

SEÇÃO ANÁTOMO CLÍNICA

CASO DE HANSENÍASE VIRCHOVIANA SUBPOLAR TRATADO COM A PQT/OMS

Diltor V.A. OPROMOLLA*
 Raul Negrão FLEURY**
 Paulo Rogério O. TABORDA***

RESUMO - Os autores apresentam um caso de hanseníase virchoviana subpolar tratado com a PQT/OMS. Após a alta com 2 anos de terapêutica, apresentou reação tipo Eritema nodoso hansênico, intensa, com dores articulares, edema nas extremidades e lesões ósseas múltiplas.

Analizam a literatura e comentam a incidência pouco freqüente de lesões ósseas específicas, as características radiológicas e histopatológicas das mesmas, e a raridade dos casos com lesões disseminadas

No caso estudado encontraram infiltrado dimorfo na biópsia óssea acompanhado de focos supurativos característicos de uma reação tipo II que vieram contribuir para a classificação do paciente como virchoviano subpolar e justificar o aparecimento das lesões.

Discutem a gênese da destruição óssea durante o processo reacional e lamentam a falta de mais estudos bem controlados sobre as lesões ósseas na hanseníase que poderiam contribuir para uma melhor compreensão da fisiopatologia da moléstia.

Palavras-chave: Hanseníase, eritema nodoso hansênico, reação reversa.

1. RELATO DO CASO

M.M.M. masculino, pardo, 29 anos, natural e procedente de Presidente Venceslau, São Paulo.

Informa que aos 10 anos de idade observou "mancha dormente" no cotovelo esquerdo. Aos 24 anos apresentava obstrução nasal bilateral perene e surgimento de vários "caroços" indolores na face, que se distribuíram por outras partes do corpo. Concomitantemente havia eventual ocorrência de epistaxe, que o motivou a procurar atendimento médico. Os pais, um irmão e a cunhada eram portadores de hanseníase. Encaminhado ao Instituto "Lauro de

Souza Lima" em setembro de 1992, apresentava infiltração difusa na pele e xerodermia (foto 1), com inúmeros hansenomas, muitos coalescentes, de tamanhos variados, na face, pescoço, tronco, prepúcio, membros, principalmente nos cotovelos, joelhos e dorso de mãos e pés, bem como regiões palmo-plantares, mas em menor número. Desabamento parcial da pirâmide nasal, com estenose de fossas nasais e crostas abundantes nos vestíbulos. Ausência de sinais de comprometimento neurológico.

Os exames laboratoriais, VDRL, PCR, células LE, FAN, PPF, Fosf. alcalina, TGO, TGP, Glicose, K, Na, Cl, Ac. úrico e Hemograma nada revelaram digno de nota. VHS 32 mm. Eletroforese

*Diretor da Divisão de Pesquisa e Ensino do Instituto "Lauro de Souza Lima" - Bauru/SP

**Chefe da Equipe Técnica de Clínica e Terapêutica do Instituto "Lauro de Souza Lima" - Bauru/SP

***Residente (3) de Dermatologia do Instituto "Lauro de Souza Lima"

de proteínas: Alb 3,28; G 4,72 (a 1: 0,71- 9%, a 2: 0,93- 12%; β : 1,06-13%ey. 2,02-25%). Exame de urina tipo I: ndn. Rx de tórax normal. A baciloscopia foi positiva em esfregaços de lesões cutâneas, com 3 a 6 + de bacilos com Índice Morfológico (IM) de 20%. A biópsia de pele constatou uma hanseníase na faixa virchoviana, ativa e em progressão, com 6+ de bacilos típicos. A lepromina foi injetada intradermicamente e a reação de Mitsuda lida aos 28 dias foi negativa. Foi também colhido material para testes de resistência a drogas, segundo a técnica de Shepard.

O paciente iniciou o tratamento fazendo parte de um ensaio terapêutico multicêntrico duplo-cego, patrocinado pela OMS, em que algumas drogas (inclusive o ofloxacin) eram testadas em vários esquemas. Depois de uma semana de iniciada a medicação o paciente solicitou alta e abandonou a experimentação. Permaneceu afastado deste Instituto por dois anos, período em que informou maistarde, fez tratamento regular no Centro de Saúde com o esquema poli quimioterápico para pacientes multibacilares preconizado pela OMS, concluindo-o em dezembro de 1994.

Três meses após o término da medicação começou a apresentar dores nas "juntas" febre e "caroços" avermelhados pelo corpo. Reinca-minhado, então, ao "Lauro de Souza Lima", em março de 1995, apresentava na internação febre, mal-estar geral, nódulos eritematosos e dolorosos no tronco e membros, linfonodomegalia e um quadro de poliartrite envolvendo mãos, punhos, cotovelos, pés, tornozelos e joelho esquerdo (foto 2). A velocidade de hemossedimentação era 32 mm e as provas do perfil reumatológico e VDRL eram normais ou negativas. O hemograma revelou: GV 4.100.000/mm³, Hb 11,9g/dl, Ht 35%, VCM 85u, HCM 29, CHCM 34g/dl, Leucócitos 13.600/mm³ (Bast. 136- 1%, Seg. 6.664-49%, Eos. 408- 3%, Bas. 136-1%, Linf. típicos 5984-44%, Mon. 272- 2%). Plaquetas normais. Transaminases normais. Fosf. alcal. normal. Proteínas totais 4 g. Proteinograma- Alb.: 1,51-37%; Glob. α 1: 0,31, α 2: β :0,37; (3 0,43; y 1,38. A baciloscopia dos esfregaços de pele demonstrou 3+ de bacilos com um índice morfológico (IM) de 0,5% de bacilos típicos, e o exame histopatológico

de biópsia de lesão cutânea no antebraço esquerdo revelou um quadro de hanseníase na faixa virchoviana, em regressão e reação de eritema nodoso hansênico (foto 8). Predominavam granulomas virchovianos regressivos, mas em localização mais profunda havia focos de reação granulomatosa epitelióide, por vezes englobando grandes vacúolos com poeira bacilar. Havia 2+ de bacilos granulosos em ramos nervosos e parede vascular. Testes de Mitsuda seriados foram negativos e quando biopsiados revelaram reação de Mitsuda negativa, padrão 3; presença de 3+ de bacilos.

O estudo radiológico demonstrou desmineralização óssea difusa e osteíte cística múltipla com lesões líticas nas rótulas (fotos 3 e 4), extremidades dos ossos curtos de mãos e pés, no processo do olécrano direito e nos maléolos e calcâneos. O terço distal das tíbias apresentava reação periostal e as estruturas articulares encontravam-se preservadas (fotos 5, 6 e 7). Uma biópsia óssea do 59 dedo da mão esquerda, revelou um quadro histológico no osso com padrão de hanseníase tuberculóide reacional. Os granulomas em parte são bem delimitados e em parte são frouxos e confluentes. Há edema intersticial e focos de infiltrado linfocitário. Alguns granulomas contornam gigantócitos de corpo estranho, mostrando no citoplasma, vacúolos contendo poeira de bacilos. Em outras áreas os granulomas contornam microabscessos ou são permeados por neutrófilos.

Os testes realizados em 1992 para verificara resistência as várias drogas (rifampicina, dapsona, clofazimina e etionamida) foram todos negativos, e uma nova biópsia de pele de um dos hansenomas com aspecto regressivo foi realizada para reavaliação da resistência as várias drogas utilizadas no tratamento, e a verificação da viabilidade bacilar, através do teste da pata do camundongo.

O paciente foi medicado com talidomida (300 mg/d) e prednisona (60 mg/d) e a PQT/OMS foi reinstituída. Mediante a resposta clínica favorável, a talidomida e o corticóide foram gradualmente diminuídos.

Uma nova biópsia realizada em 1996, mostrou hanseníase virchoviana em regressão. Havia grandes vacúolos intracitoplasmáticos

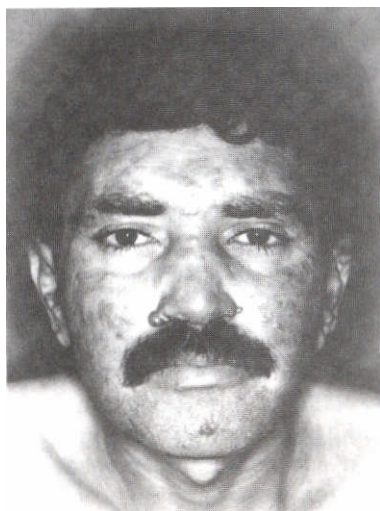


Fig. 1 - Cápulas e pequenos nódulos na face e orelhas no início do tratamento.



Fig. 2 - Aumento de volume nas mãos durante o ENH.

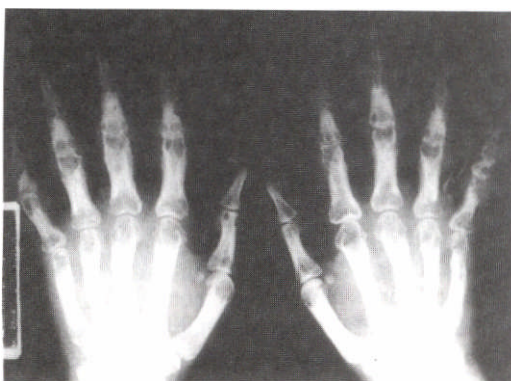


Fig. 3 - Lesões osteolíticas nas falanges, durante o ENH.



Fig. 4 Lesões osteolíticas no rádio durante o ENH.

contendo poeira bacilar e, por vezes, englobados por gigantócitos do tipo corpo estranho. Principalmente no derma profundo havia granulomas de células epitelióides bem diferenciadas, contornando grandes vacúolos com poeira bacilar, e ou vacúolos mais acúmulos densos de neutrófilos fragmentados. Além da poeira bacilar, havia bacilos morfológicamente identificáveis, mas granulosos, localizados no interior de macrófagos. Os granulomas epitelióides confluíam em algumas áreas. Embora clinicamente tenha havido franca regressão do

processo. O padrão radiológico mantinha-se inalterado 12 meses após a alta.

2. DISCUSSÃO

O caso em estudo é o de um paciente virchoviano subpolar que após a alta do tratamento específico com POT/OMS, ainda com baciloscopia positiva, mas com lesões cutâneas em regressão, apresentou uma reação tipo eritema nodoso hanseniano. O que, principalmente, chamou atenção nesse caso foram as lesões ósseas

intensas e disseminadas que foram observadas durante o processo reacional.

De um modo geral, as manifestações ósseas na hanseníase são freqüentes, principalmente aquelas secundárias à predileção do *M. leprae* pelos nervos periféricos e os consequentes distúrbios sensitivo-motores.

As primeiras descrições das alterações ósseas nessa doença devem-se a Danielsen e Boeckem 1884¹. Seguiram-se, depois, os estudos de Hillis², Savtchenko³, Miura⁴ e Gass (1934)⁵, que demonstrou a presença de bacilos na medula óssea.

Cedo os autores já começaram a observar diferenças entre as lesões tendo em vista a forma clínica considerada. Hirschberg e Binbler (1909)⁶ classificaram as lesões ósseas hanseníacas em "neurais" e "tuberosas", e Harbitz (1910)⁷ descreveu as alterações histológicas da hanseníase "neural", observando intensa atividade osteoclástica, ausência de bacilos e sinais de osteomielite ou periostite.

Lesões específicas nos ossos, causadas diretamente pelo bacilo de Hansen, foram descritas por vários autores (Murdock, 1935; Faget e Mayoral, 1944; Erickson e Johansen, 1948; Mutt, 1954; Paterson, 1964)^{8,9}

Paterson (1964)¹⁰ dividiu as lesões ósseas em: a) específicas, devido à ação direta do *M. leprae* no osso, b) inflamatórias ou degenerativas, como um resultado final da perda de sensibilidade, e c) osteoporóticas, devidas principalmente ao desuso. Esse autor chamou atenção para a relativa raridade das lesões ósseas específicas e em um estudo realizado (Paterson, 1961)¹¹ no Leprosário de Hay Ling Chau em Hong Kong, em 894 pacientes encontrou 54% com lesões ósseas; 45% com alterações não específicas, 10% mostraram osteoporose e somente 3 a 5% mostraram lesões específicas. Ele também enfatizou a importância dos vários tipos de reação hanseníaca na origem das lesões devido a uma violenta resposta tecidual à presença do *M. leprae*.

Em nossa experiência, lesões ósseas específicas têm sido observadas poucas vezes e em uma só vez observamos lesões tão disseminadas como neste caso.

Segundo a literatura, os ossos mais

afetados são os das extremidades das mãos e pés, sendo contudo também descritas lesões nas costelas, vértebras, rádio, ulna e patela. Mutt² observou lesões por continuidade principalmente em dedos, crânio, tibia, ossos nasais e palato duro.

O nosso paciente apresentou múltiplas lesões, nas rótulas, extremidades dos ossos curtos de mãos e pés, no processo do olécrano direito, nos maléolos e nos calcâneos. O terço distal das tibias também demonstrou uma reação periostal.

Segundo os autores as lesões específicas se manifestam de várias maneiras. Murdock (1935)¹³ estudou mais de 1.000 radiografias de doentes de hanseníase e acreditava que nos ossos ocorriam processos semelhantes aos da pele e dos nervos. Demonstrou por curetagem óssea a presença de bacilos álcool-ácido resistentes que chegariam aos ossos pelo suprimento vascular gerando osteíte e osteomielite hanseníacas. Estas podiam cicatrizar deixando áreas de condensação óssea ou podiam resultar em acentuada destruição, com reabsorção óssea e degeneração cística.

De modo geral, as lesões específicas principais seriam osteíte, periostite, osteomielite e osteoartrite hanseníacas, que mais freqüentemente se traduzem como imagens radiológicas redondas, descalcificadas, com aparência de cavitações, designados pseudo-cistos epifisários múltiplos ou metafisários únicos ou múltiplos. Há, também alterações menores vistas na hanseníase que podem ser devidas a granulomas virchovianos e que são, segundo

Paterson⁹ a) áreas mal definidas ou em favo-de-mel, de perda de trabeculação, vistas nas extremidades distais das falanges; b) pequenos defeitos pseudo-císticos arredondados ou subarticulares, nas extremidades distais das falanges ou na rótula; c) orifícios de canais nutrientes aumentados de tamanho; d) uma desorganização reticular da estrutura óssea pode ocasionalmente ser vista envolvendo toda a falange; e) pequenas áreas pontilhadas de destruição óssea na córtex de uma ou mais falanges.

Essas alterações mínimas não foram verificadas no nosso caso que apresentou contudo, além de uma desmineralização difusa e

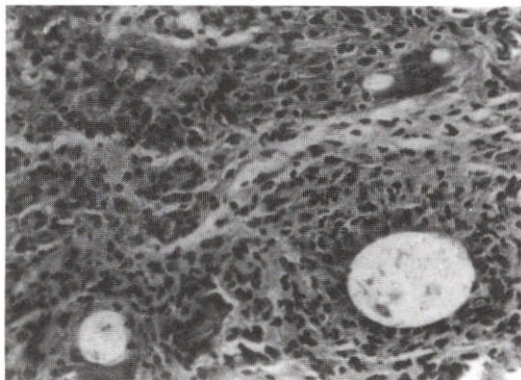


Fig. 5 - Biópsia óssea. Tecido ósseo em continuidade com reação inflamatória. HE. Aumento original: 16 x.



Fig. 6 - Biópsia óssea. Reação inflamatória difusa com granulomas tuberculoideos. HE. Aumento original: 40 x.

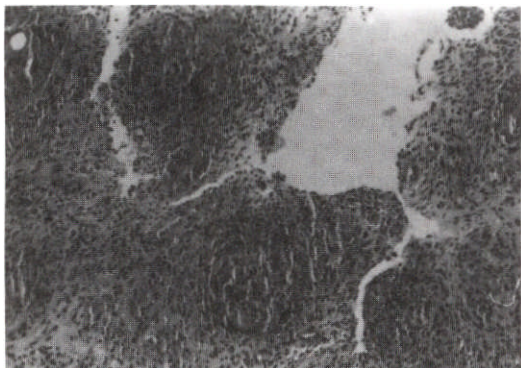


Fig. 7 - Biópsia óssea. Reação granulomatosa e exsudato neutrofilico. Alguns gigantócitos com vacúolos e poeira bacilar. HE. Aumento original: 100 x.

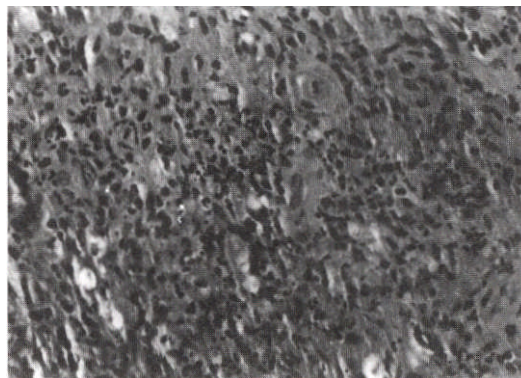


Fig. 8 - Biópsia de pele da mesma data. Detalhe da reação granulomatosa, tendo de permeio neutrófilos e englobando vacúolo volumosos com poeira bacilar. HE. Aumento original: 100 x

uma reação periosteal no terço distal das tíbias, já referida, cavidades múltiplas, metafisárias ou epifisárias, constituindo o quadro de osteíte cística múltipla, descrita por Murdock¹³.

No início, o tratamento específico foi reinstituído porque o médico assistente preocupou-se com o resultado da baciloscopia, onde havia ainda uma pequena percentagem de bacilos íntegros, mas menos de um mês depois, após nova discussão do caso, a PQT foi interrompida. Depois disto, com o controle do ENH, o paciente continuou evoluindo bem e em

várias baciloscopias, realizadas posteriormente, o número de bacilos foi diminuindo gradativamente. O resultado dos testes realizados na pata do camundongo, com material colhido logo após a alta, não mostrou crescimento de bacilos. O quadro histopatológico de outras biópsias realizadas também mostraram uma evolução favorável. As lesões ósseas, porém, permaneceram inalteradas após seguimento sem terapêutica.

Paterson⁹, refere-se a fase de cura das lesões ósseas, afirmando que elas podem desaparecer completamente, demonstrando isso

que as áreas em que se poderia pensar em destruição óssea, podem ser somente áreas descalcificadas onde o tecido osteóide está intato ou ainda é capaz de recalcificação e cura com alguma fibrose ou esclerose óssea. Em grandes áreas ou áreas onde a quimioterapia foi inadequada ou muito tardia, há presumivelmente destruição da matriz óssea e essas áreas nunca se tornam recalcificadas. Tais áreas permanecem como buracos bem nítidos no osso e as bordas podem se tornar escleróticas e a córtex se espessar.

Pelo fato de no nosso caso a terapêutica ter sido adequada e, ao que tudo indica, a maior parte da destruição óssea ocorreu principalmente em uma fase em que o processo mórbido estava sob controle e sem mais necessidade de tratamento específico, pode ser que a recalcificação dessas áreas ainda ocorra, e isto é sugerido pela falta de esclerose na borda das cavidades. Contudo, pode ser também que a intensidade da reação chegou mesmo a causar destruição total da matriz óssea e, nesse caso, as sequelas persistirão.

O paciente foi classificado como virchoviano subpolar pelo fato de referir presença de "mancha dormente" desde os 10 anos de idade e pela evolução que apresentou.

Na primeira biópsia, realizada em 1992, o quadro era o de uma hanseníase virchoviana ativa com predomínio de bacilos típicos, porém depois que terminou a PQT, em 1995, uma nova biópsia mostrou um processo virchoviano regressivo, mas em localizações mais profundas na derme notaram-se focos de reação granulomatosa epitelióide. Por ocasião da reação de eritema nodoso hansênico, na biópsia óssea, ao invés de encontrarmos a clássica reação inflamatória aguda localizada em granulomas virchovianos regressivos, observou-se reação granulomatosa tuberculóide ativa, englobando restos de granulomas virchovianos regressivos (vacúolos contendo poeira bacilar) e focos supurativos. Estes dois últimos achados são sugestivos de que a reação granulomatosa se desenvolveu sobre reação de eritema nodoso hansênico, e esta concomitância já tem sido relatada¹⁴. Confirmando esta interpretação e mostrando o caráter específico da reação granulomatosa, foi observado o mesmo tipo de alteração, embora em graus menos intenso, nas

biópsias de pele da mesma época e em nova biópsia realizada um ano após.

O fluxo de macrófagos jovens em focos exsudativos no eritema nodoso hansênico é fato de comum observação, podendo significar uma reação inespecífica final para limpeza dos restos teciduais, fibrina e neutrófilos fragmentados ou representar um evento inicial na reação, envolvendo estímulo imunocelular. A formação de reação granulomatosa de padrão epitelióide, englobando e mesmo substituindo os remanescentes do episódio de ENH, implica admitir um estímulo mais específico a este fenômeno.

O paciente não foi radiografado antes do episódio reacional, mas já devia apresentar lesões ósseas, que o mesmo acentuou e tornou mais evidentes. O osso é um tecido metabolicamente ativo, em "turn over" contínuo, constituído por lamelas concêntricas em torno de um canal haversiano (osteone), o qual contém capilares, vênulas e nervos¹⁵. Ele está supostamente sujeito às mesmas doenças inflamatórias, infecciosas e vasculares dos tecidos moles, com o agravamento de que a rigidez do tecido ósseo tende a predispor à constrição edematosa dos vasos sanguíneos no casos de pressão expansiva por processo inflamatório local^{16,17}.

Cochrane (1947)¹⁸ assinalou que o *M. leprae* vive como parasita de baixa virulência nas células do sistema mononuclear fagocitário. Contudo, os granulomas infecciosos que se originam podem ir se estendendo no osso gradualmente, erodando e destruindo as trabéculas ósseas (Job, 1963)¹⁹ e quando ocorre um processo reacional, dependendo do seu grau, pode haver intensa destruição óssea como resultado do bloqueio da expansão do fenômeno inflamatório agudo.

Portanto, o paciente, um virchoviano subpolar, que na verdade não deixa de ser um dimorfo muito avançado, apresentou um surto de eritema nodoso que juntamente com a reação dimorfa que se seguiu, foram as causas da exuberância das lesões dos ossos.

Admite-se que o eritema nodoso hansênico seja uma reação por imunocomplexos, em que os anticorpos ligados aos antígenos fixam complemento, que através de suas frações C3 e

C5 atraem polimorfonucleares neutrófilos, que liberam enzimas e destroem tecidos. Por outro lado tem sido descrito que nas reações tipo II está aumentada uma citocina, o TNF- α ²⁰, a qual tem efeitos parácrinos e autócrinos, e em altas concentrações apresenta efeitos endócrinos levando a injúria tecidual²¹. A sua ação sobre o hipotálamo atuando no mecanismo da produção da febre, no fígado influenciando a síntese de proteínas de fase aguda e aumento de C3, e no osso estimulando a reabsorção óssea e a osteoclasia, explicam algumas das ocorrências observadas nessas reações. No paciente em estudo, a formação de complexos-ímmunes e o estímulo dos osteoclastos seriam, então, provavelmente, algumas das causas do comprometimento ósseo apresentado.

Durante o tratamento específico alguns pacientes virchovianos podem apresentar algumas alterações imunológicas. Goulart mostrou que o TGF- β ²² ("transforming growth factor") se encontra em grandes quantidades no infiltrado inflamatório virchoviano e ausente nas lesões da hanseníase tuberculóide. Essa citocina, que é produzida por macrófagos, bloqueia especificamente a ativação de macrófagos a nível de IFN- γ e no próprio macrófago. Na sua presença, induzida pelo *M. leprae*, macrófagos de virchovianos tornam-se então deficientes na produção de TNF- α e na oxidação intracelular, favorecendo à multiplicação do bacilo no interior destas células. Da mesma maneira, Foss²³ refere

que a presença do *M. leprae* está associada à depressão da atividade macrofágica também porque tem ação supressora na produção de TNF- α , o qual é responsável por uma reação celular caracterizada pela ativação de linfócitos CD4+ e manutenção da estimulação macrofágica induzida por esta citocina. Com a introdução do tratamento e a queda do número de bacilos, os macrófagos tendem a recuperar sua potencialidade na resposta imune, e é por isso que haveria aumento da concentração de TNF- α durante os surtos de eritema nodoso. Em virchovianos subpolares ou dimorfos avançados, como é o caso que está sendo apresentado, esse fato pode ser uma das causas para o aparecimento de uma reação dimorfa depois de uma reação tipo II.

É pena que a incidência de alterações ósseas em um grupo estatisticamente significativo de pacientes em geral não tenha, ainda, sido elaborado^{10,11} Tampouco há muitos bons estudos sobre a hanseníase dos ossos, e a maioria aborda o tema de maneira geral englobando as lesões específicas e inespecíficas indistintamente dificultando a compreensão de fatos que devem participar, de maneira importante, da fisiopatologia da doença.

É por isso que continuamos ainda com a dúvida de Paterson (1964) do porquê das alterações ósseas específicas ocorrerem em somente 3 a 5 % dos pacientes e porque casos com comprometimento ósseo extenso, como no caso apresentado, são tão raros.

ABSTRACT -The authors present a case of sub-polar virchovian leprosy treated with WHO—MDT. After release from treatment (2 years MDT) showed with intense ENL reaction, articular pain, edema of extremities and multiple bone lesions.

They analyze the literature and discuss the low incidence of these specific bony lesions, the radiographic and histopathological findings and the rarity of these disseminated lesions.

In this case, it was found a borderline infiltrate in the bone biopsy with suppurative foci characteristic of type II reaction which helped to classify this case as a sub-polar virchovian and to justify the onset of lesions.

They discuss the cause for the bone destruction during the reactional episode and regret the lack of consistent studies about bony lesions in leprosy which could help in the understanding of the pathology of this disease.

Key Words: Leprosy, Erythema Nodosum Leprosum, Reversal Reaction.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TERCENIO DE LAS AGUAS. **Lecciones de Leprologia**. Valencia: Fontilles, 1973, p.235-254.
2. MUT, T.M. Lesiones oseas en la lepra. **Rev. Fontilles**, 3(6): 505-513, 1954.
3. BARNETSON, J. Pathogenesis of bone changes in neural leprosy. **Int. J. Leprosy**, 19(3): 297, 1951.
4. LECHAT, M. **Étude des mutilations lépreuses**. Paris: Masson Et Cie, 1961.
5. GASS, H.H. Examination of the bone marrow for M. leprae. **Leprosy Rev.**, 5: 144, 1934.
6. PATERSON, D.E. Bone changes in leprosy. **Leprosy in India**, 28:90-97, 1956.
7. HARBITZ. Trophoneurotic changes in bones and joints in leprosy. **Arch. Int. Med.**, 6:147, 1910.
8. CARAYON, A., DHARMENDRA. Bone and joint changes in leprosy. In: **Dharmendra. Leprosy**. Bombay: Samant and Company, 1985, p. 872-885.
9. FAGET, G.H. & MAYORAL, A. Bone changes in leprosy: a clinical and rontgenologic study of 505 cases. **Radiology**, 42:1-13, 1944.
10. PATERSON, D.E., JOB, C.K., COCHRANE, R.G. **Leprosy in theory and practice**. London: John Wrigth & Sons, 1964, p. 425-446.
11. PATERSON, D.E. Bone changes in leprosy, their incidence, progress, prevention and arrest. **Int. J. Leprosy**, 29(4): 393-421, 1961.
12. FLEURY, R.N. & OPROMOLLA, D.V.A. Septicemia com múltiplas lesões ósseas supurativas como complicação do eritema nodoso hansênico. **Hans. Int.**, 15(1-2): 76-86, 1990.
13. MURDOCK, J. R. Leprosy: a roentgenological survey. **Int. J. Leprosy**, 3(3):339-344, 1935.
14. OPROMOLLA, D.V.A., TONELLO, C., FLEURY, R.N., ZORSETO, V., PERNAMBUCO, J.C.A. Surto de Pseudo-exacerbação em paciente dimorfo com vasculites granulomatosas específicas disseminadas. **Hans. Int.**, 5(1):44-51, 1980.
15. JUNQUEIRA, L.C., CARNEIRO, J. **Histologia básica**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 1985, p. 136-11.
16. LECHAT, M.F. et CHARDOME, J. "L'artériographie des pieds chez le lépreux mutilé". **In J. Leprosy**, 26: 346-349, 1958.
17. FITE, G.L. The vascular lesions of leprosy. **Int. J. Leprosy**, 9: 193-202, 1941.
18. COCHRANE. **A praticatextbook of Leprosy**. London: Oxford University Press, 1947.
19. JOB, C.K. Pathology of leprous osteomyelitis. **Int. J. Leprosy**, 31(1): 26:33, 1963.
20. SARNO, R.N., GRAU, G.E., VIEIRA, L.M., NERY, J.A. Serum levels of tumor necrosis factor and interleukin 1 beta during leprosy reactional states. **Clin. Exp. Immunol.**, 84: 103-108, 1991.
21. JARDIM, R.F., ANDRADE, M.E.B., AUN, W.T., MELLO, J.F., CRIADO, P.R. Citocinas: atualização. **Rev. bras. alerg. Imunopatol.**, 17(3): 86-98, 1994.
22. GOULART, M.B.I., FIGUEIREDO, F., COIMBRA, T., FOSS, N.T. Detection of transforming growth factor - B1 in dermal lesions of different clinical forms of leprosy. **American Journal of Pathology**, 148(3): 911-917, 1996.
23. FOSS, N.T., OLIVEIRA, M.S.A., SILVA, C.L. Avaliação da atividade macrofágica na hanseníase virchoviana e tuberculóide. **Hans. Int.**, 20(1): 5-10, 1995.