

## 2. REVISTA DA LITERATURA

### 2.1. Histórico

A observação do ENH data de muitos anos<sup>6,13,24,26</sup> Contudo, os diversos pesquisadores que o descreveram, empregaram diferentes terminologias, tais como: pseudo exacerbação, "epileprose", hipodermite nodular leprosa reciclivante, "acute lepra reaction", "nodosas acutae leprae"<sup>2,11,34,52,54</sup>

Em 1929, LARA & RODRIGUES<sup>29</sup> adotaram o termo "reação leprotica" quando da descrição desta condição, o que foi aceito na Conferência sobre hanseníase em Manila, 1931<sup>30</sup> Embora a terminologia ainda permanecesse confusa durante alguns anos, o caráter agudo desta reação foi confirmado pela imensa maioria dos hansenologistas<sup>4,10,44,50,54,64,71,72</sup>

O estudo clínico e histopatológico realizado por WADE (1934)<sup>78</sup> iniciou nova fase no conhecimento das reações verificadas nas diversas variedades clinicas da hanseníase. Neste estudo estabeleceu dois tipos de reações dependentes da reatividade do organismo frente ao M.leprae. Sugeriu a terminologia "reação leprótica tuberculóide" para designar processos agudos que ocorrem na hanseníase tuberculóide e "reação Leprotica comum ou lepromatosa" àquelas observadas na hanseníase virchoviana. Isto posto, os fenômenos agudos que ocorrem nesta varie-

dade clinica passaram a ser investigados em separado e, sob esta denominação, foram incluídos os fenômenos anteriormente descritos como: lepromatização aguda, eritema polimorfo e o então eritema nodoso leproso, aqui designado eritema nodoso hansênico.

## 2.2. Aspectos Clínicos

MURATA (1912)<sup>40</sup> descreveu uma condição vista em um terço a um quarto dos casos virchovianos. Os aspectos clínicos incluíam sintomas já conhecidos nas doenças eruptivas comuns e eram acompanhados por febre e calafrios. As lesões mostravam-se hipersensíveis e elevadas, de coloração vermelhões carlate, consistência sólida e elástica, apresentando-se solitárias ou confluentes. Estas originavam-se na face e, em seguida, atingiam locais onde existiam hansenomas e a superfície flexora dos membros. De acordo com o autor, este fenômeno geralmente apresentava curso agudo podendo, ocasionalmente, tornar-se subagudo ou crônico. Tendo em vista que tal reação assemelha-se às condições clínicas vistas no eritema nodoso, designou-o de "eritema nodoso leproso".

Após esta descrição inicial, muitos autores estudaram os vários aspectos clínicos do ENH, tais como, características clínicas, localização das lesões e comprometimento visceral<sup>5,17,74</sup>

JOB et al.(1964)<sup>28</sup> estudando 36 pacientes virchovianos com ENH propuseram três padrões evolutivos da reação:

a) padrão agudo: lesões cutâneas e todas as outras manifestações de caráter sistêmico, com resolução em duas a três semanas;

b) padrão sub agudo : surtos de erupção nódular a intervalos aproximados, que se resolviam após dois a três meses de evolução;

c) padrão crônico: surtos sucessivos, às, vezes por vários anos.

HARTER (1965)<sup>25</sup> apresentou um dos trabalhos mais completos sobre ENH, descrevendo predromos, manifestações cutâneas, quadro sistêmico e manifestações extracutâneas. Referiu presença de nódulos de ENH em mucosa bucal e faríngea. Descreveu que a incidência maior do surto se faz no primeiro ano de tratamento, mas que 13,5% dos pacientes, apresentavam surtos reacionais na fase de pre-tratamento.

RIDLEY (1969)<sup>64</sup> chamou atenção para o fato do aparecimento de pequenos nódulos dolorosos vermelhos não ser a única manifestação desta condição. Segundo o autor, o ENH severo poderia originar grandes placas que necrosavam e ulceravam e, a pele não seria o único órgão afetado. Os linfonodos, fígado, baço estariam freqüentemente aumentados e habitualmente o correriam iridociclites, orquite e espessamento doloroso de nervos. Embora menos comumente, poder-se-ia observar inchaço de articulações e nefrites. A maioria destas inflamações foram vistas em locais onde bacilos era freqüentemente achados, e, o centro da reação, coincidia com o foco bacilar. Por não ser es

te o caso das articulações, rim e, possivelmente, o trato uveal, o autor sugeriu ser este fenômeno uma condição alérgica.

BASTAZINI (1973)<sup>5</sup> realizando um estudo bem detalhado em 27 pacientes em surtos de ENH avaliou, entre outros, os aspectos clínicos da reação. Da comparação de seus resultados com dados existentes na literatura, concluiu que o ENH pode ser definido basicamente, do ponto de vista clínico, por apresentar lesões superficiais ou profundas, com ou sem supuração e por manifestações extracutaneas que podem aparecer isoladamente.

Como as características clínicas do ENH foram bem definidas nos trabalhos realizados até a década de 70, poucos estudos posteriores trazem novas contribuições a este aspecto.

PFALTZGRAFF & BRYCESON (1985)<sup>47</sup> descreveram que, de maneira geral, a reação de ENH ocorreria em pacientes multi-bacilares caracterizando-se por inflamação aguda em qualquer órgão ou tecido onde o *M. leprae* estivesse presente. Na pele, a reação apresentaria-se como pápula (2 a 5mm) ou como nódulos grandes, dolorosos e moles, As estruturas poderiam ser superficiais ou profundas, arredondadas, com margens pouco definidas e coloração acastanhada. As pápulas poderiam tornar-se pústulas ou, simplesmente, ulcerar. As lesões são mais comuns na face e superfície extensora dos membros, embora o tronco também

fosse atingido. As lesões tenderiam a ocorrer no mesmo local e se não fossem reabsorvidas completamente, poderiam desenvolver paniculite dolorosa crônica que persistiria por meses ou anos. Tanto a pele como o tecido subcutâneo inflamado envolveriam a face subjacente, músculos e ossos e, deste modo, poderiam imobilizar mãos, pés e mesmo a face. Como a vascularização é pobre, um simples trauma poderia levar a ulceração. A reação de ENH freqüentemente causaria neurite que, quando severa, poderia tornar-se dolorosa, com perda de função. Seriam também comum no ENH frites, episclerites e orquites. Alterações delinfnodos poderiam acompanhar e, ocasionalmente, dominar a reação. Deste modo, o ENH produziria uma doença generalizada, com temperatura em torno de 40°C, geralmente ao final da tarde. O paciente tornar-se-ia exausto e prostrado pela dor, febre, anorexia, insônia e depressão. A face, mãos e pés tornar-se-iam edemaciados e o baço palpável. A função renal poderia estar temporariamente danificada.

### 2.3. Aspectos histopatológicos

As observações histopatológicas do ENH tiveram início em 1892, quando PHILIPPSON , observando quatro casos de hanseníase "com pápulas rosadas e depois azuladas", verificou que eram constituídas por trombose de veia do plexo intradérmico, com degeneração fibrinóide e, infiltradas por polimorfonucleares (PMN) no centro do infiltrado de células de Virchow, sem afetar a artéria correspondente. Este quadro também foi descrito por MURATA<sup>40</sup>.

As descrições histopatológicas que se seguiram 4,13,24,45,52 nem sempre estiveram restritas ao ENH, uma vez que as características deste fenômeno não se encontravam bem estabelecidas. Deste modo, não podem ser comparadas à luz dos atuais conceitos desta reação.

WADE (1953)<sup>9</sup> observando o quadro histopatológica do ENH descreveu que a reação não era necessariamente um processo inflamatório agudo, apresentando, com freqüência, infiltrado inflamatório mononuclear, associado a dilatação vascular e edema intersticial. Assumiu que o processo se manifestava em áreas de infiltrado específico, previamente regressivo, citando a pequena quantidade de bacilos encontrada. Relatou que o processo, na grande maioria dos casos, era visto no tecido celular subcutâneo e, em outras ocasiões, nas porções altas do derma. As rea

ções vasculares comuns ocorreriam a nível de venulas e capilares sem definirem vasculites. Sustentou que as vasculites não constituíam manifestação inicial do processo e que, quando estas estavam presentes, seriam secundárias ao processo inflamatório dos tecidos circunvizinhos.

RATH DE SOUZA (1956)<sup>54</sup> descreveu o quadro histopatológico da reação hansênica como sendo, basicamente, um processo inflamatório exsudativo, apresentando dilatação vascular, tumefação endotelial, edema intersticial e exsudação neutrofílica que incidiam sobre infiltrados virchovianos com características regressivas. Ressaltou que a exsudação de neutrófilos poderia ser fugaz, de modo que estes elementos, não seriam observados no ENH biopsiado mais tardiamente. Com relação ao comprometimento vascular, comentou que as alterações dos pequenos vasos faziam parte da própria reação inflamatória aguda ou sub-aguda e que, o envolvimento da parede dos vasos maiores estaria na dependência da infiltração previa dos mesmos pelo infiltrado virchoviano. O número de bacilos era variável, desde abundantes até raríssimos, podendo mesmo ser negativo. Predominavam, nestes achados, bacilos granuloses coincidindo com o aspecto regressivo da lesão.

RIDLEY (1960)<sup>62</sup> avaliando baciloscópicos nas lesões de ENH e em áreas de infiltração específica antes e durante a reação, verificou que nas lesões cutâneas, os



bacilos eram relativamente granuloso antes do surto e que, a queda numérica dos mesmos, estava correlacionada com o desenvolvimento do ENH. Segundo o autor, o número e a granuloso dos bacilos nas lesões de ENH eram semelhantes aos observados nas áreas de infiltração específica, a exceção dos locais da reação, onde o número de bacilos era menor.

JOB et al (1964)<sup>28</sup> estudando 36 casos de pacientes virchovianos com ENH observaram que, histopatologicamente preponderavam quadros exsudativos agudos sendo freqüente o encontro de vasculites, necrose e formação de abscessos.

HARTER (1965)<sup>25</sup>, em estudo semelhante, observou serem as alterações vasculares as lesões mais constantes na reação hansênica. Em 80% dos casos foram observados vasculites do plexo dermohipodermico, sendo que, nas formas graves, as vasculites incluíam arterites. Os pequenos vasos apresentavam, inicialmente, edema de parede e eram contornados por infiltrado mononuclear de característica mais estilóide do que linfóide. Após necrose fibrinoide da parede vascular, seguia-se exsudação neutrofílica e, freqüentemente, trombose que precedia a necrose total do infiltrado.

MALABAY et al (1965)<sup>33</sup> investigaram o ENH sob os aspectos histopatológico e histoquímico. Fizeram parte deste estudo 27 pacientes virchovianos em reação. As biópsias foram

obtidas no início do surto e quando este se encontrava em regressão. Pelos resultados obtidos os autores concluíram que:

1) As lesões agudas apresentavam um infiltrado inflamatório rico em granulócitos que tendiam a desaparecer por volta do quarto dia e estavam ausentes nas lesões em regressão. A diminuição numérica de neutrófilos e eosinófilos nas lesões precoces e tardias era acompanhada pelo aumento correspondente de linfócitos e plasmócitos. Os mastócitos diminuíam em número e os histiócitos aumentavam ligeiramente.

2 ) As alterações vasculares, observadas nas lesões precoces eram caracterizadas por edema na parede vascular e tumefação endotelial. Foi observada angéite em 55,5% dos casos. Nas lesões antigas, os vasos geralmente apresentavam edema mínimo e/ou tumefação endotelial. Em cinco das lesões regressivas foi observado angéite proliferativa ou endarterite ou endo flebite associada com paniculite crônica histiocítica.

3 ) Na maioria das lesões precoces, os bacilos eram granulosos e fragmentados e, os histiócitos apresentavam perda dos limites celulares, ocorrendo fusão celular. Estas alterações foram vistas, particularmente, na metade inferior do derma e no tecido subcutâneo onde o processo inflamatório agudo estava ocorrendo. A metade superior do derma não estava envolvida no processo inflamatório. O córion superior e epiderme eram atingidos quando a reação, presente nos tecidos profundos, era intensa.

4 ) As lesões de ENH, submetidas ao estudo histoquímico, demonstraram presença de mucopolissacarídeos ácidos abundantes nos locais de fibroplasia, especialmente nas lesões precoces. Nos processos cicatriciais, a quantidade destes mucopolissacarídeos estava diminuída.

5 ) A proliferação de células reticulares representavam característica marcante nas lesões precoces de ENH. Esta proliferação estava associada a grande concentração de mucopolissacarídeos ácidos na substância fundamental adjacente às áreas de inflamação aguda. Este quadro desaparecia nas lesões regressivas.

6 ) A fragmentação do tecido elástico era proeminente nas lesões precoces enquanto que, nas antigas, predominavam fibras elásticas de aparência normal.

No final da década de 60, WEMAMBU<sup>83</sup> introduziu a imunofluorescência entre as técnicas de estudo do ENH, o que, de certa forma, desestimulou a pesquisa da reação pelos métodos rotineiros. Na literatura revista, somente em 1985 surgiu um novo relato sobre a reação de ENH utilizando o H.E.

GONGALEZ et al.(1985)<sup>22</sup> discorrendo sobre o ENH, concluíram que, histopatologicamente, poderiam ser observados 3 quadros diferentes:

1) O ENH clássico, caracterizado essencialmente

te por inflamação aguda, infiltrado de neutrófilos e linfócitos, sobrepostos ao granuloma virchoviano. O aparecimento de vasculite necrotizante aguda era variável.

2 ) Uma forma necrotizante ou escariótica, observada em sul-vietnamitas e malasianos, na qual havia distribuição mais superficial do infiltrado no derma e necrose de epiderme

3 ) A variedade que envolvia primariamente o tecido conjuntivo do derma, onde, na fase aguda, observava-se edema extracelular severo associado a alterações de fibras elásticas e degeneração de feixes de colágeno, que podiam sofrer degeneração fibrinoide. As alterações eram mais proeminentes nas porções centrais e profundas do derma sendo substituídas, na fase crônica, por proliferação de fibroblastos, capilares e acentuada fibrose.

MURPHY et al. (198r)<sup>41</sup> analisando biópsias de pele de 4 pacientes com ENII observaram vasculites necrotizantes que envolviam capilares, vênulas, veias e artérias de pequeno e médio calibre.

As vênulas e capilares do derma superficial, demonstraram células endoteliais tumefeitas e necrose focal associada a infiltrado perivascular de linfócitos. No derma profundo e tecido celular subcutâneo, as vênulas, artérias e arterio

las exhibiam necrose de células endoteliais e fibrina na parede dos vasos, associada a infiltrado perivascular de neutrófilos. Por todo o derma observaram células mononucleares vacuoladas contendo grandes quantidades de organismos fragmentados. A microscopia eletrônica revelou, na parede dos vasos, material eletrodense semelhante a IC. Segundo os autores, estas observações dão apoio ao conceito de que o NNH seria uma vasculite necrotizante mediada por IC, envolvendo capilares, artérias, arteriolas, venulas e veias.

## 2.4. Aspectos Imunopatológicos

Os estudos iniciais sobre o ENH, sugeriram aos investigadores que os mecanismos envolvidos na sua patogênese seriam semelhantes aos da reação de ARTHUS<sup>3</sup> e doença do soro<sup>1, 18, 36, 68, 77</sup>. Neste tipo de hipersensibilidade (GELL & COOMBS)<sup>19</sup> Ig formam complexos com Ag que se depositam em determinados locais do organismo e geram uma série de eventos que resultam na lesão tecidual. Contudo, a ausência de uniformidade nos resultados obtidos pelos que investigam esta área, deixam em aberto o campo para novas pesquisas.

WALDORF et al. (1966)<sup>81</sup> realizando sensibilização de contato ao DNCB (2,4 dinitroclorobenzeno) em 24 virchovianos, dos quais 7 apresentavam ENH, verificaram que apenas pacientes livres de ENH apresentavam resposta diminuída a esta prova, sugerindo a utilização do DNCB como parâmetro imunológico para estudo desta forma clínica. Para os autores, a capacidade de resposta ao DNCB exibida durante os episódios reacionais apoiava a hipótese do ENH representar alguma "forma de hipersensibilidade" Em casos relativamente assintomáticos da reação hansênica a positividade ao teste indicaria ENH subclínico.

WENANBU et al. (1969)<sup>83</sup> estudaram a presença do Ig, complemento e Ag bacterianos em lesões de ENH. Neste

estudo incluíram 23 pacientes virchovianos, dos quais 17 apresentavam-se com reação. Os resultados obtidos em 10 destes últimos demonstraram depósitos fluorescentes de IgG e complemento localizados perivascularmente em áreas infiltradas por PMN. Os depósitos não corresponderam a áreas de infiltrado bacilar. Nas lesões sem ENH não foram evidenciadas reações fluorescentes. Em complementação a este estudo, verificaram Ig das classes M, G e fração 3 do complemento (C3), no soro dos pacientes. De modo geral, observaram níveis aumentados de Ig em todos os casos estudados, incluindo pacientes livres de ENH. De acordo com os autores, estes resultados eram compatíveis com a hipótese do ENH estar vinculado a mecanismos semelhantes àqueles verificada dos experimentalmente por Arthus<sup>3</sup>.

WATERS et al. (1971)<sup>82</sup> pesquisaram a presença de Ig e complemento em 38 pacientes virchovianos com ENH e em 13 livres de reação. Os resultados demonstraram depósitos fluorescentes de IgG e C3 em áreas perivascularres infiltradas por grande número de PMN, em 20 das 38 biópsias estudadas. Os depósitos fluorescentes não correspondiam a áreas de infiltrados banilares. Quando as áreas apresentavam poucos PMH ou estes estavam desintegrados, os resultados eram negativos. Não foram observados depósitos fluorescentes nos 13 pacientes sem reação. Segundo estes pesquisadores, não existem dúvidas sobre a participação dos IC na reação de ENH. Contudo, não conseguiram precisar, se os IC eram formados localmente, como visto no fenômeno

de Arthus<sup>3</sup>, ou estavam presentes na circulação.

REA et al. (1972)<sup>55</sup> sugeriram a possibilidade da imunidade mediada por células (IMC) estar envolvida na patogênese do ENH. De acordo com os autores, o aparecimento deste fenômeno reacional em pacientes virgens de tratamento seria devido a ação da IMC sobre histiócitos, com conseqüente liberação de Ag solúveis. Os Ag assim liberados reagiriam com Ig formando IC, resultando no aparecimento do ENH.

BULLOCK et al. (1974) observaram depósitos fluorescentes na junção derme-epiderme em 3 de 7 pacientes virchovianos. Embora tenham utilizado antisoros anti IgC, IgA, IgE, fibrinôgenio, albumina e C3, somente obtiveram resultados positivos frente a IgM. Empregando imunofluorescência indireta aplicaram o soro dos pacientes em substrato de pele humanas a dia e de macaco, sem contudo, obterem resultados positivos. Os autores sugeriram, então, que os depósitos de IgM encontrados na junção derme-epiderme da pele dos pacientes virchovianos não seriam resultantes de auto-anticorpos, mas, possivelmente, devidos ao nível elevado desta Ig o que, facilitaria depósito inespecífico. Outra hipótese aventada é que pacientes virchovianos secretariam IgM dirigidas contra Ag do M. leprae e, estes, apresentariam reações cruzadas com componentes da membrana basal na junção derme-epiderme. Por fim, os autores sugeriram que a mem-



brana basal poderia funcionar como armadilha para IC contendo IgM. Os complexos poderiam difundir-se até a zona de membrana basal (ZMB) por afinidade com a mesma ou dificuldade da difusão através dela.

QUISMORIO et al. (1975) selecionam 13 pacientes virchovianos, dos quais 2 com ENH. Pesquisaram depósitos fluorescentes de IgM, IgG, IgA, IgE, IgD e frações do complemento (C<sub>3</sub> e C1q) em pele aparentemente não comprometida. Os autores observaram positividade a IgM em 10 casos. Os depósitos estavam localizados na ZIB da junção derme-epiderme e em fibras reticulares e colágenas. Devido à localização e a aparência granular destes depósitos, postularam serem estes, IC ligados ao tecido, onde a Ig representaria auto-anticorpos contra Ag cutâneos.

REA et al (1975)<sup>55</sup> prosseguindo a investigação sobre a patogênese do ENH estudaram o fenômeno em 32 pacientes virchovianos, dos quais 22 haviam desenvolvido reação antes do início da quimioterapia. Empregaram coloração de hematoxilina-eosina (HE) e Fite-Faraco. Embora não tenham realizado avaliação imunohistoquímica, os autores comentaram a implicação imunológica na patogênese deste fenômeno, fazendo uma revisão sobre o assunto. De acordo com os autores, embora possíveis, não existiam evidências diretas sobre o papel da IMC na patogênese do ENH e, que, os achados de WEPIAMBU<sup>83</sup> e WATERS<sup>87</sup> não haviam si-

do reproduzidos por outros pesquisadores, de modo que, as hipóteses eram apenas especulativas.

BJORVATN et al. (1976)<sup>7</sup> investigaram a presença de IC e C3d, um produto da ativação do sistema complemento, no soro de 13 pacientes com ENH e 7 não reacionais. Os dados obtidos neste estudo revelaram a presença de IC nos dois grupos e, níveis elevados de C3d em 70% dos pacientes com ENH, e 18% daqueles não reacionais. Diferente de outras patologias, tais como, o lupus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide, onde os níveis elevados de IC estão associados a altos níveis de C3d, no ENH, não houve correlação entre as duas provas. Embora o nível de C3d fosse semelhante ao observado nos casos de lupus eritematoso sistêmico, a quantificação de IC foi bem menor do que a observada no lupus. A comparação entre estes dados sugeriu aos autores que, o nível elevado de C3d circulante em ENH não poderia ser devido somente à ativação do sistema complemento por IC presentes na circulação. Deste modo sugeriram a participação de IC extravasculares, que ocorria durante os surtos reacionais, de modo que os fragmentos de C3d detectados no soro destes pacientes, ter-se-iam difundido a partir dos espaços extravasculares.

LONDONO et al. (1977)<sup>32</sup> repetindo o experimento de WENAIIBU<sup>83</sup> estudaram biópsias de ENH de 19 pacientes hansenianos. Embora observassem depósitos de C3 na parede de vasos

em 14 dos 19 pacientes, não verificaram depósitos fluorescentes de IgG em nenhum dos casos. Para os pesquisadores, os resultados reforçavam a idéia sobre a importância do complemento na patogênese do ENH, mas descartavam a participação das Ig neste fenômeno. Concluíram ainda que, provavelmente, o complemento seria ativado pela via alternativa, através de endotoxinas bacterianas, polissacarídeos ou proteína C reativa, as quais podiam ativar C3, sem a participação de Ig.

REA et al. (1977) 58 rebateram os argumentos acima uma vez que, para eles, a falha na demonstração de Ig, poderia estar relacionada ao método utilizado por LONDONO. Sugeriram que, nas lesões de ENII, onde se verificaram apenas depósitos fluorescentes de complemento, poderia estar ocorrendo situação semelhante àquela vista no herpes gestacional, onde o complemento é mais facilmente demonstrado, mas que, sabidamente, são as Ig que iniciam este processo.

BJUNE (1980)<sup>8</sup> fazendo uma revisão sobre o significado das reações imunes na hanseníase comentou que a localização das lesões de ENH não é compatível com aquela descrita para IC na clássica doença do soro. Os níveis elevados de produtos da quebra de C3 no soro, durante o surto, seriam sugestivos da formação extravascular dos IC.

GOIHMAN-YAHR (1980)<sup>20</sup> sugeriu que a teoria por

IC não explicaria certos fatos pertinentes ao fenômeno, tais como :

1 ) A talidomida é extremamente eficaz contra a manifestação reacional, porém não demonstra atividade contra da nos teciduais das reações de hipersensibilidade do tipo III.

2 ) As características clínicas das lesões de ENH não são idênticas às observadas em doenças devido a IC circulantes.

3 ) Os IC circulantes, embora estejam presentes em pacientes com ENH, parecem ter pouca relação com as características clínicas e, somente uma minoria são formados por Ag bacterianos e Ig correspondentes.

4 ) Os auto-anticorpos aparecerem em pacientes virchovianos, reacionais ou não, sem apresentarem prejuízos e videntes para os órgãos alvos.

5 ) Injeções intradérmicas com suspensões de M.leprae não provocam reação de Arthus<sup>3</sup>.

6 ) Outras patologias que apresentam semelhanças com a hanseníase virchoviana, tais como leishmaniose anérgica difusa, não apresentam reações semelhantes ao ENH. Contudo, outras doenças produzidas por micobacterias, como por exemplo, tuberculose, apresentam lesões semelhantes.

7 ) A quimiotaxia para leucócitos, lesões vasculares e alterações da permeabilidade capilar não são fenômenos exclusivos da reação de hipersensibilidade do tipo III.

Em vista destas argumentações, o autor sugeriu que o ENH seria uma entidade tipo doença por adjuvante (ADJ). Esta patologia é uma entidade induzida em ratos, quando da injeção de micobactérias mortas emulsionadas em óleo.

Este procedimento provoca inicialmente inflamação local que, após um certo período, se generaliza atingindo olhos, pele e juntas. Para o autor, a reação tipo ENH seria um epifenômeno específico, mediado por linfocinas, como ocorre na ADJ. Sugeriu, ainda, que a ADJ fosse empregada como modelo experimental para este estado reacional.

MSHANA et al. (1982)<sup>37</sup> utilizando anticorpos monoclonais, investigaram a relação entre linfócitos T com fenótipo auxiliar/indutor (CD4+) e aqueles com fenótipo citotóxico/supressor (CD8+) no sangue de pacientes virchovianos com e sem ENH. Neste estudo, pacientes virchovianos sem ENH apresentaram um aumento de linfócitos CD8+ e ligeira diminuição da porcentagem de linfócitos CD4+. Por outro lado, alguns pacientes com ENH demonstraram diminuição significativa de linfócitos CD8+ e aumento de CD4+. Segundo os autores, embora estes dados não excluíssem a participação de IC na patogênese do ENH, "falavam a favor" do envolvimento da IMC no fenômeno.

MSHANA et al. (1982)<sup>38</sup>, em outro estudo, de mostraram, através de técnicas de imunoperoxidase, Ag do *M. leprae* nas lesões de ENH, em situação extracelular, ao redor de vasos. Para os autores, os Ag estariam relacionados ao ENH. Como Ag podem ser também detectados em pacientes livres de reação, sugeriram que o início do ENH poderia estar na dependência de outros fatores que não IC, tal como, a alteração da relação CD4+/CD8+ durante estes episódios.

MSHANA (1982) insistindo neste tópico enfocou que os fatores conhecidos por precipitar o ENH são muitos e variáveis e, a maioria deles, poderia causar distúrbios nesta relação. Citou, particularmente, a quimioterapia, sugerindo que o aumento da incidência da reação em pacientes tratados não seria devido somente à liberação do Ag, mas poderia estar relacionada a distúrbios nas subpopulações de linfócitos T e a capacidade individual do paciente em manifestar estas alterações. Propôs que, a fase de iniciação do ENH seria devida a este desequilíbrio, caracterizando-se pela diminuição de linfócitos CD8+.

WALLACH et al. (1982)<sup>80</sup> estudaram as subpopulações de linfócitos T no sangue periférico de pacientes virchovianos e dimorfo-virchovianos separando-os em três grupos:

a) grupo I: pacientes sem ENI-1 e baciloscopia positiva;

b) grupo II: pacientes sem ENH e baciloscopia negativa;

c) grupo III: pacientes com ENII.

Os resultados demonstraram que a proporção CD4+/CD8+ era normal nos pacientes do grupo II. Nos pacientes do grupo I, esta proporção estava diminuída, existindo aumento de linfócitos CD8+. Em pacientes com ENH a proporção CD4+/CD8-- estava elevada devido à diminuição de linfócitos CD8+. Segundo os autores, esta diminuição era transitória e não influenciada pela quimioterapia. Concluíram que o ENH poderia ser considerado como um fenômeno decorrente da insuficiência de supressão sobre as células produtoras de Ig.

RIDLEY & RIDLEY (1983)<sup>66</sup> baseados nesta hipótese, reavaliaram alguns aspectos do ENH. Estudaram histopatologicamente, através da técnica de imunoperoxidase, a presença de Ag bacterianos e vários fatores imunológicos em 20 pacientes com ENH. Serviram como controle, biópsias de 10 pacientes não reacionais. Verificaram que, no centro da lesão de ENH, existia sempre desintegração de macrófagos e lançamento de Ag bacterianos. Estes produtos combinavam-se, primeiramente, com a IgM e, posteriormente, com a IgG e estavam associados com componentes do complemento (C3c, C4, C1q, C3d). Os complexos foram observados tan-

to extra conto intracelularmente em neutrófilos e macrófagos formando um quadro constante das lesões em estagio agudo.

Para os autores, os resultados apoiavam a idéia do ENH ser um fenômeno ocasionado por IC, que ocorreriam no local da quebra de pequenos granulomas virchovianos. Sugeriram ainda, que os complexos seriam extravasculares, de modo que a patogênese do ENH deferiria da clássica doença do soro, ou do fenômeno descrito por ARTHUR<sup>3</sup>.

FLAGEUL et al. (1984)<sup>16</sup> avaliando a população celular em lesões de pacientes virchovianos verificaram que, o número de linfócitos presentes nas lesões de ENH era maior do que o observado nas lesões específicas. Quando da análise das subpopulações verificaram, contudo, que nas lesões reacionais, linfócitos CD8+ eram raros e, conseqüentemente, a relação CD4+ /C138+, mais elevada.

Para o autor, estes resultados reforçavam a idéia de que durante os episódios de ENH existiria uma diminuição de linfócitos CD8+.

MODLIN et al. (1985)<sup>35</sup> em estudo semelhante, investigaram estes parâmetros em 22 pacientes com hanseníase; e virchoviana, sendo 12 com ENH e 10 não reacionais. Histopatologicamente verificaram que, tanto os pacientes com ENH como aqueles li-



vres de reação, apresentavam linfócitos CD4+ e CD8+ misturados a histiocitos vacuolados. Contudo, a proporção CD4+/CD8+ no ENH estava aumentada, devido ao aumento dos linfócitos CD4+, enquanto nas lesões sem ENH havia uma diminuição desta proporção, ocasionado pelo aumento de linfócitos CD8+. Para os autores estes padrões de distribuição celular representavam estados imunes diferentes, sugerindo a participação da IMC na patogênese do ENH.

ROJAS-ESPINOSA et al. (1985)<sup>67</sup> trabalhando com 6 pacientes com ENH e 4 com fenômeno de Lucio utilizando antisoros anti IgM, IgG, IgA, C3, Clq e anti *M. leprae* conjugados a fluorescência, visualizaram depósito granular de IgM, TgG, Clq, e C3 na parede e periferia de vasos sanguíneos com vasculites. Ag do *M. leprae* fora, encontrados em macrófagos presentes no granuloma virchoviano. Segundo os autores, estes achados independeram da morfologia bacilar, sugerindo que outros fatores, que não IC, poderiam participar na gênese desta reação. Postularam que as vasculites poderiam ter a participação dos mediadores da inflamação, os quais seriam liberados pelo rompimento de PMN e macrófagos carregados de bacilos ou pela presença de glicolipídeos e componentes pepti-deoglicanos da parede bacilar.

REA et al. (1986)<sup>59</sup> utilizando anticorpos monoclonais investigaram a epiderme de áreas comprometidas pelo ENH. Observaram queratinócitos carregando antígenos Ta de clas-

se II (HLA-Dr), hiperplasia de células de Langerhans e pouca infiltração linfocítica. De acordo com os autores, a expressão de Ag de classe II em queratinócitos induzidos por gama-interferon, um produto secretado por linfócitos T ativados, seria consistente com a hipótese do envolvimento da imunidade celular no desencadeamento do ENH.

SHEN et al. (1987)<sup>70</sup> utilizando um marcador para linfócitos T sensibilizados (Tal), possivelmente presentes em células de memória, verificaram que a porcentagem de células Tal positivas (Tal+) nas lesões de ENH era semelhante àquela observada em lesões virchovianas sem ENII (7%) e eram restritas a linfócitos em repouso. Em lesões Tuberculóide, reação de hitsuda positiva e, reação reversa, os linfócitos Tal+ estavam presentes em maior número (19%) e eram expressos na superfície de linfócitos em repouso e linfoblastos. A caracterização dos linfócitos (Tal+) através de Ig anti CD4 e anti CD8 revelou que 90% destas células eram CD4+. Estes resultados sugeriram aos autores a possibilidade da depressão imunológica verificada em pacientes virchovianos estar relacionada a uma falha na ativação e/ou proliferação de células auxiliares reativas ao M. leprae.

THANGARAJ et al. (1988)<sup>73</sup> reavaliando os achados de REÁS sobre a expressão de antígenos de classe II em queratinócitos em lesões de ENII, incluíram em seu estudo pos

síveis alterações em células de Langerhans. Segundo os autores, a observação da presença de queratinócitos expressando antígenos de classe II, o aumento do número de células de Langerhans e a presença de células T na camada celular da epiderme confirmava a hipótese de que a resposta mediada por células desempenharia um papel importante nos estados reacionais da hanseníase. Chamaram a atenção para o fato de terem observado que muitos pacientes anérgicos ao M.leprae e com ENH exibiam antígenos de classe II sobre queratinócitos. Para explicar estes dados contraditórios, os autores sugeriram a possibilidade das células de Langerhans, observadas em número elevado, promoverem a apresentação de Ag para as células recém-chegadas ao local da reação. Este fenômeno poderia levar a ativação de linfócitos T e, conseqüentemente, a liberação de linfocinas, em particular, o gama-interferon, o qual poderia ser responsável pela ativação do macrófago e indução de Ag de classe II em queratinócitos. O exame histopatológico de lesões precoces de ENH sugeriram que a presença de fragmentos bacilares em macrófagos poderia ser o resultado do aumento da atividade microbicida mediada por linfocinas. Os Ag bacilares assim expostos se associariam com as Ig pré-existentes, levando à formação de IC, frequentemente observados no ENH. Deste modo, a deposição local de IC e subseqüente circulação, poderiam ser os responsáveis pela sintomatologia generalizada e o envolvimento de múltiplos órgãos vistos neste tipo de reação.

NAAFS et al. (1990)<sup>2</sup> pesquisaram em pele humana sadia, 17 tipos de anticorpos monoclonais específicos ao M. leprae: Os autores observaram positividade para 8 dos anticorpos testados. Estes reagiram com determinantes antigênicos presentes em células basais, queratinócitos, substância intercelular, extrato córneo, parede arteriolar e axônios de nervos periféricos. Não foi observada reatividade inespecífica. Os resultados deste estudo demonstraram que os anticorpos monoclonais dirigidos contra o M. leprae reconheciam determinantes antigênicos presentes na derme e epiderme normal.