

ASPECTOS CLÍNICOS E IMUNOLÓGICOS DA HANSENÍASE

LÚCIO BAKOS *

Mesmo antes da descoberta de seu agente etiológico, já era bastante conhecido o fato da hanseníase poder causar no homem uma variada gama de manifestações clínicas.

Afastada a possibilidade destas serem causadas por cepas diferentes do *Mycobacterium leprae* e graças ao avanço dos estudos imunológicos tudo leva a crer que esta variedade de formas clínicas seja devida a determinadas condições de resistência ou sensibilidade do hospedeiro, onde o paciente lepromatoso, por apresentar um defeito na resposta imunitária celular específica, permitiria a penetração e o livre crescimento do bacilo.

O presente trabalho reúne os mais significativos ensaios no campo da imunopatologia da lepra, procurando correlacioná-lo com as suas manifestações clínicas, para melhor compreensão dos fenômenos apresentados pela moléstia, com seus estados reacionais.

Introdução

A lepra é uma moléstia infecciosa crônica que afeta primariamente o

sistema nervoso periférico e secundariamente a pele, as mucosas oral e do trato respiratório superior, o sistema retículo-endotelial, os olhos, os ossos e os testículos (39).

Seu agente causador, o *Mycobacterium leprae*, é um bacilo álcool-ácido resistente, descoberto por Gerhard Henrik Armauer Hansen, na Noruega, em 1874.

Embora o germe causador da afecção só tenha sido descoberto no século passado, já de longa data era conhecido o fato desta moléstia poder causar no homem uma grande variedade de lesões clínicas, basicamente compreendidas entre duas formas extremas: uma caracterizada por numerosos nódulos disseminados pelo tegumento e outra com tendência à desnutrição neural, sem maior componente cutâneo, ou com lesões muito discretas, porém podendo deixar atrás de si grande deformidade das extremidades. Esta variada gama de manifestações clínicas sempre fascinou os estudiosos, que verificaram ser possível qualquer variação clínica entre os dois extremos, dependendo basicamente do indivíduo afetado.

* Auxiliar de Ensino Superior, Disciplina de Dermatologia, Departamento de Medicina Interna — Faculdade de Medicina — UFRGS. Médico Responsável pelo Ambulatório de Dermatologia Sanitária da Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul na Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre.

A hipótese destas variações serem devidas a maior ou menor patogenidade ou a diferentes cepas de *M. leprae* foi afastada por Rees, em 1969 (56), através da demonstração de que bacilos oriundos de diferentes tipos de pacientes hansenianos comportavam-se de forma idêntica quando inoculados em camundongos suscetíveis.

Desta forma, a única explicação plausível para a multiplicidade de manifestações da hanseníase só poderia residir em diferentes condições imunológicas de cada hospedeiro.

Nos últimos anos, estes estudos tem sido desenvolvidos em todo o mundo com crescente intensidade, todos visando trazer alguma luz para a melhor compreensão desta milenar afecção, com vistas ao seu controle e eventual erradicação.

Na presente revisão tentaremos reunir os mais significativos avanços no campo da imunologia da lepra, bem como as suas correlações com a clínica, aspectos de extrema importância para o médico em exercício no nosso meio.

Aspectos clínicos e histopatológicos

O diagnóstico correto de forma clínica de lepra baseia-se num somatório de critérios clínicos, histopatológicos, bacteriológicos e imunológicos pois, a não ser nas formas consideradas «polares», as outras poderão sofrer uma enorme série de variantes em cada um destes setores, fato bastante encontrado em outras enfermidades de fundo imunológico.

Seja qual for a porta de entrada do bacilo (pele, vias aéreas superiores, tubo digestivo), um de seus objetivos

principais é o tecido nervoso periférico, tendo como alvo específico a célula de Schwann (64) que, por sua capacidade macrofágica, está encarregada da «limpeza» do sistema nervoso, assim como o seu similar cutâneo, o histiócito. No momento em que o *M. leprae* for englobado pela célula de Schwann, seu destino e o tipo de lepra que o mesmo dará origem dependerão do grau de resistência do organismo infectado (39).

Assim sendo, como em outras afecções de bases imunológicas, teremos dois extremos estáveis: de um lado uma forma de resistência e de outro uma segunda completamente destituída de defesas, podendo evidenciar os sinais e sintomas da moléstia em toda a sua plenitude. Deste conceito nascem as formas «polares», tuberculóide e lepromatosa, situadas uma em cada extremidade do espectro de resistência e abrigando entre elas um terceiro grupo de variantes denominado dimorfo ou «borderline», clinicamente bastante bem definido nas imunológica e evolutivamente instável. Por fim, teremos ainda o grupo indeterminado ou incharacterístico em que, além da instabilidade imunológica, ainda não houve definição clínica da moléstia, não chegando portanto a apresentar lesões características de nenhum dos outros grupos e podendo evoluir, com o passar do tempo, para qualquer um deles.

Analiseemos separadamente os grupos clínicos:

Hanseníase Virchowiana (Forma V) ou Lepromatosa (Forma L)

Não havendo resistência do orga-

nismo, as células de Schwann infectadas se transformam em macrófagos e carregam seu conteúdo para outras partes dos nervos ou para filetes nervosos distantes por via sanguínea (39.) Como este macrófago não possui poder destruidor sobre o bacilo, por ser incompetente, fica «estufado» e rompe-se, liberando seu conteúdo bacilar, que será fagocitado por outras células, continuando a disseminação da moléstia, até atingir a pele e demais estruturas (39). Os pulmões e o sistema nervoso central geralmente são poupados. (19).

Do ponto de vista cutâneo, teremos

lesões mais ou menos disseminadas, caracterizadas por madarose, infiltração difusa da face e lóbulos das orelhas, infiltração das mãos e pés e lepromas disseminados em diversas áreas do tegumento (Fig. 1).

Os nervos podem estar difusamente espessados, nem sempre havendo anestesia nas lesões, mas mais frequentemente nas extremidades. A reação de Mitsuda é sempre negativa.

Ao exame histológico teremos a presença de histiócitos grandes, de citoplasma amplo e finalmente vacuolizado, contendo lipídios e englobando numerosos bacilos, isolados ou for-



Fig. 1 — Forma virchowiana: alopecia de supercílios e cílios, infiltração da face e pavilhões auriculares. Nódulos disseminados.

mando globias. Importante é notar que o granuloma não atinge a camada basal da epiderme, deixando uma faixa conjuntiva intacta, a chamada «faixa de Unna». O contingente linfocitário é bastante escasso e difusamente distribuído pelo granuloma.

Hanseníase Tuberculóide (Forma T)

Num organismo de boa resistência, a célula de Schwann englobando o bacilo se transforma em célula epitelióide fixa e seus agrupamentos tomam aspecto de células gigantes, formando-se uma estrutura capaz de destruir o microorganismo agressor.

Neste caso teremos células imunologicamente competentes em ação, com destruição bacilar completa. Não havendo lesões cutâneas, nos casos que os bacilos não conseguiram chegar até a pele, teremos formas neurais, puras, com acometimento e espessamento de filetes nervosos isolados, embora por vezes bem mais intenso do que nas formas L.

As placas cutâneas são em pequeno número, bem delimitadas e geralmente tomando configuração anular, por vezes com centro hipocrômico, parecendo que o organismo mostre clinicamente sua tendência a delimitar e sustar o processo, impedindo a disseminação da moléstia (Fig. 2).



Fig. 2 — Forma tuberculóide: placas bem delimitadas, de borda eritematosa e infiltrada, com centro hipocrômico. Note-se o local para a biópsia.

Além de nervos espessados, como dissemos, por vezes bem mais do que nas formas I, há definida anestesia

nas placas. Nestas formas as seqüelas pelo dano neural são bastante significativas (Fig. 3).



Fig. 3 — Seqüelas de lesões neurais: garra e atrofia da musculatura interóssea.

A reação de Mitsuda é sempre fortemente positiva, por vezes ulcerada.

Na histologia, teremos um granuloma tuberculóide, principalmente ao redor de elementos neuro-vasculares, constituído por nódulos de histiócitos

epitelióides, sem necrose, com gigantes, circundados por uma definida coroa de linfócitos. Não há faixa sub-epitelial poupada e o granuloma por vezes penetra e erode a epiderme. Os bacilos geralmente não são encontrados.

Hanseníase Dimorfa ou «Borderline» (Forma D ou B)

Este talvez seja o grupo mais importante e freqüente, pois é aquele em que o organismo infectado está num estado de resistência localizado em algum ponto entre as duas formas polares (que são imunologicamente estáveis), podendo assumir caracteres clínicos e imunológicos próximos de qualquer um dos polos, podendo se deslocar com o tempo para

um ou para outro lado do espectro.

Desta forma, teremos clinicamente lesões puxando mais para o lado lepromatoso, com nódulos e tendência para a formação de placas se o grau de resistência estiver se dirigindo para o polo tuberculóide.

A placa clássica da forma dimorfa mostra uma limitante interna muito nítida, evidenciando-se no centro das lesões áreas de pele sã, as chamadas «lesões foveolares» ou em «queijo suíço» (Fig. 4), e uma limitante ex-



Fig. 4 — Forma dimorfa: placas eritematosas e infiltradas, com limitante externa pouco nítida e áreas centrais poupadas («lesões foveolares»).

terna mal traçada, como se houvesse certa «permissividade» da pele à difusão da moléstia.

A reação de Mitsuda também poderá ser positiva (embora nunca chegue a ulcerar) ou negativa, indican-

do respectivamente uma proximidade com o polo T ou L de cada caso em questão.

Do ponto de vista histológico, teremos novamente alterações que dependem da posição imunológica do indivíduo no espectro, variado desde o granuloma «quase» tuberculóide até formas «quase» lepromatosas. Interessante é notar que, conforme a forma D se desloca no espectro de T para L, há um gradual desaparecimento da coroa linfocitária que delimita o granuloma tuberculóide, com mais nítido surgimento de uma bem definida faixa de Unna.

A baciloscopia também se comporta de modo semelhante, podendo os bacilos estarem ausentes quando tendendo para T ou presentes, embora não chegando a formar reais globias, na direção de L.

Hanseníase inaracterística ou indeterminada (Forma I)

Uma forma clínica, imunológica e evolutivamente instável, geralmente inicial, caracterizada por manchas hipocrômicas, anestésicas (Fig. 5), que evidenciam na histologia um infiltrado inflamatório linfo-histocitário

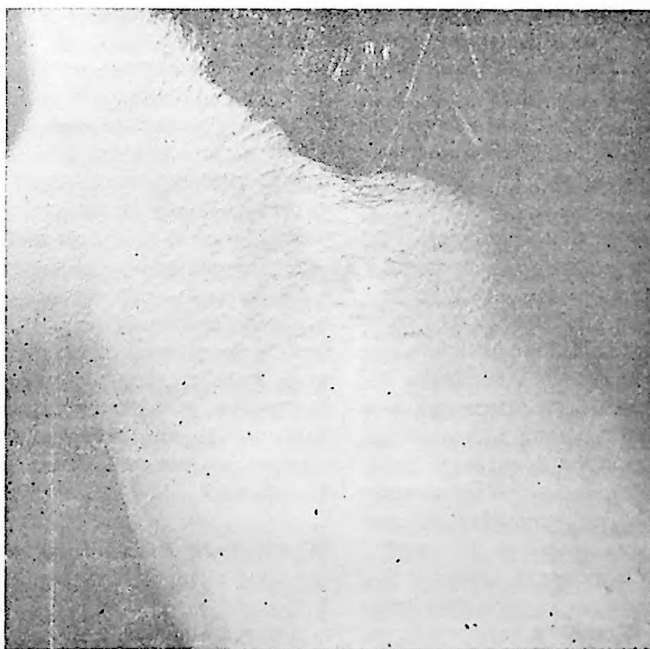


Fig. 5 — Forma inaracterística: manchas hipocrômicas, sem eritema ou infiltração.

tipicamente situado ao redor de estruturas preferentemente acometidas na lepra, como nervos, vasos e anexos, sem no entanto formar granulomas. Embora na maioria dos casos não haja bacilos, estes podem eventualmente ser encontrados, demonstrando-se então, uma tendência à passagem no sentido do polo L.

O Mitsuda pode ou não ser positivo, dependendo da tendência evolutiva do indivíduo.

Classificação inglesa da hanseníase

Reunindo critérios clínicos, bacteriológicos, histológicos, imunológicos e evolutivos, principalmente para situar as diferentes formas clínicas do grupo dimorfo no espectro imunológico, Ridley e Jopling (57) em 1966, lançaram uma classificação da hanseníase que compreende, além da forma I, cinco grupos distintos, designados pelas siglas TT, BT, BB, BL e LL.

Assim, utilizando o somatório dos critérios acima enunciados, as formas TT e LL seriam polares e imutáveis e as outras três (BT, BB e BL) formas instáveis, variáveis, podendo oscilar no amplo espectro do grupo dimorfo, dependendo de alterações nos critérios que as regem, dirigindo-se tanto para um como para outro polo.

Como corolário a esta classificação ainda teríamos as chamadas formas «quase» polares, como o LT e TI, que seriam clinicamente iguais a LL e TT, mas sujeitas a variações imunitárias. Assim, um LI teria vindo de uma forma BL prévia e, por reações lepróticas perderiam um pouco da sua imunidade, podendo a ela rever-

ter. Da mesma forma, um TI clinicamente igual a TT, porém com Mitsuda não fortemente positivo como no TT, poderá se transformar em BT se houver mudanças em seu estado imunitário. Isto sendo verdade, poria um fim às velhas divergências dos leprólogos de todo o mundo sobre a estabilidade ou não da forma tuberculóide. Ridley e Jopling são de opinião que ambos os polos são estáveis, com ou sem tratamento.

Esta classificação, embora mais dinâmica e imunologicamente mais lógica, nem sempre pode ser aplicada em todos os serviços que se dedicam ao controle da hanseníase. No nosso meio, por exemplo, principalmente nos setores onde este é feito por médicos não-leprólogos, certamente seu emprego de rotina traria um certo grau de confusão, por nem todos estarem familiarizados com os conceitos que a regem, preferindo-se para este fim a classificação de Madrid, baseada em aspectos clínicos, antes enunciada, de mais fácil aplicação, mesmo por pessoal não especializado.

Os próprios autores, ao apresentá-la, reconheceram que: «...This system is intended for the use of research workers and any who have full facilities for the investigation of patients. It complements the simple clinical classification that is needed by others.»

Contagiosidade, infecção sub-clínica e resistência

A lepra tem sido olhada como uma moléstia infecciosa de baixa contagiosidade, sendo classicamente considerado necessário para a sua trans-

missão um contato íntimo, constante e prolongado com uma forma aberta, de preferência a lepromatosa.

Alguns estudos sugerem que a secreção nasal, que geralmente contém bacilos inteiros e viáveis nas formas L, seja uma fonte de infecção bem mais importante do que, por exemplo, o manuseio das lesões cutâneas, cuja superfície externa geralmente é povoada por bacilos granulosos e inviáveis. Bacilos inteiros podem também ser eliminados pelo suor, leite, urina, sangue, etc., constituindo-se porém, em fonte de contágio bem menos usual do que as mucosas respiratórias (8).

Em contrapartida, formas dimorfas ou outras paucibacilares poderiam ter maior poder de contagiosidade do que o até agora imaginado, segundo sugerem Convit e Ulrich (19). Além disto, não é raro no inquérito epidemiológico dos contatos de um hanseniano, muitas vezes não encontrarmos no grupo de seus comunicantes mais íntimos nenhuma forma aberta que possa ser incriminada pelo contágio.

Desta forma, além de sugerir que a contaminação possa ser feita através das convivência menos íntima, estas observações deixam transparecer que o número de bacilos necessários para produzir a infecção não necessita ser demasiadamente grande, mas sim que haja suscetibilidade por parte do organismo infectado (4).

Embora em contato prolongado com o doente de lepra muitos indivíduos resistam à mesma, diversos autores sugerem que a infecção sub-clínica é bem mais freqüente do que o geralmente considerado (19) (27). Desta forma, pessoal médico e para-médico em contato com hansenianos, conta-

tos domiciliares ou residentes em áreas endêmicas, podem desenvolver reações de imunidade celular ao *M. leprae* num prazo relativamente curto.

Estudos realizados em áreas meso-endêmicas na Venezuela, utilizando a reação de Fernandez (leitura da lepromino-reação em 48 horas, semelhante à tuberculina), mostraram positividade da mesma em cerca de 45% da população sadia da região, sugerindo uma prévia sensibilização ao bacilo. Por outro lado, o mesmo estudo feito no Chile, país não acometido pela hanseníase, mostrou reações positivas em apenas 4% da população (18).

Segundo Convit e Ulrich (19), a resistência de um determinado hospedeiro ao *M. leprae* parece ser determinada por mecanismos de imunidade celular, conforme sugerem as seguintes observações:

1. O exame histopatológico das lesões mostra grande correlação entre formas de resistência, a presença de infiltração linfocitária, granuloma gigante-histiocitário e outras características ligadas a respostas imunológicas teciduais.
2. Todas as formas de lepra apresentam anticorpos anti-micobactérias estando os mesmos, porém, em maior quantidade, variedade e número de pacientes, na forma lepromatosa. Como esta é a forma de menor resistência, tudo leva a pensar que eles não tenham participação no mecanismo da imunidade.
3. A forma virchowiana não apresenta hipersensibilidade tardia ao *M. le-*

prae, ao passo que na tuberculóide está bem evidenciada esta manifestação. Resistência e hipersensibilidade tardia são dois aspectos da resposta imunológica que podem ser separados em duas entidades distintas em alguns sistemas experimentais e em infecções naturais, mas seu aparecimento simultâneo em doenças infecciosas sugere uma relação mais íntima entre estes dois fenômenos.

4. A infecção pelo bacilo de Hansen no camundongo normal geralmente dá origem a uma lesão microscópica localizada no ponto da inoculação, com tendência à regressão espontânea (58). Porém, o mesmo animal submetido a timectomia mais soro anti-linfocitário (24), ou timectomia mais irradiação (54), medidas que interferem nas reações imunológicas celulares, permitem o surgimento de lesões muito mais extensas, inclusive longe do local da inoculação (55).

5. Estudos «in vitro» tem demonstrado que a atividade linfocítica específica associada à imunidade celular é defeituosa na forma L, embora normal ou quase na forma T.

Anticorpos circulantes e imunidade celular inespecífica

Apesar de apresentar uma nítida deficiência na imunidade celular, o paciente lepromatoso é um poço de reações ligadas a mecanismos humorais, podendo evidenciar um grande número de autoanticorpos e desta forma uma atividade imunológica muito acentuada, não dirigida, porém no sen-

tido da eliminação do *M. leprae*. Assim sendo, é freqüente observarmos positividade das reações sorológicas «standard» para lues, presença do fator reumatóide, precipitinas anti-tiroglobulina, anticorpos antinucleares e anticorpos fixos em espaços intercelulares de epitélios. Bullock et alii (11) e Quismorio et alii (51) descreveram a fixação «in vivo» de imunoglobulinas na membrana basal da pele de lepromatosos, embora não se concluísse serem as mesmas anticorpos.

Interessante é notar que a forma L, pobre em células imunologicamente competentes, mas rica em anticorpos circulantes, é a que justamente apresenta mais episódios agudos, desvinculados da doença em si, mas intimamente relacionados com estes anticorpos.

Desta forma, no eritema nodoso leprótico (ENL), já foram encontrados imunoglobulinas, complemento (63), e antígenos solúveis de micobactérias (65), sugerindo que esta manifestação seja fruto da deposição de imunocomplexos em paredes vasculares, ocorrendo de forma similar ao fenômeno de Arthus. Esta hipótese, embora convincente a princípio, não foi confirmada plenamente por todos os autores que pesquisaram o assunto.

Moran e cols. (45) e Gelber e cols. (25) descreveram no soro de pacientes com ENL substâncias que precipitavam com o componente C1q do sistema de complemento, podendo ser imuno-complexos. Pacientes com ENL podem também evidenciar lesões renais compatíveis com as encontradas em doenças provocadas por complexos imunológicos, conforme mostraram

Shwe (59) e Bullock e colaboradores (11).

Há mais de 20 anos, diversos trabalhos, inclusive nacionais, demonstraram por estudos eletroforéticos, aumento de gama-globulina no soro de pacientes lepromatosos, em contraste com outras formas de hanseníase, em que os níveis eram normais (47, 35 e 36), sendo que nos primeiros a relação albumina-globulinas estava abaixo de 1,0.

Com o advento da imunoeletroforese, diversos pesquisadores procuraram verificar quais as frações responsáveis por este aumento. Assim, Lim e Fusaro (42) encontraram aumento de IgG e IgM nas formas virchowianas e de IgG e IgA em tuberculóides. Por outro lado, Jha e Cols. (37) verificaram aumento nos níveis de IgG e IgA em lepromatosos e somente elevação de IgG em formas T. Finalmente, Bullock et alii (9) acharam aumentadas todas as frações nas formas L, com tendências à diminuição de IgM após tratamento prolongado, não verificando todavia qualquer elevação das mesmas em formas T. Estas disparidades de achados imunoeletroforéticos nos casos apresentados, provavelmente devam estar correlacionadas à multiplicidade de variantes que podemos encontrar nos hansenianos, como por exemplo raça, tempo de duração da moléstia, tipo de tratamento, etc., que tornam difícil uma uniformidade de resultados e conclusões.

Recentemente, Bonomo e cols. (6) demonstraram a presença de um tipo de crioglobulina mista IgM-IgG no soro de pacientes virchowianos e, devido à atividade anti-gamaglobulina detectada na fração IgM, tais crioglo-

bulinas foram consideradas como sendo complexos imunitários do tipo IgG/anti IgG.

Até que ponto estes anticorpos humorais tem papel definido nas manifestações da lepra permanece uma incógnita mas, sem dúvida, sua presença deve ter um significado bem mais importante do que o evidenciado até o presente momento.

O ponto crucial no estudo da imunopatologia da hanseníase reside nas suas possíveis relações com a presença ou não de células competentes, o que daria o rumo a seguir dentro do espectro da moléstia, determinando o aparecimento das formas clínicas.

Não parece haver quanto à presença de um defeito específico na resposta imunológica do paciente lepromatoso em relação ao M. leprae. Este fato é claramente demonstrado pela persistente negatividade dos mesmos à reação de Mitsuda, na qual, face à presença de um antígeno específico, no caso o próprio bacilo atenuado, o organismo lepromatoso não consegue estimular uma resposta granulomatosa à proteína bacilar.

Muito se tem debatido sobre a possibilidade das formas bacilares poderem se desenvolver num organismo que possuísse um defeito amplo e específico da resposta imunitária e não somente especificamente relacionado com o bacilo de Hansen.

Diversos pesquisadores investigaram esta possibilidade e, comparando com pacientes tuberculóides, verificaram nos virchowianos escassa sensibilização cutânea a contactantes (12), diminuição do poder de transformação blástica dos linfócitos face à lepromina, à tuberculina e à fito-

hemaglutinina (PHA) (34, 49, 66), rejeição mais demorada de alo-enxertos cutâneos (33), capacidade diminuída de induzir a reação de transferência linfocitária (31), diminuição na produção de linfotóxina tanto face a antígeno específico como inespecífico (PHA-M) (32) e redução do fator de inibição da migração dos macrófagos (30).

A persistência do antígeno Austrália em formas L também foi associada a uma depressão da imunidade celular (4, 5). Segundo alguns relatos, o número de linfócitos T (timo-dependentes), responsáveis pelos mecanismos de imunidade celular, está reduzido em lepromatosos (22, 48) e, em algumas destas formas, a taxa de linfócitos B (bursa-equivalentes) está aumentada (23, 38).

Através de todas estas alterações encontradas nos pacientes virchowianos, a primeira conclusão que realmente se tira é que os mesmos seriam indivíduos imunologicamente predispostos a apresentarem formas ricas em bacilos por portarem um defeito múltiplo, não só específico mas também inespecífico, da imunidade celular, que permitiria a livre penetração bacteriana, sem qualquer esboço de defesa.

Esta hipótese tem sido contestada por muitos investigadores que, através de estudos semelhantes, tentando reproduzir estes achados, encontraram resultados totalmente conflitantes, não conseguindo evidenciar nenhum outro defeito imunológico celular a não ser uma persistente não-reatividade à lepromino-reação.

Exemplificando, Convit e cols. (17) e Rea e cols. (53), não observaram di-

minuição na reatividade cutânea a sensibilizantes químicos nem diminuição da resposta à fito-hemaglutinina em seus pacientes. Recentemente, Rea e cols. (52) descreveram resposta igual, em lepromatosos comparados com controles normais, a seis antígenos solúveis intradérmicos (PPD, estreptoquinase - estreptodornase, antígeno de caxumba, histoplasmina, tricotifina e candidina), ao dinitrofluorobenzeno e dinitroclorobenzeno (CNFB e DNCB), na contagem de linfócitos T e B no sangue periférico, na transformação blástica de linfócitos «in vitro» face a um agente mitógeno (PHA) e na determinação de 11 anticorpos. Em seus estudos, a única alteração nos dois grupos era uma persistente negatividade do Mitsuda nos lepromatosos, evidenciando assim um defeito somente específico ao *M. leprae*. Concluem que as alterações encontradas pelos outros autores seriam resultado de diversas variantes, como fatores genéticos e tempo de duração da moléstia e não fatores condicionantes para a instalação de uma forma virchowiana da afecção.

Bopp e Bakos (7), estudando formas históides, encontraram reações tanto positivas como negativas a antígenos intradérmicos (PPD, esporotriquina e leishmanina) e constante negatividade da lepromino-reação. Desta forma, verifica-se que, mesmo numa forma ricamente bacilar e de baixa resistência como a históide, outros antígenos que não a lepromina podem ou não estimular uma resposta imunitária, sugerindo mais uma vez a não existência de um defeito inespecífico nas formas I_h, mas sim, uni-

camente relacionado com o bacilo de Hansen.

Imunidade específica na hanseníase

O fato de existir nos lepromatosos um defeito na imunidade celular específica pode facilmente ser comprovado pela lepromino-reação, em que se injetam por via intra-dérmica 0,1 ml de uma suspensão de *Mycobacterium leprae* atenuados, obtidos a partir de lepromas. Como no paciente L não há imunidade celular específica, nada se formará, após 30 dias, no local do inóculo, ao contrário do T, que mostrará um nódulo dérmico, por vezes ulcerado, evidenciando sua capacidade de desenvolver uma resposta granulomatosa ao bacilo.

Esta reação tem grande valor, não só para avaliar a tendência imunológica de um organismo afetado mas também no sentido de se medir a resistência de uma coletividade à infecção bacilar.

Sabe-se que cerca de 60 a 70% dos indivíduos adultos e sadios de uma população em contato com o *M. leprae* apresentam Mitsuda positivo. A grande maioria destes, mesmo dentro de um foco hanseniano, não desenvolve a moléstia ou, quando muito, uma forma de resistência como a tuberculóide. Por outro lado, os negativos, expondo-se à fonte bacilar, freqüentemente poderão reproduzir novas formas bacilares, visto estarem desprovidos de uma resposta imunológica eficaz. Esta imunidade natural, pouco conhecida e ainda não elucidada, foi chamada de «fator N» por Rolberg.

A possibilidade de uma relação racial ou familiar entre suscetibilidade

e resistência em hanseníase já foi levantada em 1848 por Danielssen e Boeck (60) que verificaram, em bases puramente clínicas que, de 145 pacientes lepromatosos, 127 apresentavam parentes com mesma forma da moléstia e entre 68 acometidos pela então chamada «forma anestésica» havia parentesco com tipos semelhantes em 58. Cento e vinte e cinco anos depois, Baliña e cols. (1) relataram uma correlação estatisticamente significativa da blastogênese dos linfócitos face à PHA e à lepromina entre virchowianos e seus descendentes sadios, embora reconhecessem que seu estudo não passasse de uma simples tentativa de justificar a imunidade em bases somente genéticas.

Cochrane, em 1935 (13) verificou que africanos, indianos e chineses, mesmo residentes em outras áreas do globo, apresentavam formas de lepra com as características mais comumente encontradas em seus locais de origem. Em 1947 o mesmo Cochrane (14) afirmou que indivíduos europeus e mongolóides eram mais susceptíveis a contrair a forma lepromatosa do que indianos ou africanos.

Embora estes estudos não tenham sido mais desenvolvidos com a intensidade de épocas anteriores, parece haver concordância geral sobre a existência de um substrato genético regulando ou participando do mecanismo de defesa na hanseníase.

Tanto os macrófagos como os linfócitos desempenham um papel importante na imunidade celular do Mal de Hansen. Considerando que os bacilos se localizam justamente dentro dos primeiros, sem dúvida são eles os encarregados pela morte e pela

eliminação dos mesmos, tendo suas funções provavelmente reguladas pela presença dos segundos.

Em 1967, Barbieri e Correa (2), verificaram que macrófagos de indivíduos lepromino-negativos (tanto formas L como pessoas sadias) não lisavam o *M. leprae* autoclavado, ao passo que as mesmas células oriundas de Mitsuda-positivos possuíam poder de destruição sobre o mesmo. Esta ação celular foi confirmada por Beiguelman e Pisani (50), utilizando doentes L e T.

Mackanness (44) demonstrou que as propriedades líticas e bactericidas das células macrofágicas neste tipo de infecção são atingidas em sua plenitude após a ativação por linfócitos especificamente sensibilizados. Isto explicaria porque algumas experiências como as de Drutz e Cline (21) e de Godal e Rees (28) não confirmaram os resultados anteriores, pois os linfócitos nelas utilizados teriam prejudicado a uniformidade de achados.

Convit et alii (15) demonstraram que há uma rápida eliminação, em lepromatosos, de bacilos inativados pelo calor, se estes forem inoculados juntamente com outra micobactéria, como o bacilo de Calmette-Guerin (BCG) ou o *Mycobacterium leprae-murium*, estando o paciente previamente sensibilizado aos mesmos. Isto sugere à primeira vista que os macrófagos nas formas L teriam um potencial lítico sobre o *M. leprae*, mas necessitariam de um estímulo ou ativação para atingir este desiderato.

No tocante à participação dos linfócitos nestas reações imunitárias, muito se tem pesquisado recentemente. Assim, Dierks e Shepard (20) e

Godal e cols. (26) demonstraram, na forma L, ausência de linfócitos que, «in vitro», sejam passíveis de transformação blástica quando em contato com antígeno bacilar, fato nitidamente observado em formas T. Analisando todo o espectro clínico da hanseníase, Myrvang e cols. (46) verificaram uma diminuição de atividade linfocitária à medida que os casos se aproximavam da forma lepromatosa.

Um estudo bem conhecido é o de Turk e Waters (62), que analisaram 77 gânglios linfáticos provenientes de 62 pacientes, representando todo o espectro clínico da hanseníase e suas nuances imunológicas. Verificaram os mesmos que as áreas para-corticais ganglionares dos lepromatosos estavam infiltradas por células de tipo macrofágico, contendo bacilos álcool-ácido resistentes. Quanto mais se dirigiam para o lado tuberculóide, tanto mais os histiócitos se diferenciavam no sentido celular epitelióides e se acompanhavam de um crescente aparecimento de pequenos linfócitos até que, no polo tuberculóide, as áreas paracorticais estavam bem desenvolvidas e povoadas por boa quantidade de linfócitos e imunoblastos.

Ainda segundo estes autores (61), o achado destas alterações se baseia no papel dos linfócitos corticais dos gânglios na imunidade celular. Assim, se a moléstia se instalar em um organismo possuidor de um defeito constitucional talvez geneticamente determinado, o microorganismo terá condições de proliferar em tal quantidade a ponto de surgir um estado de tolerância imunológica específica. Este estado afetaria de tal forma a resposta imunitária celular que deixaria in-

tacto somente o mecanismo de produção de anticorpos humorais. A inibição da resposta celular inespecífica (como a sensibilidade ao DNCB, por exemplo), seria então uma manifestação secundária, sendo o resultado da substituição das áreas linfocitárias que proliferam durante os processos de imunidade celular por macrófagos contendo micobactérias. Isto poderia explicar a contínua produção de anticorpos nas formas lepromatosas e a ocorrência de estados reacionais tipo eritema nodoso.

As críticas a esta teoria e aos achados de Turk e Waters baseiam-se principalmente no fato de que, mesmo em casos lepromatosos avançados, os gânglios torácicos e mesentéricos geralmente não estão comprometidos e que os estudos se basearam nos exames de nódulos ganglionares provenientes de áreas de drenagem bacilar, não podendo ser considerados como amostra fiel de todo o tecido linfóide do organismo. Assim sendo, mesmo em casos avançados, sempre haverá tecido linfóide suficientemente poupado para poder apresentar uma resposta imunológica qualquer e o exame de um ou dois gânglios de cada indivíduo não permitiria traçar uma linha segura da imunidade do tecido restante (60).

Através do teste da inibição da migração dos macrófagos (MIF), não se observa a liberação de linfocinas por parte de linfócitos de lepromatosos em contato com o bacilo de Hansen, conforme relataram Han e colaboradores (29). Desta forma, os linfócitos, que são responsáveis por duas das principais funções biológicas da população timo-dependente (re-

conhecimento de antígenos específicos e liberação de linfocinas) não são evidenciados nas formas de baixa resistência da hanseníase.

Parece provável que na lepra lematosa não exista ativação dos macrófagos portadores do *M. leprae* ou que esta ativação seja deficiente, refletindo uma ausência de linfócitos especificamente sensibilizados. Se este defeito linfocitário é primário ou se somente se constitui numa alteração secundária a alguma forma de tolerância imunológica ou defeito macrófágico, não pode ainda ser afirmado com certeza, dependendo sua elucidação dos prováveis progressos no campo da imunologia que, sem dúvida, haverão de surgir.

Estados reacionais

A variada gama de achados imunológicos até agora relatada, tanto ligados às respostas celulares quanto aos anticorpos humorais, abriu um pouco os horizontes no sentido da compreensão destes peculiares fenômenos que são os estados reacionais no decurso desta afecção eminentemente crônica que é a hanseníase.

Partindo do pressuposto de existir nas formas L, uma deficiência na imunidade celular específica e grande quantidade de anticorpos humorais e nas formas T, ao contrário, uma competência celular e escassos anticorpos circulantes, poderemos entender, talvez de forma simplista mas bastante lógica, o aparecimento destas formas de reação, pois qualquer variação na relação bacilo defesas poderá dar origem a uma manifestação reacional, mais ou menos aguda.

Estes episódios podem ser divididos basicamente em dois tipos: (39):

- a. Reação «Tipo I» - Basicamente produzida por uma rápida variação na relação baci-lo-hospedeiro, pode ser encontrada nos três tipos determinados de lepra (T, L e B).

Caracteriza-se clinicamente por alterações nas lesões cutâneas específicas já existentes, que se tornam mais eritematosas, mais edematosas, luzi-

dias e quentes. Pode eventualmente haver necrose ou ulceração. Descamam ao regredir. Não há maiores repercussões sistêmicas, mas as neurites são muito frequentes e dolorosas. A reação poderá ser benéfica («reversal reaction») ou maléfica («downgrading reaction»), sendo impossível precisar este prognóstico por um único exame clínico do paciente, devendo ser feito seu controle a longo prazo. As alterações imunológicas, bacteriológicas e histológicas também refletirão a tendência evolutiva do indivíduo. Neste grupo podem ser colocados os «tuberculóides reacionais», (Fig. 6) os «tuberculóides



Fig. 6 — «Tuberculóide reacional»: limitante externa nítida, marcado edema, eritema e fina descamação, em placa específica.

em reação», as «lepromitizações agudas» (Fig. 7) e episódios reacionais

nas placas específicas de pacientes dimorfos, sem nome especial.

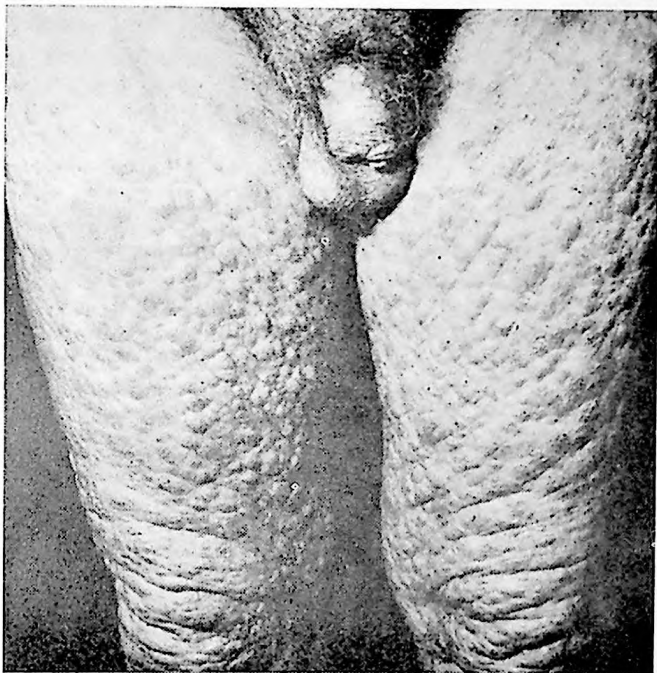


Fig. 7 — «Lepromatização aguda»: grande aumento em número e tamanho das lesões específicas.

b. Reação «Tipo II» - Ocorre basicamente em formas clínicas ricas em anticorpos humorais, como a lepromatosa e, em menor grau, a dimorfa.

Esta reação parece ser provocada pela presença de imuno-complexos no nível dos vasos, bem como de

imuno-complexos circulantes, tornando-se semelhante em suas alterações ao fenômeno de Arthus e à forma crônica da doença do soro. Nestes casos, o bacilo fragmentado funcionaria como antígeno, produzido lesões predominantemente vasculares, não alterando os lepromas e as placas específicas, mas sim formando elementos semelhantes às vasculites nodulares, acompanhados de sintomas gerais e dano parenquimatoso.

Nestes grupo teríamos o eritema

nodoso leprótico (Fig. 8), o eritema polimorfo, as orquites, as irido-ciclites e seu cortejo, como a febre, as artralguas, as rinites, etc. Ainda poderíamos acrescentar a este grupo o chamado «fenômeno de Lucio» ou «eritema necrotizante», próprio de uma lepra difusa, em que observamos

surtos de lesões necróticas, fruto de focos múltiplos de vasculite, disseminados pelo tegumento.

Embora nem sempre estes mecanismos tenham sido confirmados plenamente pelos pesquisadores, parece bastante lógica a fundamentação destes estados em bases imunológicas.

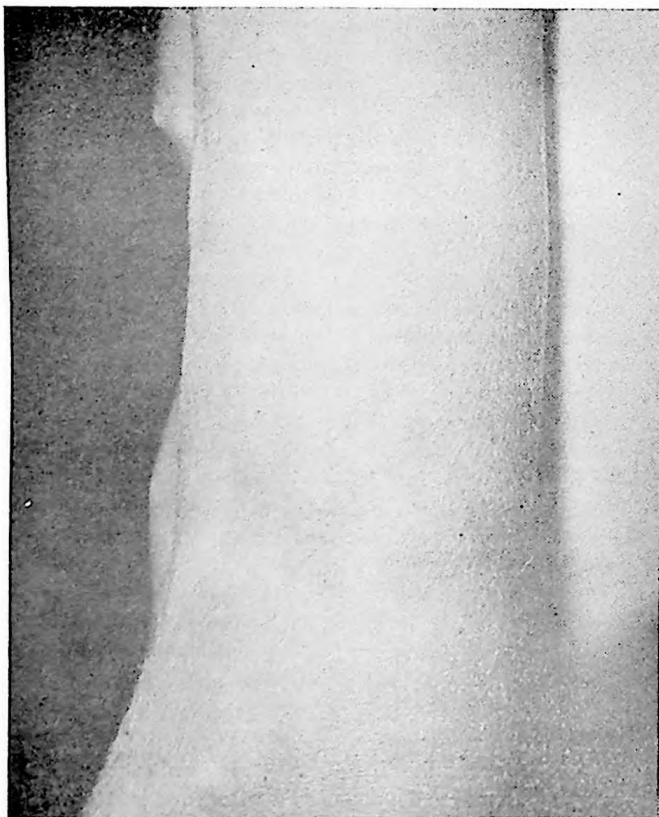


Fig. 8 — Eritema nodoso leprótico: nódulos hipodérmicos eritematosos, sem relação com as lesões específicas.

Imunoterapia e vacinação

Comprovada a existência, nas formas lepromatosas, de uma situação de baixa resistência, logo surge à mente a possibilidade do emprego de agentes imunoterápicos, para tentar fazer frente ao bacilo através de alguma forma de imunidade, como ocorreria na forma tuberculóide, modificando assim o seu comportamento.

Os primeiros passos neste sentido, embora desconhecendo a situação atual dos estudos imunológicos, foram dados em 1940 em Pretoria, na África do Sul, com o relato de seis casos de pacientes lepromatosos tratados durante vários meses com repetidas transfusões de sangue. Pensou-se desta forma que, mesmo não curando a moléstia, o paciente teria alívio talvez das reações com este procedimento (3). Este estudo não parece ter entusiasmado outros pesquisadores e, na mesma Pretoria, quatro anos após, durante uma conferência de dois dias levada a cabo, nada se mencionou sobre esta tentativa terapêutica.

Mais recentemente, em 1972, Lim e cols. trataram quatro doentes com transfusões endovenosas de leucócitos de doadores sadios, por um período de três a quatro meses, obtendo melhora clínica, histológica e bacteriológica (43). Este trabalho, embora fascinante à primeira vista, apresenta alguns pontos questionáveis, como por exemplo o fato de terem sido suspensos os quimioterápicos durante a imunoterapia, fato este que poderia ter aliviado os pacientes das reações leproticas, bem comuns nestas fases. Outro ponto questionável é que, na baciloscopia não foram feitos os in-

dices morfológico e bacteriológico, importantes para a avaliação de agentes terapêuticos na afecção. Talvez a melhora experimentada pelos mesmos tenha sido originada por uma reação generalizada tipo enxerto-versus-hospedeiro, resultando em ativação sistêmica de macrófagos (19).

No mesmo ano, Bullock et alii (10) usaram linfócitos e o fator de transferência em nove voluntários, sete lepromatosos e dois dimorfos. Os doadores tinham positividade à lepromina e seus linfócitos respondiam à mesma «in vitro». Um a seis dias após a injeção, dois terços dos mesmos apresentaram eritema e infiltração nas lesões específicas, desaparecendo em cerca de 12 dias. ENL surgiu em 4 indivíduos e febre e artralgias em três. Seis pacientes evidenciaram positividade da reação de Fernandez, cuja reatividade diminuía com o tempo, mas todos os nove permaneceram Mitsuda-negativos. Não foi evidenciada resposta «in vitro» dos linfócitos dos receptores após a imunoterapia. No controle a longo prazo (18 a 36 meses), dois terços tinham melhorado, todos tomando quimioterápicos (DDS ou Clofazimine) e o terço restante, em que se tinha suspenso a quimioterapia por resistência ou reações, mostrava piora da moléstia, evidenciado um efeito nulo, a longo prazo, da imunoterapia em dose única. Todas as formas de imunoterapia são bastante recentes e seu emprego e utilidade ainda não podem ser devidamente avaliados, por falta de estudos a longo prazo, por se tratar de uma moléstia eminentemente crônica e variável na sua evolução.

De qualquer forma, o emprego da

imunoterapia poderá pelo menos ser útil em formas resistentes aos quimioterápicos ou em casos em que estes já removeram a grande maioria da população bacilar, agindo então como eliminadora dos últimos vestígios da micobactéria (19).

Todo o programa de controle de alguma moléstia transmissível compreende, pelo menos o diagnóstico e tratamento precoce da afecção e a prevenção de novos casos por intermédio de agentes imunizantes específicos. No caso da hanseníase infelizmente não podemos contar com o último item, pois ainda não dispomos de uma vacina que proteja a coletividade do risco de contágio.

Por enquanto, contamos apenas com a positividade do Mitsuda na maioria da população, mas pouca coisa podemos fazer para proteger os restantes que, pela sua lepromino-negatividade são passíveis de adquirir a doença.

Embora o BCG tenha sido utilizado vários países como tentativa de imunização contra o *M. leprae*, por positivar a lepromino-reação em alguns casos, seu uso ainda não está plenamente consagrado, pois os estudos efetuados pela Organização Mundial da Saúde em vários países não mostraram resultados uniformes até o presente momento.

Comentários

Pelo exposto, podemos verificar que muitos estudos tem sido efetuados nos últimos anos no sentido de se buscar uma explicação mais completa para as diferentes manifestações da hanseníase, trabalhos que obtiveram um sensível avanço com as crescen-

tes descobertas no campo da imunopatologia. Nem sempre seus resultados são uniformes, muito antes pelo contrário, evidenciando estarmos ainda um pouco aquém da resposta definitiva para a questão e lidando ainda com uma gama apreciável de variantes desconhecidas.

Parece ser pacífico o fato dos pacientes que apresentam formas de baixa resistência, como a lepromatosa, terem alguma deficiência em sua imunidade celular específica contra o *M. leprae* e dos mais resistentes, como os tuberculóides, evidenciarem uma resposta celular dentro da normalidade.

Mesmo assim, considerando que a maioria dos indivíduos é resistente a qualquer modalidade de lepra, permanece sempre a suspeita de que, mesmo na forma tuberculóide deva existir algum grau de deficiência imunológica, que torne possível a instalação bacilar.

Paralelamente com as pesquisas na espécie humana, os estudos em animais tem sido alvo de crescente atenção por parte dos pesquisadores, dando-se especial ênfase aos recentes relatos da inoculação do bacilo de Hansen em uma espécie de tatu, o *Dasypus novemcinctus* e também no *Dasypus sabanicola* (41, 16), portadores de características imunológicas bastantes semelhantes às da espécie humana.

São animais de temperatura corporal baixa (30 a 36°C), o que favorece o crescimento bacilar, visto que o mesmo prefere no organismo humano áreas de temperaturas menos elevadas, como as extremidades.

Verificou-se que cerca de 80% des-

tes tatus inoculados com *M. leprae* inativados pelo calor desenvolveram uma resposta granulomatosa no local do inóculo (40).

Por outro lado, foi relatado que 30 a 40% dos bacilos normais inoculados com o bacilo viável apresentam uma forma disseminada da moléstia, semelhante à lepromatosa.

Embora não pareça haver um paralelismo entre formas de resistência e capacidade de desenvolver reação de imunidade celular contra a bactéria, neste módulo animal, a sua utilização em estudos experimentais sempre terá utilidade, pois poder-se-á contar com outro ser vivo além do homem para a análise «in vitro» dos fenômenos imunológicos e evolutivos da moléstia, podendo ser ele um passo a mais na busca da cultura do bacilo, através da qual talvez se possa chegar ao preparo de algum agente imunizante.

Procuramos, neste artigo, dar de forma sucinta uma visão panorâmica dos achados mais significativos no campo da imunopatologia da hanseníase, que bem evidenciam os esforços dos pesquisadores de todo o mundo, preocupados não só com a busca de um agente de imunização, mas principalmente no encontro de uma melhor explicação para os diversos fenômenos biológicos evidenciados

nesta peculiar e fascinante afecção em que um único agente patogênico o *Mycobacterium leprae* ataca habitualmente um único hospedeiro - o homem - podendo, no entanto, produzir uma variada gama de manifestações clínicas e evolutivas, capazes de atravessar todo o espectro imunológico conhecido até o presente momento.

SUMMARY

Even before the discovery of the causative agent of leprosy it has long been recognized that this disease can cause in man a great variety of clinical manifestations.

After excluding the possibility of being caused by different strains of *M. leprae*, with the advances of immunological studies, the most likely explanation for the different aspects of leprosy is based on changes of the immune response of the host.

Thus, in lepromatous patients, a depressed specific immune response is present, making possible the free growth of the bacillus.

This article puts together some of the most significative works on immunopathology of leprosy, making its relationships with clinical findings, hoping to contribute for a best understanding of the disease and its reactional manifestations.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- 1 - BALIŠA, L. M. et alii. - Simular alterations of lymphoblastic dedifferentiation in lepromatous leprosy patients and their healthy lepromin-negative consanguineous offspring. *International Journal of Leprosy*, 41(1):7-13, Jan./Mar. 1973.

- 2 - BARBIERI, T. A. & CORREA, W. M. - Human macrophage culture. *International Journal of Leprosy*, 35(3):377-81, July/Sep. 1967.
- 3 - BLOOD transfusions in Pretoria. *International Journal Leprosy*, 8:340, 1940. Apud: SKINSNES, O. K. - Immunopathology of leprosy: the century in review. *International Journal of Leprosy*, 41(3):329-60, July/Sep. 1973.
- 4 - BLUMBERG, B. S. et alii - Association between lepromatous leprosy and Australia antigen. *The Lancet*, 2(7508):173-6, July 1967.
- 5 - BLUMBERG, B. S. & MELARTIN, L. - Australia antigen and lepromatous leprosy studies in south India and elsewhere. *International Journal of Leprosy*, 38(1):60-7, 1970.
- 6 - BONOMO, L. et alii - Cryoglobulinemia in lepromatous leprosy: an immune complex phenomenon. *International Journal of Leprosy*, 39(2, p.2): 554-5, Apr./June 1971.
- 7 - BOPP, C. & BAKOS, L. - The histoid variety of lepromatous leprosy. *Archiv für Dermatologische Forschung*, 252(1):1-10, 1975.
- 8 - BROWNE, S. G. - *Leprosy*. Basle, J. R. Geigy, 1970. Documenta Geigy
- 9 - BULLOCK, W. A.; HO, M. F.; CHEN, M. J. - Studies of immune mechanisms in leprosy: II. Quantitative relationships of IgG, IgA and IgM immunoglobulins. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 75:863-70, 1970. Apud: SKINSNES, O. K. - Immunopathology of leprosy: the century in review. *International Journal of Leprosy*, 41(3):329-60, July/Sept. 1973.
- 10 - BULLOCK, W. E. et alii - An evaluation of transfer factor as immunotherapy for patients with lepromatous leprosy. *The New England Journal of Medicine*, 287(21):1053-9, Nov. 1972.
- 11 - BULLOCK, W. E.; CALLERAME, M. L.; PANNER, B. J. - Immunohistologic alteration of skin ultrastructural changes of glomerular basement membranes in leprosy. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 23(1):81-6, Jan. 1974.
- 12 - BULLOCK, W. E. - Studies of immune mechanisms in leprosy: I. Depression of delayed allergic response to skin test antigens. *The New England Journal of Medicine*, 278(6):298-304, Feb. 1968.
- 13 - COCHRANE, R. G. - Observations in the West Indies. *International Journal of Leprosy*, 3(1):3, 1935. Apud: SKINSNES, O. K. - Immunopathology of leprosy: the century in review. *International Journal of Leprosy*, 41(3):329-60, July/Sept. 1973.
- 14 - COCHRANE, R. G. - A practical text book of leprosy. London, Oxford University Press, 1974. Apud: SKINSNES, O. K. - Immunopathology of leprosy: the century in review. *International Journal of Leprosy*, 41(3):329-60, July/Sept. 1973.
- 15 - CONVIT, J. et alii - Elimination of mycobacterium leprae subsequent to local in vivo activation of macrophages in lepromatous leprosy by other mycobacteria. *Clinical and Experimental Immunology*, 17:261, 1974.

- Apud: CONVIT, J. & ULRICH, M. - Recent advances in the immunology of leprosy. *International Journal of Dermatology*, 15(3):157-70, Apr. 1976.
- 16 - CONVIT, J. & PINARDI, M. E. - Inoculacion de M. leprae en dos especies de armadillo: D. sabanicola y D. novencintus. *Acta Cientifica Venezolana*, 25:51, 1974.
 - 17 - CONVIT, J. et alii - Some considerations regarding the immunology of leprosy. *International Journal of Leprosy*, 39(2):556-64, Apr./June 1971.
 - 18 - CONVIT, J. & PINARDI, M. E. - Study comparig tests with mitsuda antigen in leprosy endemic areas in Venezuela with areas in a non-endemic country, Chile, *Bulletin of the world health organization*, Apud: CONVIT, J. & ULRICH, M. - Recent advances in the immunology of leprosy. *International Journal of Dermatology*, 15(3):157-70, Apr. 1976.
 - 19 - CONVIT, J. & ULRICH, M. - Recent advances in the immunology of leprosy. *International of Dermatology*, 15(3):157- 70, Apr. 1976.
 - 20 - DIERKS, R. E. & SHEPARD, C. C. - Effect of phytohemagglutinin and various mucobacterial antigens on lymphocyte cultures from patients. *Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 127(2):391-5, 1968.
 - 21 - DRUTZ, D. J. & CLINE, M. J. - Polymorphonuclear leukocyte and macrophage function in leprosy. *International Journal of Leprosy*, 38(3): 353, July/Sept. 1970.
 - 22 - DWYER, J. M. et alii - Disturbance of blood T:B lymphocyte ratio in lepromatous leprosy; clinical and immunologic correlations. *The New England Journal of Medicine*, 288(20):1036-39, May 1973.
 - 23 - GAJL-PECZALSKA, K. J. et alii - Blymphocytes in lepromatous leprosy. *The New England Journal of Medicine*, 288(20):1033-5, May 1973.
 - 24 - GAUGAS, J. M. - Enhacing effect of antilymphocytic globulin on human leprosy in thymectomized mice. *Nature*, 220(5173):1246-8, Dec. 1968.
 - 25 - BELBER, R. H. et alii - Clinical correlates of CIQ precipitativg substances in the sera of patients with leprosy. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 23(3):471-5, May 1974.
 - 26 - GODAL, T. et alii - Characterization of the cellular immune defect in lepromatous leprosy: a specif lack of circulating mycobacterium leprae - reactive lymphocytes. *Clinical and Eperimental Immunology*, 9:821, 1971. Apud: CONVIT, J. & ULRICH, M. - Recent advances in the immunology of leprosy. *International Journal of Dermatology*, 15(3): 157-70, Apr. 1976.
 27. GODAL, P. & NEGASSI, K. - Subclinical infection in leprosy. *British Medical Journal*, 3(5880):557-9, Sept. 1973.
 28. GODAL, P. & REES, R. J. W. - Fate of mycobacterium leprae in macrophages of pateentes with lepromatous of tuberculoid corresponded leprosy. *International Journal of Leprosy*, 38(4):439-42, Oct./Dec. 1970.
 29. HAN, S. H. et alii - The behavior of leprous lymphocytes and macrophages

- in the migration-inhibition test. *International Journal of Leprosy*, 42(2):186-92, Apr./Uuno 1974.
30. HAN, S. H. et alii - Inhibition of macrophage migration by lymphocytes from leprosy patients in the presence of PPD and extracts of mycobacterium leprae. *International Journal of Leprosy*, 38(3):356, July/Sept. 1970.
 31. HAN, S. H. et alii - Lymphocyte transfer reactions in leprosy patients. *International Journal of Leprosy*, 39(3):715-8, July/Sept. 1971.
 32. HAN, S. H. et alii - Lymphotoxin production by lymphocytes from leprosy patients. *International Journal of Leprosy*, 39(3):719-25, July/sept. 1971.
 33. HAN, S. H. et alii - Prolonged survival of skin allografts in leprosy patients. *International Journal of Leprosy*, 39(1):1-6, Jan/Mar. 1971.
 34. HAN, S.H. et alii - Transformation of leprosy lymphocytes by leprolin, tuberculin and phytohemagglutinin. *International Journal of Leprosy*, 39(4):789-95, Oct./Dec. 1971.
 35. HONTER, G.; BATISTA, L.; VELLINI, L. L. - Estudos electroforéticos nas diversas formas clínicas da lepra. *Revista Brasileira de Leprologia*, 19(1):27-40, mar. 1951.
 36. ISHIIHARA, S. - Studies on serum protein in leprosy. First and second reports. *La Lepra*, 19(3):3-11, 1950. Apud: SKINSNES, O. K. - Immunopathology of leprosy: the century in review. *International Journal of Leprosy*, 41(3):329-60, July/Sept. 1973.
 37. JHA, P. et alii - Status of humoral immune responses in leprosy. *International Journal of Leprosy*, 39(1):14-9, July/Sept. 1971.
 38. JOBIM, J. F. et alii - Avaliação da resposta imunológica na lepra lepromatosa. *Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul*, 20(1):8-16, Jan./Feb. 1976.
 39. JOPLING, W. H. - *Handbook of leprosy*. London, Heinemann, 1971.
 40. KIRCHHEIMER, W. F. & SANCHEZ, R. M. - Leprosy-susceptibility testing of armadillos. I. Cellular responses to intradermally inoculated heat-killed leprosy bacilli. *Microbios*, 7:31, 1973. Apud: CONVIT, J. & ULRICH, M. - Recent advances in the immunology of leprosy. *International Journal of Dermatology*, 15(3):157-70, Apr. 1976.
 41. KIRCHHEIMER, W. F. & STORRS, E. E. - Attempts to establish the armadillo (*Dasypus novemcinctus* Linn.) as model for study. I. Report of lepromatoid leprosy in an experimentally infected armadillo. *International Journal of Leprosy*, 39(3):693-702, July/Sept. 1971.
 42. LIM, S. D. & FUSARO, R. M. - Leprosy IV. The quantitation of immunoglobulins (IgG, IgA and IgM) in leprosy sera. *International Journal of Leprosy*, 36(2):144-53, 1968.
 43. LIM, S. D.; FUSARO, R.; GOOD, R. A. - Leprosy VI. The treatment of leprosy patients with intravenous infusions of leukocytes from normal persons. *Clinical Immunology and Immunopathology*, 1:122, 1972. Apud: CONVIT, J. & ULRICH, M. - Recent advances in the immuno-

- logy of leprosy. *International Journal of Dermatology*, 15(3):157-70, Apr. 1976.
44. MACKANESS, G. B. - The influence of immunologically committed lymphoid cells on macrophage activity in vivo. *The Journal of Experimental Medicine*, 129(5):973-92, May 1969.
 45. MORAN, C. J. et alii - Evidence for circulating immune complexes in lepromatous leprosy. *The Lancet*, 2(7777):572-3, Sept. 1972.
 46. MYRVANG, B. et alii - Immune responsiveness to mycobacterium leprae and other mycobacterial antigens throughout the clinical and histopathological spectrum of leprosy. *Clinical and Experimental Immunology*, 14:541, 1973. Apud: CONVIT J. & ULRICH, M. - Recent advances in the immunology of leprosy. *International Journal of Dermatology*, 15(3):157-70, Apr. 1976.
 47. NAMBA, M. & FUJIWARA, H. - Studies on the electrophoresis of leprosy serum. *La Leprosy*, 21(1952):5-10. Apud: SKINSNES, O. K. - Immunopathology of leprosy: the century in review. *International Journal of Leprosy*, 41(3):329-60, July/Sept. 1973.
 48. NATH, J. et alii - Reduction of a subpopulation of T lymphocytes in lepromatous leprosy. *Clinical and Experimental Immunology*, 18:81, 1974. Apud: CONVIT, J. & ULRICH, M. - Recent advances in the immunology of leprosy. *International Journal of Dermatology*, 15(3):157-70, Apr. 1976.
 49. PARADISI, E. R.; BONAPARTE, Y. P. de; MORGENFELD, M. C. - Blasts in lepromatous leprosy. *The Lancet*, 1(7537):308-9, Feb. 1968.
 50. PISANI, R. C. B. et alii - In vitro behavior of blood derived macrophages against killed M. leprae. *International Journal of Leprosy*, 41(1):14-24, Jan./Mar. 1973.
 51. QUISMORIO, F. P. et alii - Immunoglobulin deposits in lepromatous leprosy skin. *Archives of Dermatology*, 111(3):331-4, Mar. 1975.
 52. REA, T. H. et alii - Immunologic responses in patients with lepromatous leprosy. *Archives of Dermatology*, 112(6):791-800, June 1976.
 53. REA, T. H. et alii - Intradermal antigens, epicutaneous haptens, T cell counts, B cell counts, lymphocyte transformation and autoantibodies in one group of patients with lepromatous leprosy. *International Journal of Leprosy*, 42(3):369-72, July/Sept. 1974.
 54. REES, R. J. W. - Enhanced susceptibility of thymectomized and irradiated mice to infection with mycobacterium leprae. *Nature*, 211(5049):657-8, Aug. 1966.
 55. REES, R. J. W. et alii - Experimental lepromatous leprosy. *Nature*, 215(5101):599-602, Aug. 1967.
 56. REES, R. J. - New prospects for the study of leprosy in the laboratory. *Bulletin of the World Health Organization*, 40(5):785-800, 1969.
 57. RIDLEY, D. S. & JOPLING, W. H. - Classification of leprosy according to

- immunity. A five group system. *International Journal of Leprosy*, 34 (3):255-73, July/Sept. 1966.
58. SHEPARD, C. C. - The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot-pads of mice. *The Journal of Experimental Medicine*, 112(3):445-54, Sept. 1960.
 59. SHWE, T. - Immune complexes in glomeruli of patients with leprosy. *Leprosy Review*, 42:282, 1972. Apud: CONVIT, J. & ULRICH, M. - Recent advances in the immunology of leprosy. *International Journal of Dermatology*, 15(3):157-70, Apr. 1976.
 60. SKINSNES, O. K. - Immuno-pathology of leprosy: the century in review. *International Journal of Leprosy*, 41(3):329-60, July/Sept. 1973.
 61. TURK, J. L. & WATERS, M. F. R. - Immunological basis for depression of cellular immunity and the delayed allergic response in patients with lepromatous leprosy. *The Lancet*, 2(7565):436-8, Aug. 1968.
 62. TURK, J. L. & WATERS, M. F. R. - Immunological significance of changes in lymph nodes across the leprosy spectrum. *Clinical and Experimental Immunology*, 8(3):363-74, Mar. 1971.
 63. WATERS, M. F. R. et alii - Mechanisms of reactions in leprosy. *International Journal of Leprosy*, 39(2, p.2):417-28, Apr./June 1971.
 64. WEDDELL, G. et alii (1963) The pathogenesis of leprosy, Ciba Foundation Study Group nº 15, J. & A. Churchill, London. Apud: JOPLING, W. H. - *Handbook of Leprosy*. London, William Heinemann Medical Books, 1971. cap.2. p.33.
 65. WEMAMBU, S. N. C. et alii - Erythema nodosum leprosum: a clinical manifestation of the arthus phenomenon. *The Lancet*, 2(7627):933-5, Nov. 1969.
 66. WONG, P. C. et alii - Transformation of lymphocytes by phytohemagglutinin in leprosy sera. *International Journal of Leprosy*, 39(1):7-13, Jan/Mar. 1971.