido das lesões de 3 de seus casos, mas este material mostrou grande número de bacilos granulados isolados ou agrupados.

HARTER⁴⁷ (1965) citou que nas lesões bolhosas que se tornam rapidamente lactescentes e impetiginizadas, o seu conteúdo mostra inconstantemente macrófagos mononucleares bacilíferos.

HARTER⁴⁷, referiu que em 39,8% dos seus casos de eritema nodoso o surto sobreveio após negativação dos esfregaços de biópsia cutânea e, entre eles, 14% mostraram

positividade transitória.

Histopatologia

PHILIPPSON¹⁰² (1899), analisando histologicamente 4 casos de hanseníase com pápulas rosadas e depois azuladas, verificou que eram constituídas por uma trombose de veia do plexo intradérmico com degeneração fibrinóide e infiltrados de leucócitos poli-nucleares no seio de um infiltrado de células de Virchow respeitando a artéria correspondente. Este quadro foi também descrito por MURATA⁹⁴ (1912). Em 1913 SUGAI & MONOBE¹²⁶ descreveram o quadro histológico de lesões biopsiadas logo no seu início, onde notaram que o infiltrado era constituído somente por mononucleares e os vasos ainda não estavam comprometidos.

RATH DE SOUZA¹¹⁰ (1956) relatou ter encontrado em cortes histológicos de elementos de reação hansênica, dilatação vascular com *edema* intersticial e exsudação de polimorfonucleares neutrófilos e, às vezes, eosinófilos em numero variável. Segundo o autor, esse exsudato, de acordo com a sua experiência, está sempre em relação com infiltrações virchowianas de maior ou menor grau. às vezes bem pequenos. Quando os infiltrados virchowianos são muito pequenos podem não ser percebidos ao exame dermatológico, tornando-se porém visíveis devido ao surto reacional. Isso poderia causar a impressão de que a reação hansênica pode ocorrer em pele sã. Citou ainda que esses infiltrados virchowianos apresentam aspecto regressivo com as células de Virchow vacuolizadas, com lípidos e núcleos picnóticos. A baciloscopia revela número variável de bacilos desde muito numerosos até raríssimos podendo mesmo ser negativa e estes, quando presentes, exibem uma predominância de formas granulosas. A exsudação leucocitária é muitas vezes rápida e eficaz de modo que esta exsudação pode não mais ser encontrada em lesões biopsiadas, embora possamos encontrar numerosos linfócitos em lugar dela. Quan-

to ao comprometimento vascular, estaria relacionado à presença de endovasculite hansênica. Se não houver processo específico, no vaso, ele permanece íntegro.

KHANOLKAR⁵⁸ (1964), escrevendo sobre eritema nodoso, disse que o assim chamado eritema nodoso apresenta um quadro histológico que exhibe células de Virchow intensamente vacuolizadas com núcleos picnóticos e com lipóides, havendo freqüentemente uma tumefação das fibras colágenas e uma extensão do processo inflamatório para o tecido subcutâneo nos reptos que separam os glóbulos de gordura. Os bacilos nessas regiões são relativamente esparsos.

HARTER⁴⁷ (1965) afirmou que as alterações vasculares são as lesões mais visíveis e mais constantes e de sua sede e de sua importância que depende o aspecto do elemento cutâneo, podendo tratar-se de derma superficial ou de veias do plexo dermo-hipodérmico. No início existe apenas um edema da parede vascular com saliência dos núcleos endoteliais e diminuição do calibre da luz. Esse estado é reversível e acompanhado, segundo RICHTER¹¹², de uma alteração que torna a parede PAS positiva. Precocemente, um infiltrado mono-nuclear envolve a vasculite, que é mais histióide do que linfóide; depois as paredes se tornam mais eosinófilas chegando a uma verdadeira necrose fibrinóide. Neste momento o infiltrado perivascular torna-se mais importante e mais rico em leucócitos polinucleares com mais ou menos hemácias extravazadas. Enfim, sobrevêm freqüentemente uma trombose precedendo de pouco a necrose total do infiltrado. O vaso não é mais reconhecível no micro-abscesso que ele centra, a não ser por um conjunto de hemácias no seio de numerosas células picnóticas.

Quanto a pretendida diferenciação do eritema nodoso hansênico com o de outras etiologias, é importante referir a discussão entre os autores sobre a presença do granuloma radiado de MIESCHER⁸⁴.

MIESCHER⁸⁴(1947) descobriu no eritema nodo - so uma lesão especial que passara despercebida aos que nos 50 anos anteriores se haviam ocupado com o assunto. Em todos os seus casos, tantos nos produzidos pelo Cibazol como nos de origem infecciosa, encontrou formações granulomatosas modulares que se distinguíam singularmente dos fenômenos inflamatórios agudos banais. Os nódulos são constituídos por pequenos histiócitos esguios com núcleos fusiformes agrupa - dos com disposição radiada e convergente para um centro, onde, com freqüência, formam-se lacunas retilíneas ou curvas . Dentro deles podem ser encontrados leucócitos íntegros ou degenerados. Não possuem vasos nem com eles têm relações. Localizam-se nos limites cutis-sub-cutis e nos septos interlobulares. São encontrados desde o 1º ate o 14º dia do aparecimento da lesão.

Este granuloma foi encontrado em casos de eritema nodoso hansênico por ORBANEJA & PEREZ⁹⁸(1951), que clamaram a identidade dos dois fenômenos. PORTUGAL¹⁰⁵(1956) também apresentou resultados positivos em 9 casos. Mas, RATH DE SOUZA¹¹⁰, WADE¹⁴⁰, PEPLER¹⁰¹, RAMOS & SILVA¹⁰⁸ e HARTER⁴⁷, não conseguiram demonstrar o granuloma nos casos de reação hansênica.

Lesões Viscerais - Gânglios Linfáticos

O comprometimento do sistema linfático na hanseníase é um fato que chama a atenção desde as primeiras descrições da moléstia.

A hipertrofia ganglionar visível e palpável e destacada por hansenólogos como HANSEN⁴⁵, VIRCHOW¹³⁹, JEAN SELME⁵² e MARCHOUX⁷³, que fizeram descrições detalhadas macro e microscópicas de lesões específicas do gânglio.

É na forma virchowiana que este comprometimento é mais evidente, ocorrendo em alta freqüência (SCHUJ-

MAN¹⁸ 96%, BASSOMBRIO⁶ 90%, LANGUILLON⁶³ 95%).

LANGUILLON⁶³ referiu que a cadeia mais afetada é a inguinal (90%), vindo a seguir as epitrocleas 29%, cervicais 15% e as axilares 10%.

Este mesmo autor descreveu que nas fases de reação hansênica esses gânglios previamente comprometidos tornam-se com muita frequência doloridos.

BEHELLI e ROTBERG⁷(1956) referiu também a presença de linfangite e, citando ALEIXO¹ (1930), deu uma frequência de 23,2% deste processo nas fases reacionais em 56 casos examinados.

SOUZA CAMPOS¹²⁴(1957), em seu trabalho de revisão sobre estados reacionais na hanseníase, referiu-se à presença de edema intersticial e infiltrado de polimorfos nucleares, bem como dilatação vascular, nas fases de reação hansênica, em locais onde há infiltrado específico prévio e fase regressiva.

Não são freqüentes na literatura estudos programados de patologia ganglionar na reação de eritema nodoso hansênico.

LI - TIEN e colaboradores⁷⁰(1962) apresentaram dois casos de pacientes que faleceram em reação. Descreveram nos gânglios, marcada dilatação vascular, congestão, edema de interstício e infiltrado de polimorfos nucleares, formando focos de purificação.

Fígado:

Já é bem conhecida a predileção da hanseníase por órgãos ricos em sistema retículo endotelial, como fígado, baço, medula óssea e nódulos linfáticos.

As lesões hepáticas na forma virchowiana são bem conhecidas e foram descritas por muitos autores, como: MITSUDA & OGAWA⁸⁸(1937), KEAN & CHILDRESS⁵⁷ (1942), FITE³⁶

(1943), POWELL & SWAN¹⁰⁶(1955), JOB e colaboradores⁵⁶(1965), CHALA¹⁶(1939).

Examinando clinicamente 732 pacientes, BECHELLI⁸ encontrou aumento de fígado em 244 casos (33,3%), sendo que a sintomatologia freqüentemente relatada foi a de sensação de peso epigástrico durante as refeições ou após exercícios físicos. Via de regra, o fígado aumentado não foi doloroso; sua superfície foi em regra, lisa e em alguns casos finamente granulosa. Esse autor notou que o volume hepático pode modificar-se no decurso da moléstia e freqüentemente-durante a reação observou aumento do volume. Destacou também o fato de a despeito da freqüência da hepatomegalia e do comprometimento hepático pelo processo virchowiano, muito raramente a função hepática esteve comprometida.

BECHELLI e ROTBERG⁷(1956), examinando 356 doentes, encontraram 161 com esplenomegalia (45,2%); citaram também modificações no volume do baço durante a reação hansênica. Examinando pacientes, antes e durante o surto reacional, estes autores verificaram que em 74,4% dos casos o baço tornou-se palpável durante a reação.

CHALA¹⁶(1939) assinalou 40% de hepatoesplenomegalia nas fases reacionais. As primeiras punções-biópsias de fígado realizadas no surto de eritema nodoso foram publicadas em 1958 por FUKUSHI³⁸, mostrando infiltrados de neutrófitos polimorfos nucleares no seio de células espumosas do espaço de KIERNAN. Mais recentemente, KRAMARSKY⁶⁰(1968), estudando biópsia de fígado e de pele, descreveu o quadro semelhante ao trabalho anterior do comprometimento hepático na reação hansênica.

Lesões do Testículo e Epidídimo:

As lesões testiculares na hanseníase foram exaustivamente estudadas por KOBAYASHI⁶¹(1924), MITSUDA & OGAWA⁸⁸(1937) e FURNISS³⁹(1956), que referiram alta incidên-

cia de acometimento deste órgão nas formas virchowianas.

Segundo WADE¹⁴⁰(1963), estudos clínicos com correlação anátomo-patológica não são freqüentes, sendo atribuídos à relutância dos pacientes em permitir biópsias.

Neste último trabalho citado é que se constitui em editorial do "International Journal of Leprosy", WADE¹⁴⁰ referiu a necessidade da continuação dos estudos do comprometimento do epidídimo e dos testículos na hanseníase, enfatizando que nos últimos 30 anos que precederam sua publicação a literatura foi pobre e não bem documentada. Neste mesmo editorial são referidas lesões testiculares em casos não virchowianos (primeiramente descritas por JOB e colaboradores⁵⁴, 1963), assim como o acometimento do epidídimo nos estados reacionais.

GRABSTALD & SWAN⁴⁰ examinaram 179 pacientes, encontrando 28% de atrofia. Estudaram 26 casos sob o aspecto anátomo-patológico, encontrando alterações vasculares, intersticiais e obliterativas. Nos casos avançados referiram Uma completa atrofia testicular e a substituição deste órgão por massa fibrosa. Entre seus pacientes existiram alguns com hidrocele.

BECHELLI e ROTBERG⁷ (1956) referiram também uma alta freqüência de "orqui-epididimite". Disseram que via de regra o seu aparecimento é lento e progressivo e em alguns casos podem existir fenômenos agudos, como aumento de volume e dor.

Em seu material, citaram esta "orqui-epididimite aguda" como sendo fenômeno raro e quase sempre acompanhada de um estado febril. Ao exame clínico estes autores verificaram que o comprometimento do testículo é em geral bilateral e eles podem apresentar-se com consistência aumentada e nodular. O seu volume pode ser normal ou atrófico e esclerosado. O epidídimo nestes últimos casos torna-se duro e nodular.

DESIKAM & JOB³⁰(1968) encontraram em 25 virchowianos, 23 com atrofia testicular. Microscopicamente, havia marcada atrofia de tubos seminíferos que estavam hialinizados. Células de Virchow estavam presentes e a baciloscopia era positiva. As células intersticiais estavam substituídas por granulomas hansênicos e tecido fibroso. Encontraram, também, granuloma específico no epidídimo.

TILAK¹³³(1968) estudou quatro casos de "orqui epididimite aguda" relacionada com a reação hansênica; citando RIDLEY¹¹³(1960), referiu que essas reações estão acometendo as zonas onde existem granulomas de células de Virchow. Este autor preferiu o termo "orqui-epididimite" ao usualmente empregado "orquite leprótica", devido à alta freqüência do acometimento do epidídimo.

LANGUILLON & CARAYON⁶³(1969) atribuíram importância ao fato da "orqui-epididimite" ser dolorosa, o que é queixa frequente entre os pacientes em fase de reação hansênica. Referiram que em muitos casos a dor pode aparecer sem outros sintomas e sinais de reação ou preceder o quadro dermatológico.

Alterações Laboratoriais - Eletroforese:

Com métodos de fracionamento salino, diversos autores demonstraram na hanseníase aumento da fração globulina e inversão na relação albumina/globulina, podendo a proteína total apresentar-se normal ou aumentada, principalmente na forma virchowiana.

Em 1943 SEIBERT & NELSON¹²⁰ realizaram a primeira análise eletroforética do soro de três doentes de hanseníase virchowiana, verificando um aumento das alfas e gama globulinas e diminuição da albumina. A partir de então, muitos foram os trabalhos realizados utilizando a eletroforese livre, segundo TISELIUS¹³⁴ ou a eletroforese de zona, empre-

gando os vários suportes: papel, ágar e acetato de celulose.

Os resultados obtidos por diferentes autores têm sido discordantes, possivelmente relacionados com a falta de uniformidade nas amostras.

Na hanseníase virchowiana os autores são concordes em que ocorre um aumento de gamaglobulina, havendo uns poucos que a situam dentro da faixa de normalidade.

O quadro de hipergamaglobulina se acompanha de hiperproteinemia ligeira ou acentuada^{50,32,132,77,128}, de níveis proteicos normais^{66,74}, hipoproteinemia^{129,26} ou ainda de todas essas variações^{129,76}

Para a maioria dos autores, na hanseníase virchowiana a albumina está ligeiramente ou bem diminuída, quer sejam os resultados considerados em porcentagem relativa (o mais freqüente)^{120,9,79,129,11,19,69,119,53}, em gramas por 100 ml.^{76,66}, quer sob ambas as formas simultaneamente. Apenas alguns encontraram seu valor dentro da faixa de normalidade^{86,72,128}.

Com relação as demais frações, o aumento de alfa globulina (alfa.1 + alfa.2) foi mencionado por SEIBERT e NELSON¹²⁰ e BENHAMOU⁹, confirmado por ROSS & GEMAR¹¹⁶ por fracionamento salino. Outros, como CHEKERDEMIAN¹⁹, mencionaram o aumento apenas de alfa.1, ou de alfa.2^{129,121,86,17,12} ¹²⁸, ou ambas⁸⁰. Há ainda autores que encontraram diminuição de alfa (alfa.1 + alfa.2) ⁶⁶ ou de alfa.1¹²⁸, ou de ambas⁵¹.

A beta globulina é a fração que apresenta a menor variação na análise protéica, pela literatura. Há, porém, autores que a consideraram aumentada^{116,129,132}, outros diminuída.

A pré-albumina raramente foi citada com o em prego da eletroforese em papel⁹¹.

O eritema nodoso da hanseníase, apresenta

um modelo soroproteico que se comporta como aquele da forma virchowiana.

A reação hansênica apresenta aumento de gama diminuição de albumina, aumento de proteína total^{50,77}; ou aliando isso,, aumento de alfa.2⁸⁵, ou de beta⁶², ou ainda e-xibe um aumento em todas as globulinas e diminuição da albumina^{19,77}. Na fase de defervescência do fenômeno, os níveis de gama tendem a diminuir e os de albumina a se elevar^{50,62,129}, enquanto os níveis de alfa.2 também diminuem^{76,81}.

Outros exames de laboratório:

ORBANEJA & PEREZ⁹⁹(1953) consideram que algumas reações inespecíficas são de grande utilidade para julgar a atividade da infecção e como controle de tratamento e nesse sentido tem interesse sobretudo a velocidade hemossedimentação. Os maiores aumentos (primeira hora por cima de 80 e não raramente por cima de 100) são encontrados no curso de reações hansênicas, em pacientes com extensas lesões infiltrativas, ulcerosas ou tuberosas sem tratamento e em pacientes com graves lesões viscerais.

BECELLI e ROTBERG⁷(1956) referindo-se à hemossedimentação disseram que a mesma tem apenas um valor relativo e deve ser apreciada com cuidado. Indica a labilidade das proteínas do plasma e está em relação com a maior ou menor gravidade e com o tipo da moléstia (mais alto no virchowiano que nos tuberculóides e "indeterminados"). Está quase sempre elevada (11 a 40 mm) nos casos virchowianos avançados e quase sempre normal (0 - 10 mm) nos casos precoces desse tipo, enquanto os doentes de formas moderadas manifestam elevação do índice em cerca de metade dos casos. A reação hansênica também eleva o índice de sedimentação bruscamente. Chamam a atenção para as modificações fisiológicas da hemossedimentação e a grande variedade de causas patológicas que podem coexistir nos casos de hanseníase e que

podem alterar o índice.

MONTESTRUC e colaboradores⁹⁰(1962) descreveram técnicas biológicas para predizer o aparecimento de condições inflamatórias na hanseníase e que também seriam usadas para seguir o curso da doença. Segundo os autores a mais simples e realizável é uma combinação de hemossedimentação e proteína C reativa.

AZEVEDO e colaboradores⁴(1963) estudaram o sangue de um grupo de 150 pacientes portadores de hanseníase virchowiana e tratados com Ciba 1906. Notaram um aumento significaste das mucoproteínas e alta freqüência de positividade na proteína C reativa.

COCHRANE²¹(1964) refere que no eritema nodoso o índice de sedimentação pode dar uma indicação do início da reação e é sempre alto durante a fase aguda. Segundo o autor o médico não deveria confiar muito no teste mas se ele for empregá-lo deveria correlacioná-lo com a temperatura, condição clínica e estado bacteriológico geral do paciente. Refere o caso de um paciente em que outros sinais indicavam o início iminente da reação com um índice de sedimentação de 8 e após 24 horas apresentou um surto de eritema nodoso tão intenso que todo o corpo estava coberto com muitas lesões. Já nesse estado o índice de sedimentação está muito elevado.

WATERS & RIDLEY¹⁴²(1964) estudando reações necrotizantes na hanseníase virchowiana do ponto de vista clínico e histológico observaram a presença de leucocitose em 3 de seus 6 casos.

A maioria dos autores como COCHRANE²¹, BELLICELLI e ROTBERG⁷, ORBANEJA & PEREZ⁹⁹, SOUZA LIMA & MAURA - NO¹²⁵, que estudaram a reação hansênica não atribuíram valor significativo às modificações do hemograma nos surtos reacionais. Os vários trabalhos referentes ao eritema nodo-

so hansênico quando assinala a presença de leucocitose, o fazem sem assinalar seus valores absolutos, ou a presença de desvio à esquerda ou ainda outras alterações.

PITT e colaboradores¹⁰⁴ referiram que na reação hansênica o hemograma habitualmente mostra anemia hipocrômica, leucocitose e eosinofilia.

Da mesma forma o exame de urina não tem sido com freqüência estudado durante o surto de reação hansênica.

Segundo TERÊNCIO DE LAS AGUAS¹³⁰, na urina, entre os elementos anormais achados figura em primeiro lugar os pigmentos biliares e uma alta percentagem de casos apresentam albuminúria, sugere ainda que os focos de nefrite se riam causados por depósitos da complexos imunes e de substâncias para-protéicas nos glomérulos e túbulos.

Outros autores, como THOMAS e colaboradores¹³¹(1970) e MARQUES⁷⁵(1972) demonstraram a presença de anticorpos anti-rim em soros de pacientes virchowianos, relacionando a lesão renal com os estados reacionais.

3 - PROPOSIÇÃO

3 - Proposição

A consulta dos trabalhos contidos no capítulo anterior justifica o estudo, através de exames clínicos, baciloscópicos, histopatológicos e laboratoriais, do acme do estado reacional de pacientes hansenianos, objetivando:

3.1. caracterizar a reação hansênica;

3.2. estabelecer diferentes graus da reação segundo critérios clínicos;

3.3. correlacionar os diferentes graus da reação com os resultados laboratoriais, baciloscópicos e histopatológicos.

4 - MATERIAL E MÉTODOS

4 - Materiais e Métodos:

Foram examinados, nesta investigação, 27 hansenianos do Hospital Aimorés de Bauru*, virchowianos, do sexo masculino, com lesões em atividade, classificados por elementos do corpo clínico através de exames clínico-dermatológicos, baciloscópicos e histopatológicos, com idade cronológica variando de 18 a 59 anos, sob tratamento específico, cuja duração oscilava de 7 meses a 23 anos. Todos apresentavam reação hansênica e foram estudados no acme do surto.

Para avaliação dos objetivos propostos foram estabelecidos os seguintes exames:

- 4.1. clínico-dermatológico;
- 4.2. baciloscópico;
- 4.3. Histopatológico;
- 4.4. Laboratoriais e
- 4.5. documentação fotográfica.

4.1. Exame Clínico-Dermatológico

Para realização deste exame utilizou-se um prontuário especialmente preparado (Fig. 1), que foi preenchido com dados relativos à identificação do paciente-, história clínica da doença específica, do surto reacional atual e anteriores, exame dermatológico, exame clínico-geral e relação dos exames laboratoriais solicitados.

No item relativo a história do surto reacional atual foram considerados: época de aparecimento, duração, intensidade, prováveis desencadeantes e sintomas gerais. Na quele referente aos surtos anteriores foram considerados: número de surtos, suas intensidades, duração, periodicidade e prováveis desencadeantes.

* Da Secretaria da Saúde do Governo do Estado de São Paulo

FICHA CLÍNICA PARA OBSERVAÇÃO DA PATOLOGIA DO ERITEMA NODOSO

1 - IDENTIFICAÇÃO

Exame dermatológico-
co-pele-anexos.

Nome _____ RG _____ Nº _____
 Idade _____ Sexo _____ Cor _____ Est. Civil _____
 Naturalidade _____ Nacionalidade _____

2 - SITUAÇÃO DERMATOLÓGICA

História da Híase-
níase - duração da
 moléstia- tratamen-
 tos-deformidades -
 úlceras específi-
 cas-mal perfurante
 plantar-comprometi-
 mento neurológico
 e outras intercor-
 rências.

História do surto
atual de reação-
 época do apareci-
 mento - duração-in-
 tensidade - prová-
 veis desencadean-
 tes - sintomas- ge-
 rais.

Surto anteriores-
 número-intensidade
 época - duração-pe-
 riodicidade- prová-
 veis desencadean-
 tes.

Sistema ganglionar

Exame clínico
Geral

3 - SITUACÃO CLÍNICA
Interrogatório com-
plementar
cabeça

Cabeça

cardio respirató-
rio

Pescoço

Tórax

gastro-intestinal

Abdomen

uro-genital

Membros

Antecedentes - pes-
soais - familiares -
hábitos

Achados complemen-
tares

4 - EXAMES SUBSIDIÁRIOS

EXAMES	DATA	OBSERVAÇÕES
Raio X de torax		
Outras radiografias		
Hemograma		
Urina tipo I		
Feses		
Hemossedimentação		
Eletroforese		

Baciloscopia
Biópsia da pele
Biópsia nódulo EN
Biópsia de gânglio
FOTO

No item relativo ao exame dermatológico, foi incluída também a pesquisa sistemática do sistema ganglionar. No exame clínico-geral foram considerados: situação clínica, com um interrogatório sobre os aparelhos, antecedentes pessoais e familiares, o exame clínico geral e o exame clínico especial dos sistemas e aparelhos.

Quanto aos outros exames, foram anotados: data do pedido e resultados do Raios X de tórax, hemograma, Urina Tipo I, fezes, hemossedimentação, eletroforese de proteínas, mucoproteínas, baciloscopia, biópsia de pele, biópsia de nódulo de eritema nodoso hansênico, biópsia de glânglio e fotografia.

4.2. Exame Baciloscópico

A baciloscopia foi realizada na data da observação clínica. Para a realização deste exame foram colhidos materiais dos lóbulos auriculares, cotovelos e joelhos. A colheita do material foi feita pinçando-se e comprimindo-se uma área de pele destas regiões, para evitar o sangramento. Com o estilete (vacinostilo) incisou-se a região até a derma; a seguir, o mesmo estilete era aplicado ao longo dos bordos da ferida incisional para obter-se o material a ser examinado. Com este material foi feito um esfregaço sobre a lamina e devidamente fixado em calor durante 1 minuto e corado pelo método de Ziehl-Nielsen. A leitura era feita ao microscópio óptico da Zeiss com aumento de 1.000 vezes e a interpretação das lamina por profissional treinado do próprio Hospital. Neste material os bacilos foram avaliados quanto ao número e morfologia, através de índices baciloscópicos e

morfológicos.

A quantidade de bacilos de cada coleta de material (cada esfregaço) era expressa em cruces e foi-lhes atribuído um valor numérico; a média destes valores numéricos foi considerada como índice baciloscópico. A expressão da quantidade dos bacilos em cruces obedeceu as normas adotadas no Hospital Aimorés de Bauru, a saber:

+ - 1 bacilo em cada 10 campos
++ - 1 bacilo em cada campo
+++ - 10 bacilos em cada campo
++++ - 100 bacilos em cada campo
+++++ - 1000 bacilos em cada campo.

Para determinar o índice baciloscópico estabeleceu-se o valor numérico 5 para +++++ de bacilos, o valor 4 para +++++, 3 para +++, 2 para ++, 1 para + e o valor 0 para a ausência de bacilos.

Os índices morfológicos expressam a quantidade de bacilos modificados existentes nos esfregaços obtidos para a realização do índice baciloscópico.

Este índice foi estabelecido seguindo a técnica de Ridley¹¹⁴, que atribui valores de 1 a 10 as combinações das diferentes quantidades de bacilos íntegros, segmentados e granulados, existentes no esfregaço.

4.3. Exame Histopatológico

Foram realizadas biópsias de todos os pacientes, de uma lesão específica, lesão reacional aguda, e exere se de um gânglio linfático de cadeia inguinal direita.

Para a retirada dos fragmentos cutâneos fez-se assepsia com Merthiolate em solução alcoólica 1:1000, anestesia local com Xilocaína 2% sem adrenalina e utilizou-se "punch" de 0,5. O material obtido foi imediatamente imerso

em formol a 10%, onde permaneceu por 24 horas. A ferida cirúrgica foi recoberta com curativo compressivo de gaze esteril seca.

Para a retirada de um gânglio fez-se assepsia, também com Merthiolate em solução alcóolica 1e1000 e anestesia local com Xilocaina 2% sem adrenalina. Incisaram-se pele e tecido subcutâneo paralelamente ao ligamento inguinal, sendo dissecado e retirado o gânglio. Suturou-se a fascia de Scarpa com categutite simples 2-0 e a pele com fio de algodão n9 10; o curativo foi comprimido com gaze estéril seca. Os gânglios, imediatamente após a remoção cirúrgica, foram seccionados longitudinalmente e submersos em formol a 10% pelo período de 24 horas. A seguir, foram lavados em água corrente, desidratados em alcóois de concentrações crescentes, diafanizados em Xilol e incluídos em para refina. A microtomia foi realizada em micrótomo Spencer modelo 820, na espessura de 6 u. e os cortes foram corados pelas técnicas de Hematoxilina-eosina (HE) ou de Ziehl-Nielsen.

Para cada uma das alterações histopatológicas encontradas foram dados valores de 1 a 3 e, que indicam a intensidade dos achados; assim, quando discretas receberam o valor 1, se moderadas 2 e se intensas 3.

4.4. Exames Laboratoriais

Para avaliação das alterações laboratoriais no estado reacional foram realizados os seguintes exames: hemograma, hemossedimentação, eletroforese de proteínas, muco proteínas, urina Tipo I, parasitológico de fezes e Rx. do Tórax.

A colheita do material para esses exames foi efetuada na manhã seguinte ao exame clínico do paciente, com exceção do exame de fezes que, nos pacientes obstipados, foi feito mais tardiamente.

O hemograma foi realizado segundo as técnicas de rotina, constando de verificação da hematimetria, dosagem de hemoglobina, hematócrito, leucocitometria total e diferencial.

A hemossedimentação foi realizada pelo método de WESTERGREN,²³ qual dá valores normais para o sexo masculino até 8 mm. na primeira hora.

O soro obtido para eletroforese de proteínas foi analisado segundo a técnica em gel acetato de celulose com corrente contínua de 200 volts. Os valores normais para o método são: albumina 3,42 a 4,90; a.1: 0,11 a 0,32; a.2: 0,39 a 1,09; S : 0,52 a 0,96; d : 0,52 a 1,32.

As mucoproteínas foram dosadas pelo método de WEINER MOSHIM²³, com leitura espectrofotométrica a 650 Ma. e que considera como valores normais de 2,1 a 4,3 mg %

O exame de urina foi realizado segundo a técnica de rotina, tendo sido observado o aspecto, a cor, o volume, o cheiro, o pH, a densidade, a presença de proteínas, de substâncias reductoras, urobilinogénios e o sedimento urinário.

Para o exame parasitológico de fezes foram empregadas as técnicas de sedimentação de FAUST²³, de BAERMANN²³ e WILLIS²³ usadas na rotina do Hospital Aimorés.

As radiografias pósterio-anterior e de perfil do Tórax foram tomadas, utilizando-se um aparelho de Raios X médico SIEMENS, com fatores de exposição que variaram de acordo com a característica física dos pacientes.

Os exames de sangue, urina e fezes foram realizados no laboratório de patologia clínica do Hospital Aimorés e os exames radiológicos no serviço de radiologia do mesmo hospital.

4.5. Documentação Fotográfica

A documentação fotográfica foi obtida com

uma câmera Asahi Pentax 35 mm. com lentes super macro Takumar 1:4/50 mm., com distância variável de 50 cm. a 1 m. do objeto, abertura de 16 a 22 e velocidade 60. Como complemento foram tiradas fotomicrografias em branco e preto dos cortes histológicos corados pelo método de H.E. utilizando-se microscópio ZEISS, com objetiva 16.

Os filmes utilizados para as fotografias de pacientes foram o Kodacolor X; para as fotomicrografias usaram-se filmes panatomic X - Kodak, obtendo-se, após a revelação e ampliação, fotomicrografias com dimensões de 9 x 12 cm. é fotografias de pacientes com dimensões 7 x 9 cm.

4.6. Análise dos Resultados

Os resultados dos exames foram submetidos à análise estatística, segundo propósito do trabalho. Para leva-la a efeito calculou-se, para determinados exames, a média e desvio padrão e foram determinadas correlações entre os diferentes graus de reação hansênica e os resultados laboratoriais, baciloscópicos e histopatológicos, através do coeficiente de correlação não paramétrico de Spearman (para postos) e, verificada a significância dos resultados, através do teste "t" ao nível de 5%.

Para complementar a análise dos resultados , foram estabelecidos graus clínicos para caracterização da reação hansênica, através dos seguintes critérios:

- GRAU I - lesão cutânea nodular, sem supuração, bom estado geral e ausência de sintoma visceral ou neurite;
- GRAU II - lesão cutânea nodular sem supuração, bom estado geral, com sintoma visceral ou neurite;
- GRAU III - lesão cutânea nodular com supuração, bom estado geral e sintoma visceral ou neurite;

GRAU IV - lesão cutânea nodular, com supuração,
comprometimento do estado geral, sintoma
visceral ou neurite.

5 - RESULTADOS

5 - Resultados

5.1. Resultados Clínico-Dermatológicos

5.1.1 Sintomatologia

5.1.1.1 Sintomatologia Inicial

As primeiras queixas referidas pelos pacientes, com as respectivas percentagens, são

	Febre	88,8%
Nódulos	cutâneos dolorosos ..	51,8%
	Calafrios	48,1%
	Inapetência	37,0%
	Dor articular	33,3%
	Náuseas	18,5%
	Sede	11,1%
	Cefaléia	7,4%
	Mal Estar	3,7%

O tempo entre os primeiros sintomas e o acme da reação variou entre 2 e 16 dias.

5.1.1.2. Sintomatologia no acme reacional

Os sintomas, por ordem de aparelhos e com suas respectivas percentagens, são:

Sintomas Gerais

	Calafrio	55,5%
	Inapetência	35,1%
	Mal Estar	29,6%
	Cefaleia	51,8%
	Dores no corpo	11,1%
	Sudorese	3,7%

Ósteo-Articular e Neurites

	Dor Articular	55,5%
	Dor Neurítica	3,7%

Cárdio-Respiratório

Tosse	33,3%
Dispneia	11,1%

Gastro-Intestinal

Náuseas	48,1%
Vômitos	25,9%
Diarreia	7,4%
Obstipação	11,1%

Gênito-Urinário

Nictúria	55,5%
Dor testicular	59,2%

Em relação awl; surtos anteriores, somente dois pacientes não os referiam e, nos demais, variou de um (1) a mais ou menos vinte (20).

5.1.2. Exame Dermatológico

Os pacientes apresentavam lesões eritêmato-nodulares, de tamanho que variava entre 0,5 cm a 1,5 cm de diâmetro, de cor vermelho-rósea, de consistência firme e com grande número de elementos. Em 48,1% dos pacientes, algumas áreas apresentavam lesões nodulares eritematosas agrupadas, formando placas. Em 29,6% dos pacientes observaram-se, sobre as lesões eritêmato-nodulares, lesões pustulosas, flácidas, com conteúdo purulento branco-amarelado; entre estes, dois deles apresentavam placas com postulas sobre os componentes nodulares. Em 33,3% dos pacientes observados, havia associação de nódulos isolados e placas nodulares. A associação, em um mesmo paciente, de nódulos, placas nodulares, e placas nodulares com postulas ocorreu em 7,7%; em 11,1% ocorreu associação de nódulos, nódulos com pústulas e placas nodulares.

As lesões agudas reacionais atingiram o tronco e os membros superiores e inferiores em 100% dos casos e o comprometimento generalizado, incluindo o segmento cefálico, ocorreu em 92,5%.

A mucosa oral estava comprometida em apenas um caso.

5.1.3. Exame Clínico

5.1.3.1 Exame Clínico Geral

Febre estava presente em 100% dos casos, com uma temperatura média de 38,49C.

O estado geral estava discretamente comprometido em 11,1% dos casos, moderadamente comprometido em 18,5% e intensamente comprometido também em 13,5% dos casos. Os restantes não apresentavam comprometimento do estado geral.

Sub-icterícia esteve presente em 33,3% dos pacientes.

5.1.3.2. Exame Clínico Especial

O infartamento ganglionar foi encontrado em 100% dos casos, assim distribuídos:

Cadeia ganglionar cervical:

Gânglios pequenos	100,0%
Dor à palpação	11,1%

Cadeia ganglionar axilar:

Gânglios pequenos	48,1%
Gânglios médios	29,6%
Gânglios grandes	22,2%

Gânglios coalescentes , 11,1%

Gânglios dolorosos à palpação 25,9%

Cadeia ganglionar inguinal:

Gânglios pequenos	11,1%
Gânglios médios	62,9%
Gânglios grandes	25,9%
Gânglios coabscentes	44,4%
Gânglios dolorosos à palpação	37,0%

Cadeia ganglionar crural:

Gânglios pequenos	11,1%
Gânglios médios	22,2%
Gânglios grandes	25,9%
Não palpados	40,7%
Gânglios coalescentes;	40,7%
Gânglios dolorosos	7,4%

Quanto aos aparelhos cárdio-respiratório, ós-
teo-articular, gastrointestinal e gênito-urinário o compro-
metimento e respectivas percentagens são assim discriminados:

Cárdio-Respiratório:

Roncos e sibilos	14,8%
Extrassístoles	7,4%

Abdômen:

Dor à palpação abdominal	14,0%
Dor à palpação hepática	3,7%
Hepatomegalia	40,7%
Esplenomegalia	66,6%

Gênito-Urinário:

Atrofia testicular	51,8%
Nódulos	51,8%
Dor testicular	59,2%

5.2. Resultados Baciloscópicos

Os resultados baciloscópicos são apresentados na Tabela abaixo:

TABELA I

**Resultados dos Índices
Baciloscópicos e Morfológicos**

CASO	BACILOSCÓPICOS	MORFOLÓGICOS
1	2,16	4,83
2	2,16	4,16
3	0,16	0,83
4	3,00	5,50
5	1,16	3,33
6	2,50	4,83
7	2,66	5,16
8	3,33	5,33
9	0,83	1,00
10	0,50	1,00
11	1,50	2,33
12	1,16	3,33
13	1,16	3,00
14	2,66	3,83
15	0,00	0,00
16	2,50	1,66
17	0,83	0,83
18	0,66	2,16
19	0,33	0,83
20	0,50	1,00
21	1,16	1,83
22	2,16	4,83
23	1,66	2,00
24	2,66	4,00
25	1,50	3,00
26	1,00	2,33
27	2,16	4,50
MÉDIA	1,56	2,87
DESVIO PADRÃO	0,94	1,67

LEGENDA TABELA II

GI = grau de intensidade
CR = comprometimento regressivo
ETC = envolvimento do tecido celular subcutâneo
INE = infiltrado não específico
CVE = comprometimento vascular específico
PCF = proliferação capilar e fibroblástica
RA = rarefação de anexos
FC = fibrose cicatricial
VC = vasculite cicatricial

5.3. Resultados histopatológicos

Os resultados histopatológicos estão referidos nas Tabelas II, III e IV que vêm a seguir:

TABELA II

Resultados Histopatológicos de Biópsia
de Lesão Específica

CASO	INFILTRADO INFLAMATÓRIO					ALTERAÇÕES CICATRICIAIS				Bact. + Lesão Pia.
	G I	C R	ETC	INE	DVE	PCF	R A	F C	V C	
1	2	1	-	-	-	-	-	-	-	2
2	2	2	-	-	-	-	2	-	-	2
3	3	3	3	1	-	-	3	2	-	0
4	2	3	2	-	-	-	2	3	-	1
5	2	3	1	1	-	-	1	1	-	0
6	2	2	2	1	-	-	1	1	-	1
7	3	3	3	1	-	-	2	2	-	0
8	1	3	3	-	-	-	2	2	1	0
9	3	3	2	1	-	-	2	1	-	1
10	2	3	2	2	-	-	1	-	1	1
11	2	3	-	1	-	-	-	-	-	2
12	1	2	-	1	-	-	-	-	-	3
13	2	3	2	1	-	-	-	-	-	2
14	2	3	2	1	-	-	1	-	-	3
15	2	3	2	-	1	-	1	1	1	1
16	3	3	2	-	1	-	2	1	1	3
17	3	3	3	-	-	-	1	-	-	1
18	1	3	1	1	-	-	1	-	-	1
19	2	3	3	1	-	-	1	1	1	2
20	2	3	2	1	-	-	2	-	-	1
21	1	3	2	-	-	-	-	-	-	1
22	2	3	1	-	-	-	1	-	-	1
23	1	3	1	1	-	-	1	-	-	1
24	1	3	1	1	-	-	1	-	-	1
25	2	3	2	1	1	-	2	3	2	0
26	2	3	1	1	-	-	-	-	-	2
27	2	3	-	1	-	-	1	1	-	2

LEGENDA TABELA III

A	=	alteração
EI	=	edema intersticial
NE	=	necrose
U	=	ulceração
DIF	=	deposição intersticial de fibrina
CA	=	comprometimento de anexos
IM	=	infiltrado mononuclear
E	=	eosinófilos
M	=	mastócitos
TE	=	tumefação endotelial
EP	=	edema de parede
T	=	trombos
DFPV	=	deposição de fibrina na parede vascular
EN	=	exudação neutrofílica
PC	=	proliferação capilar
PF	=	proliferação fibroblástica
PE	=	proliferação endotelial
ES	=	espessamento subendotelial
VV	=	comprometimento de vasa-vasorum

LEGENDA TABELA IV

IE = infiltrado inflamatório específico

AR = alterações reacionais

AC = alterações cicatriciais

DCR = descamação linforeticular

N = neutrófilos

HV = histiócitos de Virchow

H = histiócitos

CR = centros reacionais

P = plasmócitos

AV = alterações vasculares

AE = alterações endoteliais

Ne = necrose

Baciloscopia - somente bacilos granuloso

TABELA IV
 Resultados Histopatológicos
 de Biópsia Ganglionar

CASO	Cápsula, Septos, Hilo e Tecido P ri Ganglionar			Seios Lin- fáticos			Folic. Linfá- ticos		Tecido Linfático Difuso							Baci- loseg pia				
	I	E	A	A	C	DLR	N	H	V	H	CR	I	E	CR	P		A	V	A	E
1	1	-	-	2	1	1	-	-	2	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	3
2	2	3	2	2	1	1	2	1	3	3	3	2	3	3	3	-	-	-	-	3
3	1	-	-	1	-	-	-	-	2	3	2	-	-	-	-	-	-	-	-	1
4	1	-	1	2	1	1	-	-	3	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2
5	1	-	-	2	1	1	-	-	3	3	1	1	1	1	1	1	-	-	-	-
6	2	2	2	2	1	-	-	-	3	3	2	1	3	3	3	-	-	-	-	3
7	1	-	-	1	-	-	1	1	3	2	3	-	-	-	-	-	-	-	-	1
8	2	3	3	1	1	1	-	-	3	3	1	3	3	3	1	-	-	-	-	1
9	1	-	-	1	-	1	-	-	3	3	2	-	-	-	-	-	-	-	-	1
10	3	2	3	2	1	-	2	2	3	2	1	2	3	3	2	-	-	-	-	2
11	2	1	1	1	1	1	-	-	3	1	1	2	3	3	3	-	-	-	-	3
12	1	1	3	1	1	-	-	-	3	3	1	1	3	3	3	-	-	-	-	3
13	1	-	1	1	1	-	-	-	3	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	2
14	2	-	1	1	-	1	1	1	3	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	3
15	1	1	1	1	2	1	-	-	3	3	1	1	3	3	1	-	-	-	-	1
16	1	-	-	3	1	1	1	1	2	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	3
17	1	-	-	1	1	-	1	1	2	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-	3
18	3	-	2	1	-	-	-	-	2	2	2	1	2	2	2	-	-	-	-	2
19	2	-	1	2	1	1	1	1	3	3	3	-	-	-	-	-	-	-	-	2
20	1	-	-	2	1	-	-	-	2	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	1	-	-	1	1	-	-	-	2	3	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	2	-	1	1	-	-	2	2	2	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	1
23	2	2	3	1	1	1	-	-	2	3	1	1	3	3	1	-	-	-	-	1
24	1	-	-	3	-	-	-	-	2	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2
25	1	1	1	2	1	1	-	-	2	2	2	1	-	-	-	-	-	-	-	2
25	2	-	2	1	-	-	-	-	2	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	1
27	1	-	1	1	-	1	-	-	2	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	3

5.4 - Resultados laboratoriais

As Tabelas V, VI e VII que estio a seguir referem-se aos resultados laboratoriais:

TABELA V
valores do leucograma e hemograma nos 27 casos estudados

C	LEUCOGRAMA										HEMOGRAMA				
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
S	Leucóцитos	Basóцитos	Segmentados	Eosinóфилос	Sasóфилос	Linfóцитos	Monócitos	Eritróцитos	Hemoglobina	Hematócrito					
1	14.800	700	10.500	210	210	1.880	700	4.400.000	13,4%	39%					
2	10.000	50	5.580	400	50	3.300	350	4.400.000	13,4%	39%					
3	28.000	520	20.800	390	0	3.510	780	4.800.000	15,0%	43%					
4	18.000	560	12.800	240	0	1.920	480	3.500.000	10,2%	29%					
5	15.000	975	11.700	75	0	1.850	500	4.200.000	12,6%	37%					
6	10.000	1.450	8.090	50	0	350	100	4.100.000	12,2%	36%					
7	17.000	1.765	12.240	85	0	3.400	510	4.200.000	13,0%	37%					
8	12.000	420	8.120	60	0	2.160	240	4.100.000	12,6%	36%					
9	11.000	220	8.030	55	0	2.365	350	4.400.000	13,8	39%					
10	17.000	1.615	11.730	85	0	1.980	680	4.000.000	11,5%	35%					
11	17.000	680	15.260	95	0	2.210	775	4.000.000	11,9%	35%					
12	16.000	860	10.560	80	0	4.000	400	4.100.000	11,9%	36%					
13	17.000	85	11.850	85	0	4.845	935	4.800.000	15,0%	43%					
14	10.000	200	5.800	550	0	3.000	450	4.000.000	11,5%	35%					
15	17.000	3.740	12.070	0	0	765	340	4.000.000	11,9%	35%					
16	19.800	1.512	13.230	189	0	3.674	85	4.000.000	13,0%	35%					
17	13.200	88	11.220	190	0	1.884	132	4.700.000	24,6%	42%					
18	19.000	1.235	15.350	190	95	1.815	475	3.700.000	10,9%	31%					
19	17.000	1.020	13.780	0	0	1.615	525	3.500.000	10,3%	29%					
20	24.000	720	19.880	0	0	3.120	460	3.600.000	9,4%	30%					
21	24.000	2.680	14.800	480	120	3.120	600	4.500.000	13,8%	40%					
22	6.700	335	5.728	33	0	570	33	3.800.000	11,6%	32%					
23	23.000	1.495	15.180	345	115	4.830	1.035	4.000.000	11,2%	34%					
24	13.400	1.072	9.983	201	0	1.842	201	3.600.000	10,6%	30%					
25	15.500	542	12.245	203	78	1.937	465	4.100.000	12,3%	36%					
26	16.600	2.772	12.180	84	0	1.344	420	4.600.000	15,0%	43%					
27	24.000	1.890	18.522	126	0	3.906	756	3.900.000	11,2%	33%					

TABELA VI

Resultados quanto ao comprometimento renal, mucoproteínas, hemossedimentação e eletroforese nos 27 casos estudados

L S O	COMPROMETIMENTO RENAL			MUCOPROTEÍNAS mg%	HEMOSEDIMENTAÇÃO	ELETROFORESE					
	Proteinúria	Hematúria	Cilindrúria			Albuminas	α.1	α.2	β	δ	TOTAL
1	+	-	-	10.1	105	3.24	0.47	1.05	0.91	1.43	7.1
2	+	-	-	8.3	62	3.03	0.27	0.55	0.83	1.97	9.7
3	-	-	-	9.3	32	2.07	0.23	0.54	0.48	1.28	4.8
4	+	-	-	5.7	137	3.43	0.35	1.12	0.87	1.93	7.3
5	++++	11.000	-	7.9	50	3.06	0.33	0.49	0.67	1.86	6.2
6	++	13.000	-	9.3	126	2.93	0.47	1.01	0.85	1.24	6.5
7	+	27.000	pr. hemáticos	8.3	109	2.84	0.28	0.93	0.62	1.72	6.3
8	-	12.000	-	13.0	87	2.34	0.24	0.74	0.66	1.02	5.0
9	-	-	-	7.0	109	3.09	0.33	0.85	0.85	2.43	7.7
10	+++	64.000	-	2.2	102	2.34	0.23	0.34	0.40	0.83	4.2
11	+	32.000	Pr. cêreos	-	80	2.46	0.27	0.77	0.60	1.10	5.2
12	+	64.000	-	5.0	86	2.90	0.45	0.75	0.48	1.32	5.9
13	+	32.000	-	5.8	66	2.74	0.41	0.73	1.03	2.59	7.5
14	-	30.000	-	7.0	97	3.29	0.34	0.88	0.84	2.55	7.9
15	-	-	pr. cêreos	8.1	80	3.09	0.52	0.75	0.86	1.42	6.7
16	++	265.000	pr. cêreos	9.5	123	2.56	0.41	0.93	0.72	1.68	6.3
17	++++	-	-	4.8	118	1.40	0.42	0.78	0.78	1.62	5.0
18	-	-	-	9.3	130	2.45	0.28	0.54	0.71	1.22	5.2
19	-	-	-	3.7	93	1.98	0.25	0.52	0.55	1.19	4.5
20	++	32.000	-	10.1	127	1.65	0.65	0.68	0.99	1.50	5.7
21	++	11.500	-	10.6	33	3.13	0.83	1.19	1.39	1.76	8.3
22	++	24.000	-	7.4	98	2.52	0.44	1.13	0.74	1.47	6.3
23	++	320.000	-	5.1	104	2.45	0.56	0.72	0.87	2.60	7.2
24	-	-	-	8.9	140	3.03	0.49	1.08	0.73	1.87	7.2
25	-	-	-	9.5	95	2.66	0.39	0.74	0.80	1.13	5.6
26	-	-	pr. cêreos	13.4	95	3.13	0.54	0.10	0.94	1.34	7.7
27	++	17.000	-	22.4	22	3.50	0.58	0.73	0.82	1.37	7.0

TABELA VII

Média e Desvio Padrão
dos Exames Laboratoriais

EXAMES LABORATORIAIS	MÉDIA	DESVIO PADRÃO
LEUCOGRAMA		
Leucócitos	16.348,15	4.895,63
Segmentados	12.121,07	3.885,38
Eosinófilos	186,83	149,71
Basófilos	24,74	52,85
Linfócitos	2.474,58	1.210,35
Monócitos	478,04	255,84
HEMOGRAMA		
Eritrócitos	4.118,52	384,34
Hemoglobina	12,33	1,6
Hematócrito	35,85	4,13
MUCOPROTEÍNA	8,52	3,86
HCMOSSEDIMENTAÇÃO	97,26	25,99
ELETROFORESE		
Albumina	2,73	0,51
α.1	0,41	0,14
α.2	0,75	0,25
β	0,78	0,20
δ	1,61	0,46
Total	6,33	1,13

5.5. Correlação Estatística entre os Diversos Graus de Reação Estabelecidos Clinicamente e os Exames Subsidiários Realizados - Tabela VIII:-

TABELA VIII

Coefficientes de correlação, e os respectivos testes de significância

EXAMES	coeficiente de correlação	graus de liberdade	Teste "t"
LEUCOGRAMA			
Leucócitos	-0,062	25	-0,312
Bastonetes	0,387	25	2,101*
Segmentados	-0,219	25	-1,124
Eosinófilos	-0,086	25	-0,433
Basófilos	0,106	25	0,533
Linfócitos	-0,153	25	-0,776
Monócitos	-0,241	25	-1,244
URINA TIPO I			
Proteinúria	0,062	25	0,310
Hematúria	0,062	25	0,310
MUCOPROTEÍNAS			
	0,016	24	0,079
HEMOSEDIMENTAÇÃO			
	0,071	25	0,355
ELETROFORESE			
Albumina	0,112	25	0,563
α.1	0,236	25	1,213
α.2	0,041	25	0,205
β	-0,036	25	-0,180
δ	-0,160	25	-0,810
Total	0,020	25	0,099
ERITEMA NODOSO			
Pele	0,029	25	0,145
Ganglionar	0,429	25	2,374*
ÍNDICES			
Baciloscópicos	-0,006	25	-0,028
Morfológicos	0,094	25	0,472

* estatisticamente significante
 "t" crit. = 2.060

5.6. A documentação fotográfica das lesões clínicas e histopatológicas vêm a seguir:

Fig. 2 - Lesões eritematosas nodulares na face

Fig. 3 Lesões eritematosas, pequenas, de aspecto nodular, em grande número no tronco.

Fig. 4 - Lesões nodulares, profundas, de
tamanhos variados

Fig. 5 - Lesões nodulares com tendência à
coalescência. Lesões eritematosas
elevadas não essencialmente
nodulares

Fig. 6 - Lesões modulares agudas em grande número no abdômen. Tendência à formação de placas.

Fig. 7 - Lesões e placas extensas no tronco

Fig. 8 - Lesões eritematosas modulares com
pústulas nos nódulos

Fig. 9 - Lesões eritematosas modulares,
tendendo à coalescência, sobre
área de macula específica.
Supuração discreta

Fig. 10 - Placas e nódulos reacionais no tronco,
região mamária

Fig. 11 - Lesões ulceradas, reacionais de mucosa
palatal

Fig. 12 - Abscesso em gânglio linfático

Fig. 13 - Micrografia de lesão cutânea.
Abscesso no derma

Fig. 14 - Fotomicrografia de lesão cutânea eritematosa aguda. Abscesso no derma com trombose em pequenos vasos adjacentes

Fig. 15 - Fotomicrografia - Gânglio
Cápsula de gânglio linfático com vasculites agudas. Diferença entre o comprometimento da artéria e veia.

Fig. 16 - Fotomicrografia - Vasculite no sub-cutâneo com comprometimento predominante da adventícia.

Fig. 17 - Fotomicrografia - Gânglio linfático na hanseníase. Detalhe dos seios linfáticos com descamações retículas e infiltrado virchowiano no tecido linfático difuso.

Fig. 18 - Infiltrado específico e vasculite cicatricial em cápsula de gânglio linfático.

6 - DISCUSSÃO

6. Discussão

Os pacientes foram estudados no acme reacional, tendo sido consideradas reações em acme aquelas de fase aguda com um máximo de intensidade que persistia em média por 3 dias e com um grande número de nódulos agudos reacionais.

O tempo entre os primeiros sintomas relatados pelos pacientes e o acme da reação variou entre 2 e 16 dias.

Alguns autores falam em pródromos, no entanto é muito difícil estabelecer esse período, uma vez que para isso usamos as informações dos pacientes, nem sempre precisas. Para que pudéssemos caracterizá-lo, os doentes deveriam ser examinados diariamente. Esta é uma condição difícil de ser estabelecida, pois as observações são feitas em hospitais onde o grande número de doentes dificulta este procedimento. Por outro lado, os pacientes de modo geral já apresentam o quadro instalado, quando procuram o médico.

Os dados referentes ao período prodromico são às vezes esquecidos ou subestimados, pela presença de sintomas recentes e mais incômodos.

Nas primeiras queixas de nossos pacientes, registramos a sintomatologia referida e sua porcentagem. Não a chamamos "pródromos" pelos motivos expostos acima.

Em nosso grupo, 55,5% referiam dores articulares. Sabemos que são frequentes as dores localizadas ao nível das articulações observadas nos surtos agudos e mesmo fora deles. É muito difícil estabelecer, sem sinais objetivos de comprometimento articular, se as dores são neuríticas ou devidas ao comprometimento do periosteio. Assim, o paciente se queixa de dor ao nível da articulação do joelho ou do cotovelo ou mesmo das extremidades sem que se tenha edema ou rubor nestas áreas. SOUZA LIMA e MAURANO¹²⁵(1949) já faziam referência a essa dificuldade. Esses autores citan-

do HAYASHI⁴⁹, disseram que estas dores corresponderiam ao comprometimento do periósteo.

Muitas vezes as dores articulares podem vir desacompanhadas de outros sintomas e so consideradas equivalentes reacionais.

Alguns autores, como JOB⁵⁵, citam as dores articulares como integrantes do quadro reacional e se limitam a estabelecer sua frequência, sem contudo muitos deles se aterem a sua real natureza. Hoje, com os conceitos imunológicos, haveriam dores relacionadas a deposição de complexos imunes ao nível de pequenos vasos das articulações.

Chamou-nos a atenção é o fato de dor neurítica, ter ocorrido em apenas 1 (um) de nossos casos (3,7%). Sabemos que o comprometimento nervoso é um dos sintomas mais importantes da reação. Como salientam SOUZA LIMA e MAURANO¹²⁵, estes sintomas podem faltar ou as vezes serem o único sintoma do quadro, da mesma forma como ocorre com as dores articulares. FUJITA³⁷ encontrou-o em 34,2% de seus casos de eritema nodoso hansênico e HARTER⁴⁷ verificou-o na porcentagem de 21,6% nos doentes do Vietnã do Sul; JOB⁵⁵, em 16,6% dos seus pacientes. Em nosso único caso foi o nervo cubital o comprometido. Em relação a localização; este achado concorda com a literatura. Assim, SOUZA LIMA e MAURANO¹²⁵ afirmam que os nervos mais freqüentemente afetados são o cubital, o ciático popliteo externo, seguindo-se o plexo cervical e os nervos radial e mediano. Nos casos de CHATTERJI¹⁸, o nervo cubital estava afetado em 59,9% dos casos.

A tosse foi referida por 33,3% de nossos pacientes, como seca, sem catarro e do tipo irritative. Somente encontramos uma observação, de FERNANDEZ³⁵ (1937) (citado por SOUZA LIMA¹²⁵), que se refere a uma tosse seca, incomoda e persistente que ocorreria nos pacientes com reação. Sabemos que a hanseníase afeta as mucosas das vias aéreas superiores e durante a reação hansênica poderiam ocorrer os

fenômenos congestivos ao nível das mesmas e que dariam origem ao sintoma. Além disso, sabemos que muitos podem ser os desencadeantes da reação e, desse modo, poderíamos ter outras entidades com tosse ou que a originassem e que também desencadeassem processo reacional.

A frequência de dispnéia em nossos casos (11,1%) poderia também ter sua explicação em fenômenos congestivos que ocorreriam ao nível de lesões hansênicas da mucosa nasal ou laríngea, como referem MUIR e PINKERTON^{92,103}

Os sintomas relacionados com o aparelho digestivo foram náuseas, vômitos, diarreia e obstipação, sendo as náuseas e vômitos mais freqüentemente referidos pelos nossos pacientes. Essa maior incidência talvez se deva ao fato de mais de 1/3 deles apresentarem comprometimento moderado e intenso do estado geral. Diarreia foi relatada em 7,4% de nossos casos e não apresentavam grande intensidade. Síndromes diarréicas têm sido descritas no curso de reação hansênicas, tendo sido COTTINI²⁵ o primeiro a assinalar sua ocorrência. HARTER⁴⁷ encontrou-a em 2,7% de seus casos e sempre durante surtos superagudos e com febre muito alta. A diarreia poderia decorrer de fatores que estariam casualmente associados a reação ou mesmo podendo ser um de seus desencadeantes, como por exemplo uma verminose. É difícil vincular esse sintoma a um comprometimento específico da mucosa gastro-intestinal e é interessante citar que TAYLOR (citado por HARTER⁴⁷), em uma autópsia de um antilhano morto em crise aguda de eritema nodoso hansênico, com diarreia intensa, observou numerosas úlceras necróticas ao longo da parede do intestino grosso, com edema e necrobiose.

A nictúria foi relatada em 55,5% de nossos casos, tendo sido de pouca intensidade. Talvez pudéssemos explicá-la pelo fato já conhecido de que os sintomas muitas vezes recrudescem a tarde. Isto dever-se-ia a uma maior ingestão de líquidos e, portanto, a micções mais freqüentes nesse período.

Segundo SOUZA LIMA e MAURANO¹²⁵ não são incomuns as orquites e as orqui-epididimites, que se instalam em pacientes com reação hansênica, havendo aumento do volume do órgão, freqüentemente unilateral, derrame e dor intensa, obrigando o doente, às vezes, a acamar-se, HARTER⁴⁷. (1965) considerou a forma aguda da orquite hansênica menos freqüente do que a orquite evolutiva, podendo aparecer ao mesmo tempo que uma erupção de eritema nodoso, distinguindo assim os dois processos. Este autor encontrou esse comprometimento em 9,5% de seus casos reacionais. JOB⁵⁵ assinalou uma freqüência de 5,5% de orquites, sem fazer referência a existência de dor.

Os vários autores (SOUZA LIMA²⁵, Harter⁴⁷, JOB⁵⁵ falam em comprometimento testicular sem se referirem a dor. Nos nossos casos encontramos uma freqüência de 59,2% de dor testicular, que a um dos sintomas da orquite.

Sabemos que a reação ocorre mais freqüentemente em pacientes já com algum tempo de tratamento. Os surtos variam muito entre os diversos pacientes. Há aqueles com surtos periódicos, que podem ser mensais, ou de tempos mais longos; outros com raros surtos e, outros ainda, com vários surtos sem periodicidade. É possível que esta situação esteja relacionada com os possíveis desencadeantes.

Em nossos pacientes houve um quadro variável em relação ao número de surtos anteriores.

As lesões dermatológicas encontradas foram nódulos, placas e lesões supuradas. Quanto as lesões não supuradas, em todos os pacientes notavam-se lesões mais superficiais, sem que pudéssemos classificá-las como papulosas. Em nenhum destes notou-se o aspecto de eritema polimorfo clássico. Isto está de acordo com MONTEL⁸⁹ (1951), que afirma; que as formas clássicas de eritema multiforme não se encontram mais freqüentemente nos portadores de hanseníase do que nos indivíduos indenes da doença.

A nosso ver, tanto as manifestações superficiais como as profundas da reação hansênica, traduzem apenas uma diferente localização do fenômeno reacional, não havendo nenhuma relação com os quadros de eritema nodoso e polimorfo observados em outras entidades mórbidas. A própria associação dessas Síndromes descritas na literatura vem apoiar a nossa interpretação. Observações associando esses dois aspectos têm sido publicadas freqüentemente na hanseníase.

PAUTRIER¹⁰⁰, no Congresso de Stras bourg(1938) relatou 26 observações de eritema nodoso clássico, dos quais 5 apresentavam associação de eritema polimorfo, concluindo pela identidade dos dois processos. HARTER⁴⁷ (1965) notou esta coexistência 15 vezes sobre 21 observações de eritema morfo.

Encontramos 29,6% de nossos pacientes com lesões reacionais com pustules; em nenhum deles a supuração foi generalizada, assemelhando-se aqueles quadros descritos por HARTER e Mlle TRINH-THI-KIN-MONG-DON⁴⁷ como formas escarróticas de eritema nodoso hansênico.

Sabemos, de acordo com ERMAKOVA³⁴, que os dulos podem revestir-se de um aspecto agudo, adquirirem coloração vermelho viva e se recobrirem de uma pustule central que seca e se elimina por descamação. Outras vezes, de acordo com VENEGAS e RAMIRES¹³⁸, produz-se uma espécie de necrobiose, uma abcedação com eliminação de pús misturado com sangue, deixando uma Ulcera no centro do nódulo, como se tivesse sido perfurada por um saca bocado.

Esse tipo se manifesta na reação hansênica e 144 tem sido citada por outros autores, como MURATA⁹⁴, WALCOTT WATERS¹⁴², JOB⁵⁵.

Quanto a localização das lesões, HARTER⁴⁷ encontrou lesões no tronco em 54,5% dos casos e na face, em 62,7%, FUJITA³⁷, 54,2% de lesões na face.

Em nossos pacientes tivemos 100% de lesões no

tronco e membros e 92,5% de lesões no segmento cefálico. Talvez essa generalização das lesões cutâneas se deva ao fato de que em nosso grupo foram incluídos somente pacientes com reação intensa e no seu acme.

Somente em um caso observamos o comprometimento da mucosa oral, que se caracterizava por ulcerações de vários tamanhos, arredondadas, de bordas cortadas a pique, com fundo amarelado. É interessante notar que esse tipo de comprometimento no e em geral referido na literatura, mas a nosso ver deveria ser com muito *mais* frequência. 2 verdade que a maioria dos autores refere que o comprometimento da mucosa oral na hanseníase virchowiana se faz muito mais freqüentemente nos casos avançados. Contudo, BECHELLI⁸ (1939) faz referencia a baciloscopia positiva em palatos aparentemente sem lesões e BRASIL¹³ (1973) concluiu que a mucosa bucal aparentemente normal pode estar comprometida em numero relativamente grande de casos, aprovada por resultados baciloscópicos e histopatológicos. Isto evidencia um comprometimento maior da mucosa oral nos processos reacionais, que no se comprovou ainda, porque o infiltrado virchowiano seria discreto e as manifestações agudas seriam subclínicas. Também haveria possibilidade de que as condições anatômicas locais impediriam uma manifestação clínica mais característica e que a congestão e edema da mucosa porventura existente passasse despercebida no conjunto das manifestações gerais exibidas pelo paciente.

Nos casos avançados, com evidentes lesões virchowianas no palato, ocorreria o mesmo fenômeno, pois estas lesões são precoces em responder a terapêutica e na época em que a maior parte dos pacientes começam a apresentar reações as lesões já regrediram quase totalmente.

O comprometimento do gânglio linfático na hanseníase é muito freqüente e tem sido referido desde os autores mais antigos, como HANSEN e LOOFT⁴⁵, VIRCHOW¹³⁹, MAR-CHOUX⁷³, JEANSELME⁵²,. Na hanseníase virchowiana SHUJMAN¹¹⁸ (1957) di-

uma incidência de 96% e LANGUILLON⁶³ 95%. Segundo este último autor, a cadeia inguinal seria a mais afetada, seguindo-se os gânglios epitrocleanos, cervicais e axilares.

Durante os surtos reacionais pode haver, as vezes, um aumento de volume pronunciado dos gânglios linfáticos, acompanhados ou não de dor. Esse comprometimento foi verificado por FUJITA³⁷ em 4,6% de seus casos e por HARTER⁴⁷ em 7,5% dos seus doentes vietnameses. Segundo este autor (HARTER) trata-se quase sempre de adenopatias duras, isoladas, sobrevivendo um a dois dias antes da erupção, dolorosas à pressão e habitualmente moles ou de consistência gelatinosa e que jamais supuram.

Em certos casos raros essas adenopatias podem ser generalizadas: axilares, humerais, epitrocleanas, pré auriculares, submentoneanas e mesmo justacostais. Segundo SOUZA LIMA e MAURANO¹²⁵, os gânglios mais comumente atingidos seriam, por ordem de frequência, os inguinais crurais e os axilares. Estes autores citam HALLOPEAU e LEMIERE⁴³, que aludem a localização epitrocleanas.

Em nossos casos encontramos infartamento ganglionar nas cadeias cervicais, axilares e inguinais em 100% dos casos, exceto na região crural onde encontramos apenas 59,3%.

Esse infartamento não significa evidentemente, que seja devido a reação hansênica. Como no foirealizado exame sistemático prévio da cadeia ganglionar, pode ser que estes gânglios já estivessem comprometidos por infiltrado específico, por fibrose devido a surtos anteriores ou mesmo por outra patologia. Principalmente nos gânglios inguinais as infecções inespecíficas, como úlceras e mal perfurante plantar, poderiam ser responsáveis pelo infartamento ganglionar.

Atribuimos maior valor a dor espontânea ou a palpação que, inexistentes antes do surto reacional, indicariam comprometimento relacionado com o mesmo.

Esta situação de dor esteve presente em nossos casos em cerca de 11,1% na cadeia cervical, 25,9% na cadeia axilar, 37,0% na cadeia inguinal e 7,4% na cadeia crural.

Estes dados contrastam com os da literatura, assim como o fato de todos os nossos pacientes apresentarem comprometimento ganglionar generalizado.

Para justificar esta discordância achamos que a uniformidade da amostra deve ser considerada.

Em nossos pacientes consideramos hepatomegalia em 40,7% dos casos (fígado a mais de 2 cm do rebordo costal) sendo que em um caso apresentava-se doloroso. No encontramos alteração de consistência ou da superfície hepática.

O baço foi encontrado em 66,6% de nossos pacientes (percutido ou palpado).

BECELLI⁸, pesquisando hepato-esplenomegalia em hansenianos, encontrou 33% de hepatomegalias e 45,2% de esplenomegalias. Referiu que durante a reação esses órgãos previamente comprometidos podem aumentar consideravelmente. Realizando um trabalho sistemático de palpação antes e depois de surtos reacionais, referiu um aumento em 55,8% dos casos com relação ao fígado e 74,5% com relação ao baço. CHALZ²⁶ referiu aumento do fígado em 40% de seus casos, sendo que 30% apresentavam reações agudas de evolução rápida e 10% sub-agudas. Devido ao freqüente comprometimento do fígado e do baço na hanseníase, que leva ao aumento do volume desses órgãos, no possível afirmar em nossos casos que as hepato-esplenomegalias observadas sejam devidas ao fenômeno reacional. De qualquer forma as nossas porcentagens são maiores do que as referidas por BECELLI⁸ em pacientes não reacionais.

Somente a dor encontrada em um de nossos pacientes que apresentava uma hepatomegalia importante poderia sugerir um comprometimento agudo do órgão, provavelmente por

uma distensão da cápsula de GLISSON.

Das lesões viscerais da hanseníase, um dos órgãos mais freqüentemente comprometido e o testículo, minuciosamente estudado por KOBAYASHI⁶¹ que descreveu as lesões histopatológicas, destacando a presença de infiltrado inflamatório específico e a baciloscopia positiva. Outros autores, como MITSUDA e OGAWA⁸⁸, FURNISS³⁹, dedicaram-se a esse problema.

Ainda existe muita controvérsia sobre a patogênese da lesão testicular na hanseníase. Segundo KOBAYASHI¹, MITSUDA e OGAWA⁸⁸, FURNISS³⁹, GRABSTAD e SWAN⁴⁰, DESIKAN³⁰ e JOB⁵⁴, o comprometimento se faz principalmente pelo infiltrado específico que levaria a atrofia, fibrose e hialinização dos túbulos, de maneira crônica e progressiva. Outros autores, como TILAK¹³³, LANGUILLON e CARYON⁶³, HARTER citaram formas agudas de acometimento testicular que podem se instalar no decorrer do processo evolutivo, acompanhando ou no as manifestações do eritema nodoso hansênico. TILAK¹³³, descrevendo 4 casos relacionados com a reação hansênica, chamou a atenção para as lesões histopatológicas encontradas nessa orqui-epididimite aguda e sua semelhança com aquelas do eritema nodoso em outras localizações. Provavelmente os casos com manifestações isoladas seriam, como acontece com as neurites, equivalentes reacionais.

A dor novamente aqui assume importância na avaliação clínica deste comprometimento.

Em nossos casos ela esteve presente 59,2%, frequência mais alta que a encontrada na literatura (BECHEL - LI⁸, HARTER⁴⁷ e JOB⁵⁴). A atrofia e os nódulos estiveram presentes em 51,8% de nossos pacientes.

Discussão dos Resultados Baciloscópicos:

Apesar de ORBANEJA e PEREZ⁹⁸ (1951) considerarem o eritema nodoso hansênico como uma forma de piora da

doença, com reativação de um foco e metástases sangüíneas bacilares, que iriam originar o fenômeno reacional de defesa, a maioria dos autores, como WATERS & RIDLEY¹⁴² consideram ou vinculam a uma fase regressiva da doença. Assim, RIDLEY¹¹³ relacionou o processo reacional com uma diminuição do índice bacteriano e um aumento do índice de granularidade. Desta forma o fenômeno se instalaria quando o paciente começasse a apresentar regressão de suas lesões cutâneas. Realmente, isto o que foi verificado em nosso meio por OPROMOLLA⁹⁷ somente que uma grande parte das reações costumam ocorrer no fim do primeiro ano de tratamento específico.

Segundo WATERS¹⁴¹, é muito difícil avaliar a diminuição do índice bacteriano antes do primeiro ano de terapêutica; assim, parece que o mais importante fato para o desencadeamento das reações seria a presença de bacilos granulados.

Em nossos pacientes o índice bacteriano apresentou um valor médio de 1,56 em concordância numérica com os resultados de RIDLEY¹¹³. Ressalte-se, porém, que os nossos pacientes se achavam em um acme reacional e com histórias de surtos anteriores de 0 a mais ou menos 20 surtos. Ao lado disso, eram pacientes que tinham tempo de tratamento variado; desta forma, como as reações podem ocorrer durante todo o período que precede o "branqueamento", um índice bacteriano médio baixo não significa necessariamente que os pacientes tiveram surtos relacionados com o seu nível.

Os nossos resultados quanto ao índice morfológico concordam com os dados da literatura, uma vez que encontramos um valor médio de 2,87.

Discussão dos Resultados Histopatológicos:

Lesão Específica

A biópsia da lesão específica foi realizada para fins de definir principalmente o exato diagnóstico da doença, de sua forma clínica e, quando possível, de seu es-

tado evolutivo.

Houve concordância entre os estados evolutivos das lesões específicas e das lesões do eritema nodoso, o que não precisaria necessariamente ocorrer, pois sabemos que em um mesmo paciente as lesões podem estar em períodos variados de evolução. Sendo assim, também a análise das alterações cicatriciais, vasculites específicas e cicatriciais nesta lesão têm apenas caráter descritivo, pois estas alterações não são uniformes em todas as lesões e não serviriam de dados para avaliar as alterações ao nível das áreas afetadas pelo eritema nodoso.

Eritema Nodoso

A amostra examinada foi mais ou menos uniforme quanto aos achados de eritema nodoso hansênico com predominância dos fenômenos exsudativos no seio do infiltrado agudo. Na maioria dos casos os fenômenos exsudativos tiveram igual intensidade no derma e tecido celular subcutâneo. Em alguns casos as alterações do derma superficial foram apenas discretas.

Para gradação dos quadros histopatológicos (Tabelas III e IV), levamos em conta apenas os fenômenos exsudativos, tendo em vista que as demais alterações seriam decorrentes do mesmo, considerando-se os conceitos que vinculam a reação hansênica ao fenômeno de Arthus^{136,44,55}

Há uma certa dificuldade na interpretação da gênese dos fenômenos exsudativos. Estes, para muitos autores como Harter,¹⁹⁶⁵ são considerados como secundários às vasculites. Realmente, são observadas vasculites comprometendo principalmente veias em nível de derma inferior e subcutâneo. Apresentam características alterativas, ex-

sudativas e proliferativas. Nas veias maiores o processo é mais intenso para o lado dos vasa-vasorum e as alterações da camada media e endotélio são pouco intensas. Quando a camada media, a íntima e o endotélio das veias maiores são mais intensamente envolvidos, as características histológicas em geral sugerem um envolvimento mais crônico, com fibrose intersticial e proliferação capilar decorrentes de invasão prévia das paredes vasculares pelo infiltrado específico (vasculite Hansenica). Confirmando esta invasão prévia, frequente o encontro de agrupamentos de histiócitos multi-vacuolizados nas diversas camadas das paredes vasculares.

As artérias e arteríolas apresentam as alterações discretas assinaladas. É muito frequente observar artérias pequenas e arteríolas intactas em áreas onde os vasos venosos são intensamente alterados. É possível que as arteríolas precapilares sejam comprometidas, mas é impossível, do ponto de vista histológico, distinguir a natureza e a taxa de um pequeno vaso sede de processo inflamatório. Por vezes, as alterações vasculares são de tal intensidade que as artérias e veias de pequeno calibre se alteram ao ponto de não serem diferenciadas histologicamente.

Fica difícil também aceitar as alterações agudas de venulas e capilares como primárias, pois são também compatíveis com a reação vascular dentro dos quadros inflamatórios agudos. O que se deve lembrar aqui é que os fenômenos exsudativos são de tal intensidade que justificam a existência das vasculites como reações secundárias de vasos na periferia de um foco de supuração. Isto é muito nítido ao nível de gânglios linfáticos. Aí observamos que há extensos focos de supuração em meio ao infiltrado específico prévio. As alterações vasculares dentro do tecido linfático, na periferia destes focos, é discreta. Observa-se tuncificação endotelial em pequenos vasos, edema de parede e, nos vasos incluídos na supuração, tromboes que são alterações

de provavel natureza secundaria. Na capsula adjacente, em áreas em que a supuração ou no existe ou e discreta, vão aparecer as vasculites intensas. É óbvio que no e a partir destas vasculites que se gera o processo exsudativo, sendo mais provável que estas sejam respostas ao processo supurativo adjacente. Para definirmos a exata sequência dos eventos, o material do presente trabalho não e o ideal. Deveríamos procurar, pela biópsia de lesões específicas nos pródromos de eritema nodoso, detectar as alterações mais precoces ao nível dos focos que vio evoluir para supuração. De tudo o que nos foi dado ver ate hoje com respeito ao entema nodoso hansênico em lesões cutâneas, ganglionares e viscerais, o fenomeno sempre se manifestou em relacao ao infiltrado virchowiano em regressão, o que está de acordo, com RATH DE SOUZA¹¹⁰ e também WADE¹⁴⁰, De acordo com TURK¹³⁶, ha veria um choque A-G em nível de parede vascular. O antígeno seria o bacilo ou produtos da desintegração bacilar (ER- MAKOWA³⁴ 1940). Deste choque decorreria a vasculite com lesão da parede vascular secundaria ao afluxo de neutrófilos. Assim sendo, teríamos de valorizar as alterações vasculares observadas e tentar em lesões mais precoces definir alterações primárias que precedem aos fenômenos exsudativos. Fica no entanto a possibilidade, desde que a maior parte do antígeno nao esta na parede vascular, de que o choque A - G seja em nível do infiltrado perivascular e que a reação vascular seja secundária a este evento. Naqueles vasos maiores, cujas paredes so permeadas pelo infiltrado específico, a maior parte da reação A-G se daria ao nível da parede vascular e a reação inflamatória consequente definiria uma vasculite.

Fala a favor desta última possibilidade o fato de que nas veias maiores a reação inflamatória tem uma intensidade decrescente no sentido centripeto, acompanhando proporcionalmente a infiltração específica, que também seguem esta sequência. Assim, os vasos são envolvidos

por uma reação aguda semelhante a encontrada nos focos do derma e no restante da parede vascular há edema, disjunção das camadas, infiltrado mononuclear discreto e tumefação endotelial. Teríamos, entgo, através de estudos posteriores, de avaliar duas possibilidades

- a) que o choque A-G se faz ao nível extra-vascular;
- b) que a reação ao nível dos vasos está na dependência da infiltração previa destes vasos por bacilos e células histiocitárias de Virchow.

Deste modo, as vênulas e capilares cujas paredes são praticamente constituídas por endotélio e membrana basal ou endotélio e fina membrana fibrosa teriam menos condições de ser sede de vasculites. Isto está de acordo com a maior intensidade das lesões vasculares a medida que nos aprofundamos no derma e nos aproximamos do tecido celular subcutâneo.

Por outro lado, os vasos arteriais, como são comprometidos em muito menor intensidade pelo infiltrado específico, terão menor possibilidade de serem comprometidos pela reação inflamatória, podendo apresentar alguma reação secundária em decorrência de sua localização nas proximidades de um foco inflamatório severo.

Os nossos demais achados estão de acordo com HAYASHI & KITANURA⁴⁹, RATH DE SOUZA¹¹⁰ e SOUZA CAMPOS¹²³. A eosinofilia discreta deve corresponder a fase aguda do processo. É provável que em estádios mais avançados estes elementos apareçam em maior quantidade, o mesmo ocorrendo com as células mononucleares.

O achado baciloscópio concordou em linhas gerais com os resultados referidos na literatura (ERMAKO-WA³⁴, WAD¹⁴⁰, RATH DE SOUZA¹¹⁰).

Comprometimento Ganglionar

De acordo com a literatura (CHALA¹⁶ FU-KUSHI³⁸, FUJITA³⁷) e com nossa experiencia, principalmente de necrópsias, o comprometimento ganglionar específico na hanseniose virchowiana e constante em relagios localizações axilares e inguinais e em grande flúmero de casos tambem aos níveis dos gânglios mesentericos, paratricos, do hilo hepático, peri-pancreáticos, etc. A intensidade desta infiltração e tal que os pacientes "branqueados" depois de 10 ou mais anos ainda apresentam infiltração específica com caracteres regressivos e sem bacilos. Quando não conseguimos detectar este infiltrado nos ganglios linfaticos, e quase certo de que não se trata de um paciente virchowiano.

Não há necessariamente o mesmo estadio evolutivo entre o infiltrado no ganglio linfático e o infiltrado das lesões cutaneas afetadas pelo surto do eritema nodoso, justificando-se que em muitos casos os ganglios não apresentavam esta reação, embora em grande número existissem alterações cicatriciais que sugeriram surtos previos.

Devido a extensão dos infiltrados específicos no ganglio linfático, as reações são intensas, em geral com necrose, supuração e cavitação. As alterações vasculares no parênquima ganglionar são restritas aos pequenos vasos justafocais ou incluídos na reação inflamatória. Ao lado destas áreas afetadas há áreas extensas sem vestígio de reação aguda. De acordo com o que já relatamos, e comum o comprometimento vascular nos vasos da capsula adjacente aos focos de supuração.

Discussão dos Resultados Laboratoriais:

Hemograma

As modificações do hemograma na vigência de surtos reacionais não têm sido valorizadas pelos diversos autores (ORBANEJA⁹⁸, COCHRANE²⁰, BECHELLI⁸), com relação a aerie vermelha.

PITT¹⁰⁴ refere-se presença de anemia hipocrimica; com relação a leucometria total e diferencial, apenas so assinaladas as leucocitoses. Nos nossos casos encontramos anemia em 29,6% dos casos. A média de eritrócitos em nossos pacientes foi de 4.118.520, hemoglobins 12,33% e hematócrito 35,85. É difícil valorizar estes achados, uma vez que a nossa amostragem refere-se a um Gnico exame, numa determinada fase da reação, sem controles prévios ou posteriores. A alta incidência de verminose encontrada entre nossos pacientes, aspectos nutricionais ligados a nível sócio - econômico baixo influenciam o quadro hemático e finalmente o tratamento específico a que estavam sendo submetidos.

De qualquer maneira, apenas em um caso a série vermelha pode ser considerada comprometida em intensidade considerável.

Com relação ao numero de leucócitos, os nos- sos achados so mais uniformes e concordam com os citados na literatura. A média encontrada, de 16.348,15, mostra um aumento considerável de leucócitos, quando se considera valo res normais 6.000 a 8.000/mm, tendo sido encontrado alterações significativas na contagem de bastonetes.

Os nossos resultados poderiam estar relaciona dos com os prováveis desencadeantes do processo reacional que, apesar de no muito evidentes no exame clínico, poderiam estar presentes.

Se atribuirmos somente ao quadro reacional os resultados que obtivemos, so concordantes com algumas das

teorias propostas para explicar o fenômeno, como a síndrome geral de adaptação de SELYE citado por MELAMED⁸³, MUIR⁹³ ou ainda a teoria imunológica, que vincula a reação a fenômeno de ARTHUS (TURK¹³⁶, JOB⁵⁴).

Hemossedimentação:

A hemossedimentação tem sido considerada por diversos autores, como BECHELLI e ROTBERG⁷(1956) e COCHRANE²¹(1964), como podendo elevar-se bruscamente na reação hanseniana. Este último citou um caso em que a velocidade de hemossedimentação, que era de 8 mm na primeira hora, aumentou quando eclodiram numerosos nódulos reacionais, atingindo altas cifras. ORBANEJA⁹⁸ considerou que os maiores aumentos, acima de 80 mm na primeira hora, são encontrados nas reações em indivíduos com lesões dermatológicas extensas ou comprometimento visceral.

Portanto, de acordo com a literatura, poderia mostrar altos níveis de eritrossedimentação, tanto em fases reacionais como em outras condições relacionadas com a moléstia. Em nossos casos tivemos altos índices de hemossedimentação, que variaram entre 50 mm e 140 mm na primeira hora, com uma média de 97,26. Não podemos atribuir estes elevados aumentos, considerando-se como normal para o sexo masculino até 8 mm na primeira hora, por não termos os valores deste exame antes do processo se estabelecer. Além disso é interessante lembrar a possibilidade de modificações do valor do índice de sedimentação por processos imunológicos e patológicos coexistentes, como bem referiram BECHELLI e ROTBERG⁷.

Mucoproteína

Os valores que encontramos variaram de 2,2mg% até 22,4 mg%. Considerando-se como valores normais de 2,1 a 4,3 mg%, a grande maioria de nossos pacientes (92,6%) teve aumento importante de mucoproteínas, com uma média de 8,52 mg%.

Esta fração das glicoproteínas alfa costuma aumentar nos processos agudos (BALCELLS⁵ 1969) de várias naturezas, tal como a hemossedimentação. Também aqui as restrições feitas anteriormente são aplicáveis.

Em nossa revisão bibliográfica encontramos apenas um trabalho (AZEVEDO⁴) relatando aumento de mucopro - ternas na hanseníase, sem referências a reação hansênica.

Urina

Sabe-se que as reações podem acarretar hematórias e proteinúrias transitórias. Aumentos consideráveis de proteínas poderiam ocorrer em pacientes longamente submetidos a terapêutica específica e sujeitos a surtos repetidos de eritema nodoso. O substrato anátomo-patológico destas alterações seria principalmente a amiloidose renal; a patogenia destas alterações estaria ligada a existência dos complexos imunes a nível de glomérulo renal ou a presença de auto anticorpos particularmente contra membrana basal de glomérulos.

Pelo exame de urina tipo I realizado em nossos pacientes, encontramos uma frequência alta de alterações reais, como proteinúrias, hematórias e, em menos frequência, a cilindrúria (ver Tabela). Em quatro casos houve inclusive a presença de cilindros céreos. Não podemos atribuir estas alterações ao surto de eritema nodoso em estudo.

Eletroforese

Em nossos casos os valores médios para cada fração de proteínograma eletroforético foram: albumina= 2,73; alfa.1 = 0,41; alfa.2 = 0,75; beta = 0,78 e gama = 1,61.

Foram admitidos como valores normais para albumina entre 3,42 e 4,90; para alfa.1 entre 0,11 e 0,32; para alfa.2 entre 0,39 e 1,09; para beta entre 0,52 e 0,96 e, para gama, entre 0,52 e 1,32.

Os valores baixos obtidos da albumina poderiam estar relacionados a severidade da doença. Segundo NEIL &

DEWAR⁹⁵, mas no temos elementos para atribuir-lhes importancia quanto ao fenômeno reacional em estudo.

A normalidade de alfa.1 nos pacientes virchowianos tem sido assinalada por varios autores. Em nossos pacientes os valores obtidos foram acima do normal em 66,6% de maneira significativa, o que poderia estar relacionado ao fato da alfa.1 que contém frações de glicoproteínas, e de sero mucóides estarem aumentados em processos agudos e síndromes com destruição tissular.

Estes valores de alfa.1, que contrariam os achados da literatura referentes ao proteinograma da hanseníase constituem dados que devem ser valorizados na reação hanseníase.

O aumento de alfa.2, por outro lado, foi mencionado freqüentemente na hanseníase virchowiana e ARU³ o relaciona as formas graves da hanseníase tuberculóide e virchowiana, assim como DE VITA & BINI³¹. Os nossos pacientes contrariamente no mostraram alteração de alfa.2.

Quanto a fração beta, RONO & TSUGANI⁶² observaram seu aumento nos casos virchowianos reacionais. Em nossos casos esses achados também no foram confirmados, pois a média está dentro dos limites da normalidade. Encontramos 3 casos com discreta diminuição e 2 casos com discretos aumentos.

A fração gamaglobulina está aumentada na hanseníase virchowiana, segundo varios autores, como ULRICH¹³⁷ e colaboradores. De nossos pacientes, 70,3% exibiram aumentos de várias intensidades, com valores medios moderadamente acima do normal (1,61), confirmando os dados da literatura. Tal assunto no significaria essa relação com o fenômeno reacional em si, mas sim com o fato dos pacientes apresentarem hanseníase virchowiana e desta forma exibirem altos níveis de anticorpos relacionados com essa fração proteica.

Em toda a literatura compulsada para este trabalho, as reações são em geral designadas de acordo com sua intensidade ou com o tipo de suas lesões cutâneas. Falta uma caracterizatio completa do quadro reacional e uma correlaçoão clínico-laboratorial.

Os autores preocupam-se em descrever o fenômeno reacional levando em consideratio os múltiplos aspectos, sem contudo apresentar elementos que sirvam de referências para enquadrar uma dada reação a sua importância, intensidade, repercursiões gerais e consequências evolutivas.

Desta forma são classificadas como tipo eritema polimorfo, tipo eritema nodoso, se necrotizante ou não, com maior ou menor número de sintomatologia extra-cutânea, etc. Da mesma maneira, quanto aos exames de laboratório, os dados obtidos, sejam reação intensa ou não, pertencem sempre a uma mesma análise geral, sem uma conceituatio de sua importância em um determinado caso em particular.

Devido a esta situação, neste trabalho visou-se o estabelecimento de subgrupos entre os 27 casos estudados que tivessem aspectos clínicos em comum, levando-se em conta lesões dermatológicas, neuríticas, comprometimento do estado geral e alterações viscerais.

A gradação do fenômeno baseou-se numa maior extensão do comprometimento observado, assim, chamamos:

GRUPO I - quando lesões cutâneas do tipo nodular, ou em placas, sem supuração; o paciente não apresentava comprometimento do estado geral e não existiam evidências de comprometimento visceral;

GRUPO II - seria considerado comprometimento visceral ou neurítico, que revelaria uma maior extensão do comprometimento orgânico;

GRUPO III - foi estabelecido com base na presença de lesões supuradas em número importante, além do quadro apresentado nos pacientes do Grupo II.

A supuração importante das lasses reflete a nosso ver uma intensidade do fenômeno reacional. Finalmente, no Grupo IV, a intensidade e a generalização do processo repercutiram no estado geral do paciente.

Através de análise estatística procurou - se correlacionar os diversos graus considerados com dados laboratoriais (Tabela VIII).

Foi observada correlação significativa entre os diferentes grupos e os valores de bastonetes, sendo que em números absolutos eles aumentaram do Grupo I para o IV. O maior desvio a esquerda observado, está provavelmente relacionado a uma solicitação mais aguda e mais intensa do sistema hematopoiático que poderia traduzir uma intensidade gradativa crescente dos grupos que foram propostos. Além deste resultado, a intensidade do exsudato de polimorfos nucleares no ganglio mostrou correlação com os graus considerando-se As alterações exsudativas no gânglio refletiriam uma gradação de intensidade dos fenômenos imunológicos levando- se em conta que provavelmente elas estão ligadas ao fenômeno de ARTHUS .

O fato de não ter sido observada correlação das alterações exsudativas encontradas na pele com os grupos estudados talvez se deva ao fato dos gânglios representarem uma amostra mais homogênea e mais rica em células imunologicamente competentes.

Não houve correlação estatística entre os diferentes grupos e os demais dados laboratoriais obtidos.

Sabemos das dificuldades na experimentação clínica de qualquer natureza. Estas dificuldades são maiores quando se estuda a hanseníase (OPRONOLLA ⁹⁶) e devido a cronicidade de sua evolução, o extenso período requerido para o seu tratamento e as múltiplas facetas ainda desconhecidas da sua patogenia. Tornou-se, portanto, imperiosa a ne-

cessidade de formação de grupos os mais uniformes possíveis de pacientes a serem observados.

A idade, o sexo, a classificação correta dos pacientes quanto a sua forma, o tempo de molastia, baciloscopia e exames histopatológicos realizados em períodos regulares, de acordo com padrões estabelecidos, a identificação correta de suas manifestações agudas, a influência dos diferentes esquemas terapêuticos, são alguns dos requisitos que devem ser considerados para a constituição de um grupo de observação.

A falta desta uniformização metodológica pode ser a responsável pela grande variabilidade e difícil interpretação dos dados clínicos e laboratoriais que ocorre em hansenologia.

Este trabalho foi uma tentativa de, seguindo metodologia mais uniforme possível para as nossas condições, procurar caracterizar a reação hansênica no seu acme.

7 - CONCLUSÕES

7 - Conclusões

Através a metodologia empregada no presente estudo, chegamos as seguintes conclusões:

- o quadro de reação hansênica deve ser de finido basicamente sob o ponto de vista clinico, caracterizando-se por lesões cutâneas superficiais ou profundas, apresentando ou não supuração destes elementos e manifestações extra-cutâneas que também podem aparecer isoladas (equivalente reacional);
- os dados de exames de laboratório utilizados são de difícil valorização e não devem ser considerados na classificação dos estados reacionais;
- as alterações anátomo-patológicas de pele foram bastante uniformes e o acometimento ganglionar histopatológico é frequente; as alterações observadas acompanham as observadas na pele.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 - Referências Bibliográficas

1. ALEIRO, 1930, spud Bechelli.
2. ALONSO, A.M. - Eritema Nodoso na lepra. Bol. Serv. Nac. Lepra, 1572 - 85, 1956.
3. ARU, L. - Il quadro sieroproteico nella lepra. Ital.Sci. Med. Colon., 8 ; 527 - 42, 1958.
4. AZEVEDO, M.P. - Os níveis de compostos do nitrogênio não proteico e das proteínas séricas no sangue de enfermos lepromatosos. VIII Congresso Internacional de Leprologia. Resumos. Rio de Janeiro, 1963.
5. BALCELLS, A. - La clinica y el laboratorio. 7^a ed. Barcelona, Marin, 1970.
6. BASSOMBRIO, G.-- II Cong. Panam. Lepra, Rio de Janeiro , 46.
7. BECHELLI, L.M. & ROTBERG, A. - Compendio de leprologia . Departamento Nacional da Saúde, Ministério da Saúde, Serviço Nacional de Lepra, 1956.
8. BECHELLI, L.M. - Eritema nodoso leproso, caracteres clínicos, frequência, diagnóstico diferencial. Bol.Serv. Nac. Lepra, 1956, 15, a9 especial - 9 - 15.
9. BENHAMOU, E. - Les protéines sériques dans les maladies infectieuses. Electrophorèse dans la lèpre. Ann. Med., 48 : 225 - 44, 1947
10. BJUKING, E.P. - Classification des formes gigues de lepre (en russe). Vest. Derm. Venerol. SSSR, 37 : 46-53, 1963.
11. BONATTI, A.A. & LEBRON, E.J. - Fraccionamiento eletroforético en suero de leprosos. Rev. Fac. Med. Tucuman, 1 : 143 - 49, 1958.

12. BONOMO, L. et al. - Hypergammaglobulinemia, secondary macroglobulinemia and paraproteinemia in leprosy. Int. J. Leprosy, 37 : 280 - 87, 1969.
13. BRASIL, J. - Lesões lepróticas da mucosa bucal. Bauru , Faculdade de Odontologia de Bauru, da Universidade de São Paulo, 1973. Tese.
14. CANIZARES, O. et al. - Erythema nodosum type of lepra reaction. Arch. Dermatol., Chicago, 85 : 29 - 40, 1962
15. CASTELLANI, J.T. - Lepra visceral. Rev. Leprol., 4 703 - 17, 1969.
16. CHALA, 3.I. - Reaction leprosa y síndrome eritema-nudoso y eritema-polimorfo, simultaneos con descamacion eritrodermica generalizada. Rev. Fac. Med. Bogota, 8 : 201 - 40, 1939.
17. CHANG, K.S. et ai. - The immunobiologic phenomenon in leprosy patients. Chin. Med. J., 84 : 506 - 12, 1965
18. CHATTERJI, S.N. - Decapsulation of thickened nerve. Int. J. Leprosy, 3 : 113, 1935.
19. CHEKERDEMIAN, M. - Determinación del colesterol, fosfolípidos totales y proteínas totales y proteínas, glucoproteínas y lipoproteínas por electrophoresis en las distintas formas de lepra. Leprologia, 5 : 69 - 79, 1960.
20. COCHRANE, R.G. - A practical textbook of leprosy. London, Oxf. Univ. Press, 1947 - p. 98.
21. COCHRANE, R.G. - Leprosy notes. Monographie, Lubonda Congo Belge 1954 (in M.F. Lechat).
22. COELHO, L.L. - Técnicas de laboratório clínico - 3ª ed. Rio de Janeiro. Atheneu. 1968.
23. Congresso Internacional de Leprologia. VIII. Rio de Janeiro, 1963.

24. CONTRERAS, F. et al. - Proteínas plasmáticas en la lepra. In Congresso Internacional de Leprologia, 69 , Madri, 1953. Memoria. p. 781 - 92. 1954.
25. COTTINI, G.B. - Nuovo caso acuto di lebbra. Boll. Sezioni Reg. Giorn. Ital. Derm. Sif., n9 2 : 92 - 94,1932
26. COURMES, E. & BENTZ, H. - Construction of protein diagrams for Hansen's disease. Bull. Soc. Path. exot., 53 : 47 - 56, 1960.
27. DANIELSSEN, D.C. & BOECK, W. - Trait de la spedalsked ou elephantiasis des Grecs. Paris, J.B. Baillière , 1848, p. 208.
28. DAVISON, A.R. & KOUIJ, R. - Is erythema nodosum leprosum a favourable occurrence? Int. J. Leprosy, 25 : 91 98, 1957.
29. DAVISON, A.R. - Erythema nodosum leprosum. Leprosy Rev. 30 : 112 - 113, 1959.
30. DESIKAM, K.V. & JOB, C.K. - A review of post mortem findings in 37 'Eases of leprosy. Int. J. Leprosy, 36 32 - 44, 1968.
31. DE VITA, P. & BINI, L. - Osservazioni sul quadro sieroproteico della lebbra. Riv. Iost. Sieroter. Ital. , 33 : 188 - 98, 1958.
32. DHOPLE, A.M. & MAGAR, N.G. - Serum proteins in leprosy . Ind. J. Med. Res., 51 : 476 - 81, 1963.
33. DENNEY, O.E. & HOPKINS, R. - Specific leprous reactions and anormal vaccinia induced in lepers by small pox vaccination. U.S. Pub. Health Rep., 37 : 3141 - 51, 1922.
34. ERMAKOWA, N.I. - The histopathology of the reactive phase of lepromatous leprosy. Int. J. Leprosy, 8 : 159 - 166, 1940.

35. FERNANDEZ, J.M.M. - La réaction lépreuse et 1° erythème nouveau. Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 45 : 1271 - 74 , 1938.
36. FITE, G.L. - Leprosy from the histologic point of view. Arch. Path., 35 : 611 - 625, 1943.
37. FUJITA, K. - Symposium sur l'erythema nodosum leprosum . Cong. Jap. Lep., XXVII, La Lepro, 23 : 194, 1954.
38. FUKUSHI, K. - Histopathological study of the lepra reactional phase in human leprosy. Leprosy in (Comparison between the Eritema nodosum leprosum in human leprosy and lepra reactional phase experimental murine leprosy) Jap., vol. especial, 57 - 68, 1958.
39. FURNISS, A.L. - Testus in leprosy. Ind. J. Med. Sci. , 10 : 506 - 9, 1956.
40. GRABSTALD & SWAN - Genito urinary lesions with special reference to problem of atrophy of testes (and gynaemastre). JAMA, 149 : 1287 - 91, 1952.
41. GREPPI, C. - La leproreazioni. Il trattamento delle leproreazioni. Minerva Derm., 37 : 23 - 28 e 60 - 68, 1962.
42. HALLOPEAU, H. & GRANDCHAMP - Diagnostic des lèprides erythémateuses et de l'erythème nouveau. Bull. Soc. Fr. Derm. Syph., 16 : 153 - 4, 1905.
43. HALLOPEAU e LEMIERE - Lepre avec poussées aiguës et nodules suivant le trajet lymphatiques. Bull. Soc. Franc. Dermat. Syph., 1900 : 11.97.
44. HANKS, J.H. - Immunology and serology. Implications of cutaneous and serologic reactivity. Internat. J. Leprosy, 30 : 301 - 331, 1962.
45. HANSEN, G.A. & LOOTT, C. - Leprosy in its clinical and pathological aspects. Bristol, J. Wright, 1895.

46. HARTER, P. - apud Harter, p, 51
47. HARTER, P. - L'erythema nodosum leprosum de Murata. Revue de la littérature - étude de 185 cas. Bull.Soc. Path. Exot., 3 : 335 - 400, 1965.
48. HARTER, P. & TRINH-Thi-Kim-Mong-Don - Formes escarroti - ques d'erythema nodosum leprosum et leurs relations avec le phénomène de Lucio. Bull. Soc. Path. Exot., 55 : 993 - 1024, 1962.
49. HAYASHI Y. et KITAMURA, K. - Classifications of leprosy. Mem. VI Cong. Internat. Lepr., Madrid, 1953, p.1289 - 1291.
50. ISHIHARA, S.A. - A study of the serum proteins in leprosy. Int. J. Leprosy, 21 : 187 - 99, 1953.
51. JARDIM, C. & BEYTOUT, D. - Etude des protéines sériques du Soudanais hansénien par microélectrophorèse. Med. Trop., 20 : 81 - 101, 1960.
52. JEANSELME - La lèpre. Paris, 1936.
53. JHA, P. et al - Status of humoral immune responses in leprosy. Int. J. Leprosy, 39 : 14 - 19, 1971.
54. JOB, C.K. et al - Leprous orchitis in reactional borderline patients. Int. J. Leprosy, 31 : 273, 1963.
55. JOB, C.K. et al. - Erythema nodosum leprosum, a Clinical pathological Study. Int. J. Leprosy, 32 : 177 - 184, 1964.
56. JOB, C.K. et al. - Liver lesions in leprosy. Leprosy India, 37 : 358 - 364, 1965.
57. KEAN, B.E. & CHILDRESS, M.E. - A summary of 103 autopsies on leprosy patients on the isthmus of Panama. Int. J. Leprosy, 10 : 51 - 9, 1942.
58. KHANOLKAR, V.R. - Pathology of leprosy. Leprosy in theory and practice. Paris, Bristol, 1964, p. 125-151.

59. KITAMURA, S. e PEPLER - Opinions sur l'erythema nodosum leprosum (en japonais). La Lepro, 23 : 200, 1954.
60. KRAMARSKY, B. et al. - Lepromatous leprosy in reaction. Arch. Path., 85 : 531, 1968.
61. KOBAYASHI, W. - Detection of lepra bacillus in testicular tissues. Arch. Derm., 2, 1964. Summary In Jap. Med. World, 4 : 269 - 270, 1924.
62. KONO, M. & TSUGAMI, H. - On serum protein components and leucocyte percentage of erythema nodosum leprosum. La lepra, 21 : 98 - 102, 1953.
63. LANGUILLON, J. e CARAYON, A. - Les manifestations viscérales dans le lepre. In Languillon, J. e Carayon , A. Precis de leprologie clinique et therapeutique de la lepre en Afrique Noire. Paris, Masson, 1969.
64. LANGUILLON, J. - Classification et pathogénie des états réactionnels la névrite lépreuse. Acta Leprológica , nos 40-41 (39-50), 1970.
65. LEFROU, G. e BONNET, P. - L'équilibre protéique du serum sanguin des lepreux. Bull. Soc. Path. exot. , 27 : 35 -45, 1934.
66. LECHAT, M.F. e colaboradores - L'électrophorese des protéines sériques chez les lepreux congolais. Ann. Soc. belge Med. Trop., 6 : 535 - 66, 1961
67. LECHAT, M.F. - Le traitement de la réaction lépreuse, revue de la littérature at données actuelles. Maroc. Med., 1957, 36 : 1039 - 1062.
68. LEWIS, R.A. at EDWARDS, R. - A statistical study of 1.000 cases of leprosy observed in Rangoon for approximately two years. Internat. J. Leprosy, 1958 , 26, n9 3 : 236 - 246.
69. LIM, S.D. e FUSARO, R.M. - Leprosy II Iga an IgM immuno proteins in leprosy sera. Int. J. Leprosy, 35 :355 - 360, 1967.

70. LI, T'Ien, W e colaboradores - Leprosy lesions of internal viscera reference to the lesions of borderline leprosy and lepromatous reaction. Chinese Med. J.
71. LONDONO, G.F.; ARENAS, R.J. et MUVDI CHAHIN, F. - A new treatment of the leprotic reaction applied at the dermatological center of Bogota. Internat. J. Leprosy, 1963, 31, n° 4, 546.
72. LUNA, R. de - Estudio electrophoretico de lis seroproteínas em enfermos de lepra. Int. J. Leprosy, 35 : 231, 1967.
73. MARCHOUX, E. - Trait de Pathologie Exotique. 1919:7
74. MARGNI, R.A. e colaboradores - Estudio de las proteínas séricas en enfermos de lepra (por inmuno-electroforesis, por electroforesis en papel y por electroforesis en gel de acrilamida) Graficación 4 Cuantificación de la E. en gel de acrilamida. Rev. Argent. Lepro., 2 : 57 - 68, 1965.
75. MARQUES, A.L.V. - Correlações entre algumas reações sorológicas em lepra lepromatosa - 1972 - Tese de Doutorado, Faculdade de Odontologia de Bauru - USP.
76. MASANTI, J.G. - Proteínas séricas en la lepra. Modificaciones en las diferentes formas clínicas em la amiloidosis y acción de los gluco-corticoides. Leprologia, 4 : 143 - 151, 1959.
77. MAYAMA, A. - Electrophoretic studies in the protein distribution in the serum of leprosy patient. Sc. Rep. Inst. tohoku Univ. (Ser - C), 5 : 273 - 82, 1954 apud: Leprosy Rev., 25 : 209 - 10, 1954.
78. MAURANO, F. - Relações entre as lesões "inaparentes" da chamada lepra difusa e o eritema nodoso. Rev. Bras. Lepr., 7, nº esp., 167 - 170, 1939.
79. MAUZE, J. e ARNAUD, G. - L'electrophorese du serum de lepreux. Int. J. Leprosy, 22 : 55 - 60, 1954.

80. MEDINA, J.A. e colaboradores - Estudio electroforético de las proteínas sanguíneas en las diversas formas clínicas de lepra. Bol. Leprol., 1 : 7 - 8, 1957 .
81. MELAMED, A.J. e BARCIA, A.- El proteinograma seriado en la reacción leprosa tratada con hormonas anti- flogísticas. Leprologia, 3 : 57 - 67, 1958.
82. MELAMED, A.J. - La reacción leprosa. Med. Panamer., 1959 126 : 3 - 4, 55 - 73.
83. MELAMED, A.J. e colaboradores - Reacción leprosa y síndrome general de adaptación. Dia Med., 24, n4 60 , 1562 - 1565, 1952.
84. MIESCHER, G. - Zur histologie des Erythema Nodosum. Acta Dermato-Venereológica, 27 : 4477, 1947.
85. MIGUEL, S. e colaboradores - Proteínas plasmáticas en la lepra. Int. J. Leprosy, 22 : 47 - 54, 1954.
86. MILLE, R. & PAPA, F. - Contribution to the study of humoral changes in Hansen's disease: serum glycoproteins. Bull. Soc. Path. exot., 54 : 736 - 46, 1961.
87. MIRANDA, R.N. - Contribuição ao estudo do tema Eritema Nodoso na Lepra. Boletim do Serv. Nac. de Lepra , ano XV, nº especial, 86 - 90, 1956.
88. MITSUDA, K. and OGAWA, M. - A study of 150 autopsies on cases of leprosy. Int. J. Leprosy, 5 : 53 - 60, 1937
89. MONTEL, M.L.R. - Erythema Nodosum and Erythema Multiforme. Int. J. Leprosy, 14 : 351 - 352, 1951
90. MONTESTRUC, E.; PAPA, F. and HERMANTIN, G. - Les examens biologiques des états inflammatoires en pratique léprologique, plus particulièrement dans les réactions lépreuses. Bul Soc. Path. exot., 55 : 16 - 19, 1962.
91. MUELLING JR., R.J. - Serum proteins patterns in leprosy. I. Caville Survey. Int. J. Leprosy, 28 : 144 - 54, 1960.

92. MUIR, E. - Manual of Leprosy - Edinburgh - 1948.
93. MUIR, E. Lepra reaction and the general adaptation syndrome. Leprosy Rev., 33, nº 4, 240 - 251, 1962.
94. MURATA, M. - Ueber erythema nodosum leprosum. Jap. Z. fur Dermat. U. Urol., 12 : 1013 - 1051, 1912.
95. NEIL, M.H. & DEWAR, M.M. - The plasma proteins in leprosy. Publ. Health Bull, 168 : 1 - 20, 1927.
96. OPROMOLLA, D.V.A. - Contribuição ao estudo da terapêutica da lepra (hanseníase). Bauru, Faculdade de Odontologia de Bauru, USP, 1972. Tese de Doutorado.
97. OPROMOLLA, D.V.A. e MARQUES, M.B. - A talidomida no tratamento da reação leprótica. Rev. Bras. de Leprologia, p. 41 - 49.
98. ORBANEJA, J.G. & GARCIA PEREZ, A. - Eritema nodoso en la lepra. Actas Dermosifiliograficas, 42 : 258 - 272, 1951.
99. ORBANEJA, J.G. & GARCIA PEREZ, A. - Lepra, Madrid, Rey Montalvo, 1953.
100. PAUTRIER, L.M. at al. - L'erytheme noeux an tours de diverses infections. Bull. Soc. Fr. Derm. at Syph. 45 : 1207 - 1226, 1938.
101. PEPLER, W.S. at al. - The histopathology of acute panniculites nodosa lepra. Int. J. Leprosy, 23 : 53 - 60, 1955.
102. PHILIPPSON, L. - Intorno agli eritemi lebbrosi e alla flebite lebbrosa. Giorn. Ital. Mal. Vener Pelle, p. 279 - 289, 1899.
103. PINKERTON, F.J. - Leprosy of the upper respiratory tract Int. J. Leprosy, 1940, p. 243.
104. PITT, A.L. at al. - Reaction leprosa manifestaciones humorales y su correlación clínica. Leprologia, 7 : 127 - 132, 1962.

105. PORTUGAL, H. - Estrutura histologica; outros dados laboratoriais; bacterioscopia. Bol. Serv. Nac. Lepra, 15 : 16 - 22, 1956
106. POWELL, C.S. & SWAN, L.L. - Leprosy pathologic changes observed in 50 consecutive necropsies. Am. J. Path. 31 : 1131 - 1147, 1955.
107. RABELLO, F.E. - Patologia geral do eritema nodoso. Bol. Serv. Nac. Lepra, 15 : 30 - 40, 1956.
108. RAMOS E SILVA, J. - Eritema nodoso na lepra. Bol. Ser. Nac. Lepra, 15 : 5 - 8, 1956.
109. RAMU, G. & RAMANUJAM, R. - Reactive states in lepromatous leprosy. A study clinical and bacteriological aspects. Leprosy in India, 36 : 3 - 19, 1964.
110. RATH DE SOUZA, P. - Estrutura histológica, outros dados laboratoriais, bacterioscopia. Bol. Serv. Nac. Lepra, 15 c 26 - 29, 1956
111. REISS, F. - Erythema nodosum leproticum. Chin. Med. J. 52 : 367 - 376, 1937. Int. J. Leprosy, 5 : 427 - 432, 1937.
112. RICHTER, R. - Bemerkungen zur Histologie der lepreareaktion nach Conteben. Dermat. Wchxhr, 134, nº 40, 1071 - 1077, 1956.
113. RIDLEY, D.S. - A bacteriologic study of erythema nodosum leprosum. Int. J. Leprosy, 28 : 254 - 266, 1960.
114. RIDLEY, D.S. - The SFG (solid, fragmented, granular) index for bacterial morphology. Leprosy Rev, 42 : 96 - 97, 1971.
115. RISI, J.B. - Prognóstico e tratamento do Eritema Nodoso na Lepra. Boletim do Serv. Nac. de Lepra, ano XV, nº especial, 59 - 63, 1956
116. ROSS, S.H. e GEMAR, F. - Studies on serum proteins in leprosy. The alpha, beta and gamma globulin fractions Int. J. Leprosy, 11 : 445 - 52, 1951

117. SAGHER, F. et al. - Complement and immunoglobulin determinations in leprosy and lepra reaction. Int. J. Leprosy, 39 : 541 - 43, 1971.
118. SCHUJMAN, S. - Effect of lepra reaction in lepromatous leprosy - Int. J. L. Leprosy, 1957, 25, vol.4 : 403 - 408.
119. SEHGAL, N. - Electrophoretic patterns of serum proteins in leprosy. Int. J. Leprosy, 36 : 413 - 16, 1968.
120. SEIBERT, F.B. e NELSON, J.W. - Electrophoresis of serum Serum proteins in tuberculosis and other chronic des cases. Amer. Rev. Tuberc., 47 : 66 - 77, 1943
121. SÉRIE, C. & SCHALLER, K.F. - L'electrophorése et la lepre. Bull. Soc. Path. exot., 50 : 17 - 21, 1957.
122. SILVA, C. e ANDRADE, L. de - Arq. S. Nac. Lepra, 1952 , 10 - 27.
123. SOUZA CAMPOS, N. - Patologia geral do eritema nodoso . Bol. Serv. Nac. Lepra, 15 : 41 - 45, 1956.
124. SOUZA CAMPOS, N. & RATH DE SOUZA, P. - Estados reacio - nais na lepra. Rev. Bras. Leprol., 25 : 3 - 18, 1957
125. SOUZA LIMA, L. & MAURANO, F. - Reação Leprótica - Rio de Janeiro, Serviço Nacional de Lepra, 1949.
126. SUGAI, T. & MONOBE, I - Histologischer befund der ery - thema nodosum leprae. Jap. J. F. Derm. u Urol., 13: 997 - 1006, 1913.
127. SUSMAN, I.A. - Clinical observation on erythema nodosum leprosum. Leprosy Rev., 29 : 227 - 331, 1958.
128. TAMBLYN, E. & HOKAMA, Y.C. - Reactive protein, immuno - globina auaí serum protein analysis of sera from , ca - ses of lepromatous leprosy and tuberculosis. Int. J. Leprosy, 37 : 68 - 73, 1969.

129. TARABINI, G. - Consideraciones del origen de la disproteinemia hanseniana y sus efectos. Rev. Leprol.Fontilles, 4 : 227 - 34, 1957.
130. TERCENIO DE LAS AGUAS, J. - Estudio de las lesiones renales en la lepra. In Resúmenes del VII Congreso Ib. Lat. Amer. Derm., Caracas, 1971, p. 222.
131. THOMAS, G. et al. - Changes in renal function during reactive phase of lepromatous leprosy. Int. J. Leprosy, 38 : 170 - 176, 1970.
132. THOMAS, E. e ANANTHACARI, M.D. - Serum protein determinations leprosy patients. J. Ass. Phycens India , 14 : 135 - 39, 1966.
133. TILAK, C.I. - Acuté epididymo-orchitis in lepromatous leprosy. Lep. Rev., 39 : 31 - 36, 1968.
134. TISELIUS, A. - Eletrophoresis of serum globulin. Bioch J., 31 : 313 - 17, 1937.
135. TISELIUS, A. & RABAT, E.A. - Eletrophoretic study of immune sera and purified antibody preparation. J. Exp. Med., 69 : 119 - 31, 1939.
136. TURK, J.L. - Imunologia em clínica médica. Tradução da 2ª edição inglesa. São Paulo - Livraria Manole Importação e Comércio Ltda. - 1973.
137. ULRICH, M.; PINARDI, M.E. & CONVIT, J. - A study of antibody response in leprosy. Int. J. Leprosy, 37 : 22 - 27, 1969.
138. VENEGAS, R.S. et MEDINA RAMIREZ, M. - Eritema nodoso leproso atípico. Prensa Méd , 13, 1947.
139. VIRCHOW, R. - Die krankhaften Geschwulste, vol. 2. Berlin, Hirschwald, 1864.
140. WADE, H.W. - The nature of the Erythema nodosum type of reaction lesions in lepromatous leprosy, with special reference to affects of repeated reactions. Mem. VI - Conf. Internet. Lepr., Madrid, 1953, 725 729.

141. WATERS, M.F.R. - Methodology in drug trial in leprosy. Report. World Health Organization, 1968.
142. WATERS, M.F.R. and RIDLEY, D.S. - Necrotizing Reactions in Lepromatous Leprosy acinical and Histologic study - Int. J. Lepr., 31 (4) : 418 - 436, 1963.
143. WAYSON, N. - U.S. Pub. Health Rep., 1934, n° 41, 1201.-
144. WOLCOTT, R.R. - Erythema nodosum in Leprosy. Int. J. Leprosy, 15 : 380 - 388, 1947.

