

6. DISCUSSAO

As características clínicas, patológicas e conduta terapêutica no ENH são bem conhecidas^{5,10,27}. O entendimento do quadro anátomo-patológico e da fisiopatologia desta reação tem facilitado o reconhecimento e a compreensão das diversas manifestações deste epifenômeno da hanseníase. Os vários estudos efetuados na tentativa de identificar os mecanismos envolvidos nesta reação não foram capazes de elucidar totalmente sua patogênese. Assim, são pertinentes trabalhos bem conduzidos e criteriosos sobre o ENH com o fito de colher novas informações sobre sua patogenia, que possam conduzir a progressos no seu tratamento e prevenção.

Analisando as características histológicas vemos que correspondem, de modo geral, as descrições dos autores^{5,10,27,33,53,56,72} citados na revista de bibliografia. Basicamente temos reação inflamatória aguda ou sub-aguda, com graus variados de intensidade (Tabela 3) assentados sobre infiltrados virchovianos. O estudo histopatológico não demonstrou as alterações próprias das vasculites agudas de pequenos vasos superficiais, isto é, necrose de parede vascular com deposição de fibrina, leucócitoclasia e extravasamento de hemácias, presentes nas vasculites chamadas alérgicas e que são relacionadas à de posição de IC23. A participação dos pequenos vasos na reação é representada por dilatação vascular, tumefação endotelial

que, por vezes, é proeminente e exsudação neutrofilica. Em capilares e vênulas, ao nível de focos exudativos mais densos, observamos deposição de fibrina na parede ou luz vascular. Raramente notamos extravasamento de hemácias (figs 21,22). Estas alterações poderiam sugerir vasculites. No entanto, trombose de vasos em áreas de maior exsudação neutrofilica é compatível com as alterações que ocorrem nos vasos mais centrais do processo inflamatório agudo, onde o aumento de viscosidade sanguínea aliado a alterações endoteliais cria condições para a formação de trombose. O extravasamento de hemácias pode também fazer parte da reação inflamatória aguda correspondendo a um grau entre o de permeabilidade veno-capilar. Por outro lado, sempre estas alterações vasculares ocorreram em áreas onde a reação exsudativa era intensa e nunca como fenómeno inicial, isolado, corno e próprio das vasculites por IC (fig 22).

Deste modo, concordamos com WADE⁷⁹, RATH de SOUZA⁵⁴ e REA⁶⁰ que as alterações observadas a nível de capilares e vênulas não definem vasculites, mas sim, a participação própria destes segmentos da circulação sanguínea no processo inflamatório agudo.

MURPHY et al. 41 realizaram um estudo de microscopia ótica e eletrônica relatando o encontro de vasculite em setor de circulação terminal, porém, os critérios adotados por estes autores para definirem vasculites, não são inteiramente

convinentes.

As alterações observadas nas pequenas veias e artérias do plexo dérmico profundo e tecido celular subcutâneo podem ser rotuladas de vasculites (figs 7, 8, 10, 11). Estes segmentos da circulação não participam dos fenômenos exsudativos da inflamação aguda e, a presença de reatividade endotelial (tumefação e proliferação), edema, exsudação sero-fibrino-neutrofilica com dissociação da parede muscular espessamento sub-endotelial, caracterizam uma inflamação de parede vascular, portanto, uma vasculite.

Para WADE⁷⁹ estas alterações dos vasos do derma profundo e tecido celular subcutâneo seriam secundarias ao processo inflamatório presente nos tecidos adjacentes, fato este conhecido da patologia geral. Somos, porém, mais favoráveis às observações de RATH DE SOUZA⁵⁴, para quem o envolvimento destes vasos esta na dependência da infiltração dos mesmos por macrófagos e bacilos.

Analisando os achados imunohistoquímicos verificamos inicialmente que, em relação às Ig, tivemos apenas dois casos onde houve depósito de IgM na ZMB. Em doze casos com ENH e em dois livres desta reação, observamos depósitos do frações do complemento neste local (figs 23, 24). Em três biópsia de ENH os depósitos só foram verificados a este nível.

Observações semelhantes foram feitas por QUISMO RI051 et al, A localização e a aparência granular dos depósitos fluorescentes sugeriram aos autores que as Ig envolvidas poderiam ser auto-anticorpos dirigidos contra Ag cutâneos. Contudo, BULLOCK⁹ et al, investigando sete pacientes virchovianos livres de ENH observaram depósitos lineares fluorescentes de IgM na junção derme-epiderme. Para verificar a procedência dos anticorpos envolvidos na reação, os autores empregaram a técnica de imunofluorescência indireta, utilizando soro destes pacientes, em substrato de pele humana sadia e de macaco. Os resultados negativos obtidos nestes testes sugeriram que os depósitos de IgM encontrados na pele de pacientes virchovianos não seriam provocados por auto-anticorpos, mas si, devido a reação cruzada entre Ag de M. leprae e componentes da membrana basal da epiderme. Sugeriram ainda que a membrana basal poderia atuar como uma armadilha para os IC resultantes tanto de sua propriedade de retenção ou por afinidade desta pelos IC.

Mais recentemente, NAAFS et al 42, empregando 17 tipos de anticorpos monoclonais dirigidos contra o M.leprae, observaram que 8 destes reagem com determinantes antigênicos presentes em células basais, queratinócitos, parede arteriolar, substancias intercelulares, extrato córneo e axônios de nervos periféricos de pele humana normal. Estes resultados sugeriram a existência de similaridade ou mesmo identidade entre os deter

minantes antigênicos de tecidos humanos e aqueles presentes no M.leprae.

Frente a estas observações e aliado ao fato de termos observado depósitos fluorescentes em dois casos livre de reação, acreditamos que a identificação destes depositado na ZMB são manifestações inespecíficas ao quadro de ENH.

Para compararmos e interpretarmos as relações entre os depósitos vasculares de frações do complemento e quadro histopatológico, necessitamos confrontar estes achados para cada biópsia, ou seja:

- Biópsia 4a;

Imunofluorescência: depósitos de C3 e Clq em vasos de pequeno calibre próximos a ZMB.

Histopatologia : reação de grau discreto.

Baciloscopia : 2++ (bacilos no infiltrado; e endotélio vascular).

- Biópsia 7a:

Imunofluorescência: depósito de Clq em vasos de pequeno calibre próximos a ZMB,

Histopatologia : reação de grau moderado.

Baciloscopia : 1+ (bacilos em ramos nervo-
sos).

- Biópsia 13:

Imunofluorescência: depósito de C3 em vasos
calibrosos do derma pro-
fundo (fig 25).

Histopatologia : reação de grau moderado com
vasculites alterativas, ex-
sudativas e necrotizantes
em vasos do derma profundo
e tecido celular subcutâneo

Baciloscopia : negativa.

- Biópsia 14a:

Imunofluorescência: depósito de C1q em vasos de
pequeno calibre próximos a
ZMB e, em vasos de médio ca-
libre, em toda a extensão
do derma.

Histopatologia : reação de grau intenso com
vasculites alterativas no
derma profundo e tecido ce-
lular subcutâneo.

Baciloscopia : 4+ (bacilos em infiltrado ,
parede e endotélio vascular
presença de bacilos típi-
cos).

- Biópsia 14b:

Imunofluorescência: depósito de Clq em vasos de pequeno calibre próximos a ZMB.

Histopatologia : reação de grau intenso com vasculites alterativas no derma profundo e tecido celular subcutâneo.

Baciloscopia : 5+ (bacilos no infiltrado e endotélio vascular).

- Biópsia 16a:

Imunofluorescência: depósito de r i em vasos pie pequeno calibre próximo a ZMB e Clq em vasos reais calibrosos localizados em toda a extensão do derma.

Histopatologia : reação de grau intenso com vasculites alterativas em vasos do derma profundo.

Baciloscopia : 4i- (bacilos no infiltrado e nervos).

- Biópsia 17:

Imunofluorescência: depósitos de Clq em vasos de pequeno calibre e de C3 e Clq em vasos mais calibrosos do derma profundo (figs 26, 27) .

Histopatologia : reação de grau intenso, inclusive com microabscessos.

Baciloscopia : 2+ (bacilos no infiltrado).

- Biópsia 18a:

Imunofluorescencia: depósitos de C3 e Clq em vasos calibrosos do derma médio profundo (fig 28).

Histopatologia : reação de grau moderado; vasculite alterativa no derma profundo.

Baciloscopia : 3+ (bacilos no infiltrados, e endotélio vascular) .

- Biópsia 20a:

Imunofluorescência: depósito de Clq em vasos de vários calibres localizados em toda a extensão do derma.

Histopatologia : reação de grau moderado; vasculites alternativas no derma profundo.

Baciloscopia : 3+(bacilos em infiltrados, nervos e endotélio vascular)

- Biópsia 22.

Imunofluorescencia: deposito de Clq em vasos de médio e pequeno calibre localizados em toda a extensão do derma. Depósito de C3 em vasos mais calibrosos

do derma profundo(figs 29,30,31,32).

Histopatologia : reação de grau intenso com vasculites alterativas e exsudativas no derma profundo e tecido celular subcutâneo.

Baciloscopia : 1+ (bacilos no infiltrado).

Analisando as relações acima, observamos que os depósitos de frações do complemento em pequenos vasos ocorreu principalmente junto a ZMB (fig.23) e não correspondeu a presença de vasculites nesta localização, sugerindo uma correlação entre intensidade da reação e presença destes depósitos. Os depósitos fluorescentes em pequenos vasos coincidiam em 3 fragmentos com a presença de bacilos no endotélio vascular. Esta associação favorece o papel dos IC no desenvolvimento da reação inflamatória aguda sem caracterizar uma vasculite.

Na verdade depósitos de IC na parede de pequenos vasos podem representar um estímulo á reação inflamatória, propiciando dilatação vascular, aumento da permeabilidade e exsudação de e elementos figurados sem caracterizar vasculite. Esta seria uma reação quase fisiológica" dos IC depositados naqueles locais enquanto as vascutites seriam uma exacerbação

deste processo, definindo pois, um processo imunopatológico.

Em relação aos depósitos de frações do complemento em vasos mais calibrosos e profundos do derma e tecido celular subcutâneo observados em sete casos (figs 25, 26, 27), notamos que em seis casos houve relação entre os depósitos e a presença de vasculites alterativas e/ou exsudativas e/ou necrotizantes; em três casos detectou-se bacilos em parede vascular ou endotélio. Esta relação condiz com a colocação de RATH DE SOUZA⁵⁴ de que o envolvimento inflamatório dos vasos mais calibrosos esta na dependência de infiltração especifica prévia da parede vascular. Podemos raciocinar que o Ag na parede vascular provocaria a formação de IC a este nível, estimulando o afluxo de elementos exsudativos a partir de capilares e vênulas situados em sua periferia.

De modo geral, podemos dizer que a correlação dos dados histopatológicos com os dados imunohistoquímicos não nos permite sugerir uma patogênese para o ENH. Analisando os achados histopatológicos onde verificamos que a reação exsudativa é sempre mais intensa em localização extravascular e, que os vasos da circulação terminal apresentam alterações compatíveis com sua participação na reação aguda, somos tentados a aceitar a hipótese de alguns autores^{7,8,66} na qual os IC se formariam, também, em localização extravascular. Assim, na evolução da hanseníase virchoviana, mesmo nos estados regressivos, há a

fluxo constante de monocitos sangüíneos para manter o "turnover" do infiltrado macrofágico, portanto, a nível de lesões específicas há sempre um afluxo sangüíneo acima das condições basais, tanto e que as lesões são em geral "eritemato-ferruginosas" e a permeabilidade aumentada para passagem de células sangüíneas, possibilita também a passagem de Tg e complemento. A medida em que os macrófagos no rompem e liberam Ag para o interstício há condições para formação de IC nesta localização e conseqüente estímulo à reação inflamatória aguda. Enquanto nas fases ativas progressivas da hanseníase virchoviana os bacilos podem ser encontrados em grande quantidade no endotélio dos vasos da circulação terminal, com a terapêutica e regressão da infecção estes desaparecem do endotélio, permanecer do nos macrófagos do infiltrado, ramos nervosos, músculos eretores, parede de vasos mais calibrosos e bainha de pelos. A parede dos vasos mais calibrosos funcionaria como localização extravascular para os capilares e vênulas que se dispõem em sua periferia, A partir destes vasos, o exsudato inflamatório penetraria e dissociaria sua parede muscular e sub-endotélio. Esta interpretação patogênica teria comprovação na imunofluorescência se encontrássemos depósitos fluorescentes extravasculares e na parede dos vasos mais calibrosos. Nesta última localização os depósitos foram encontrados com grande freqüência associados às alterações inflamatórias e não conseguimos detectá-los em localização extravascular. Resta a hipótese de

que o afluxo neutrofílico tenha provocado a digestão da maior parte dos IC ou que seus elementos tenham passivamente se deslocado até serem retidos na ZMB.

A não detecção de IC devido a prévia fagocitose e destruição por neutrófilos e fato já referido nas vasculites alérgicas. Estes elementos podem, no entanto, ser detectados quando, nos processos de vasculites, provocamos artificialmente a reação pela injeção de histamina em pele sadia e realizamos biópsias seqüenciais prévias a formação da púrpura palpável. Os elementos do IC permaneceriam na parede de vasos mais calibrosos porque nestes a estrutura é mais complexa que o meio extravascular do restante do derma.

Toda discussão é baseada em conjecturas calcadas nos achados histopatológicos e imunohistoquímicos confronta dos com os conhecimentos da patologia inflamatória, imunopatologia e da literatura pertinente. Na realidade o que existe de palpável no presente trabalho é que, em lesões de ENH detectamos com freqüência IC. Estes achados apontam para a participação da imunidade humoral na gênese deste fenômeno conforme sugere a maioria dos trabalhos. Consideramos, no entanto, que os mecanismos desta participação ainda permanecem pouco esclarecidos.

Nosso material não nos fornece dados suficien-

tes para discutirmos as outras hipóteses patogênicas do ENH. Vários pesquisadores^{16,37,39,60,80} propuseram que o desencadeamento do ENH seria devido a queda na atividade das células T supressoras alterando a relação CD4+/CD8+ encontrada na hanseníase virchoviana fora dos períodos reacionais. Segundo os autores, isto permitiria uma expressão da IMC suficiente para a formação de Ig e, conseqüentemente, IC. Esta é uma hipótese atrativa, principalmente para estabelecermos uma via através da qual alguns fatores desencadeariam o ENH. No entanto, sempre podemos contrapor que esta supressão seja mais uma conseqüência do que uma causa, desde que na evolução desta reação fatores inespecíficos podem estimular, também, de maneira inespecífica, a imunidade celular.

Ainda merecem considerações alguns achados do presente trabalho. No caso 14 o infiltrado virchoviano apresentava-se ativo em progressão, sendo que o ENH em geral incide em casos regressivos durante o tratamento específico. Na verdade, em paciente virchoviano em atividade, o infiltrado não mostra a mesma fase evolutiva em uma mesma lesão ou lesões diferentes. Um foco de infiltrado virchoviano mostra tendência natural à regressão que se acentua com o tratamento. Dentro dos macrófagos os bacilos proliferam, em grande parte se fragmentam e sua interação com as organelas citoplasmáticas da origem à progressiva vacuolização, própria do estado regressivo, ao mesmo tempo outros macrófagos fagocitam bacilos viáveis provenientes da

rotura dos mais antigos. Estes macrófagos mais jovens, ou formam novos focos no local ou se dirigem para outras localizações orgânicas disseminando a infecção e dando origem a novos focos ativos e em progressão. Assim, um paciente virchoviano ao lado de infiltrados ativos em progressão mostra focos regressivos que criam condições para o desenvolvimento do ENII.

Dois casos (2 e 13) mostram, na vigência de ENH, infiltrado virchoviano residual. Nesta situação, a reação deve-se desencadear porque o Ag está presente nos focos, porém sem a expressão morfológica bacilar.

Finalmente, temos o caso 14, onde um paciente associou alterações compatíveis de ENH com lesões de eritema necrosante, características do fenômeno de Lúcio. Neste caso a biópsia apresentava um intenso parasitismo das células endoteliais dos vasos de vários calibres por bacilos (figs 12, 13) com frações importantes de bacilos típicos. Uma das explicações neste caso, se baseia no que dissemos a respeito da variabilidade de aspectos evolutivos que apresentam os infiltrados na hanseníase virchoviana ativa, ou seja, onde o infiltrado era mais regressivo e com bacilos granulosos houve reação de ENH (figs 14,15) e onde o infiltrado era mais progressivo com presença de bacilos típicos, principalmente no endotélio vascular, desenvolveu-se o fenômeno de Lúcio (figs 16 a 20). Uma explicação patogênica para o fenômeno de Lúcio é que

a presença do Ag no endotélio de capilares e vênulas varia a formação de IC nestes vasos, desenvolvendo-se, então, uma verdadeira vasculite leucocitoclastica com necrose da parede dos vasos, deposição fibrinóide, leucocitoclasia e necrose epidérmica.

Não foi realizada avaliação imunohistoquímica na biópsia do fenômeno de Lúcio, mas a biópsia de outra área mostrou depósito muito nítido de Clq em vasos de pequeno calibre e parede de vasos mais-calibrosos do derma profundo, o que demonstra a participação de IC neste fenômeno.

É possível que esta hipótese corresponda à verdade, porém nos chama a atenção que no fenômeno de Lúcio a necrose é generalizada acompanhando a distribuição dos infiltrados desde a profundidade. Neste caso, poderíamos sugerir que as vasculites alterativas do derma profundo (figs 10, 11, 19) e tecido celular subcutâneo sejam alterações primárias, bloqueando o retorno venoso e propiciando o aspecto livedóide da pele durante este fenômeno, produzindo assim, alterações microscópicas semelhantes às observadas na mucosa intestinal, durante a fase estagnante do choque irreversível,