

---

## Hanseníase Visceral - Patogênese / *Visceral Leprosy - Patogenesis*

---

*Raul N. Fleury*

*Diretor Técnico de Serviço de Saúde*

*Instituto Lauro de Souza Lima - Bauru - SP*

O acometimento visceral na Hanseníase se restringe praticamente aos pacientes portadores de Hanseníase Virchoviana, aos Dimorfos Virchovianos e aos pacientes Dimorfos que sofreram o processo designado como "downgrading", ou seja, na ausência de tratamento apresentaram piora progressiva de sua condição clínica no sentido do polo virchoviano. Em pacientes Dimorfo-Tuberculóides e Tuberculóides reacionais o comprometimento visceral se restringe a lesões focais, em linfonodos e mucosas.

O acometimento visceral depende de níveis elevados de baciloscopia em localização cutâneo-neural. Drutz (1970) referiu bacilemia constante nos pacientes Virchovianos não tratados, e esta avaliação laboratorial tem expressão morfológica nas lesões cutâneas da Hanseníase Virchoviana onde os bacilos são vistos em macrófagos, em células endoteliais e nas luzes dos vasos da circulação terminal, bem como no seio marginal dos linfonodos onde aparecem fagocitados por macrófagos, ou livres no interior da luz sinusal. Assim veiculados os bacilos podem atingir múltiplas localizações orgânicas, mas realmente proliferam e estimulam reação granulomatosa em número limitado de órgãos, poupando SNC, pulmões, coração e grandes vasos, tubo digestivo, pâncreas, sistema urinário, glândulas endócrinas, com exceção das supra-renais, e genitais femininos internos. Em ordem crescente de gravidade do comprometimento específico podemos colocar a seguinte sequência de localizações orgânicas envolvidas:

1. Órgãos ricos em sistema mononuclear fagocítico: linfonodos, fígado, baço e medula óssea.
2. Membranas sinoviais.
3. Mucosas de vias respiratórias altas:

nasal, bucal, faríngea, laringea, até cordas vocais.

4. Testículos e epidídimos.
5. Globo ocular.

A riqueza em macrófagos dos órgãos do SRE, bem como direto contacto destas células com o sangue e a linfa, justificam sua colonização pelo bacilo e resposta inflamatória. Afora a formação de granulomas Virchovianos não se demonstra maior alteração anatômica e funcional nesses órgãos. Podemos sugerir três razões para tal:

1. O bacilo é atóxico.
2. A resposta macrofágica não é agressiva para os tecidos, apenas toma espaço, podendo comprimir algumas estruturas em locais de pouca expansibilidade, e estimular discreta fibrogênese.
3. A temperatura mais elevada de vísceras situadas profundamente é provavelmente inadequado a sobrevivência e proliferação bacilar, de tal modo, que principalmente com o tratamento, as baciloscopias nestas vísceras são bem menores do que em localização cutâneo-neural.

Tomemos como exemplo o fígado. A captação dos bacilos nos sinusóides e em espaços porta estimula a constituição de granulomas macrofágicos nestes locais. Esses últimos em geral desaparecem mais rapidamente nos pacientes tratados, enquanto nos espaços porta se observa estímulo a fibrogênese por vezes com extensão de faixas irregulares de fibrose em direção intra-lobular. É possível que esta fibrogênese decorra do colapso do retículo que constitui o esqueleto dos granulomas macrofágicos. Há então aproximação das fibras reticulares e estímulo a formação de fibras colágenas. É possível também que reações imunológicas de pequena intensidade e sem reflexos gerais, provoquem reações inflamatórias inespecíficas localmente destrutivas estimulando a fibrogênese. De qualquer modo essa fibrose não é progressiva como nas Hepatites crônicas virais e não caminha para cirrose. Não há comprometimento funcional

importante do fígado na Hanseníase Virchowiana não complicada.

Em relação aos linfonodos houve uma época em que se cogitou pelo extenso envolvimento das áreas paracorticais dos linfonodos por granulomas macrófágicos e bacilos, fosse causa de depleção de linfócitos T, o que agravaria a deficiência imune-específica e criaria uma deficiência mais generalizada. Contrariam esta hipótese, alguns fatos:

1. O acometimento específico dos linfonodos na Hanseníase é restrito aos linfonodos que drenam localizações orgânicas já acometidas, ou seja linfonodos inguinais, cervicais, e axilares, do hilo hepático, etc., não sendo acometidos os linfonodos mediastinais, mesentéricos, e grande parte dos paraórticos.

2. A deficiência imune específica permanece mesmo após a regressão dos granulomas e repopulação (sempre parcial) das áreas paracorticais dos linfonodos com o tratamento.

3. Não há deficiência imune generalizada em qualquer fase da evolução da Hanseníase Virchowiana.

A gravidade do envolvimento específico é maior em outras localizações principalmente em relação a mucosa nasal, laringe e testículos.

A mucosa nasal mantém parasitismo muito alto, bem como a reação granulomatosa, é responsável por sintomas obstrutivos, atrofia da mucosa, perfuração septal, desabamento da pirâmide nasal e reabsorção da espinha nasal anterior com queda dos incisivos centrais. É fonte de eliminação de grande quantidade de bacilos. As secreções nasais de um Virchowiano não tratado, contém tantos bacilos quanto secreções provenientes de uma caverna tuberculosa aberta. Na laringe o parasitismo e a reação granulomatosa também são intensos. Isto acarreta transtornos anatômicos e funcionais. Na era pré sulfônica era comum encontrar-se pacientes com voz rouca, e mesmo dificuldades respiratórias que podiam se agravar muito durante episódios reacionais. A primeira causa destas alterações é o parasitismo intenso. É possível que isto decorra

da temperatura local mantida em níveis favoráveis ao bacilo, pela permanente passagem de ar. A reação granulomatosa macrófágica, embora pouco agreda, pela extensão e estímulo a fibrogênese poderia ser causa das alterações morfológicas e funcionais da laringe.

É comum nas autópsias encontrarmos a epiglote espessada e distorcida com mucosa espessa e leucoplásica. Encontramos também alterações mais intensas com perdas de substância, dobramentos e firmes sinéquias, entre dobras da epiglote. Nestes casos de alterações mais intensas acreditamos que reações superimpostas sejam a causa das perdas de tecido e da cicatrização deformante.

Em um trabalho de avaliação da baciloscopia nas vísceras em relação à baciloscopia cutâneo-neural, as baciloscopias viscerais predominantes ocorreram na laringe e testículos e por vezes superaram índices baciloscópicos observados na pele, e/ou linfonodos de drenagem da pele.

Em 180 autópsias de pacientes virchowianos, em todos, encontramos os testículos fibrosados e atroficos. Tudo indica que os testículos em sua situação extraabdominal, mantendo temperaturas mais baixas e adequadas à espermatogênese, representam um local em que os bacilos mostram melhor adaptação do que em outras vísceras, e isto nós comprovamos em uma avaliação de 60 necrópsias, onde, repetimos, as maiores baciloscopias viscerais ocorreram na laringe e testículos. Porém, a intensidade da destruição dos túbulos seminíferos e a esclerose generalizada final, é contrastante com a boa preservação de outras vísceras, e não deve decorrer apenas da ação dos granulomas macrófágicos. O primeiro achado que chama atenção é que os bacilos rompem a barreira entre túbulos seminíferos (circulação sanguínea) interstício, pois são encontrados fagocitados por células (macrófagos ? células de Sertoli ?) na parede dos túbulos. Em segundo lugar, a universalidade da fibrose e atrofia testicular, mostra que este processo não depende somente de estados reacionais, embora estes sem dúvida devam precipitá-los.

Há referências a peri e endoarterites, mas também é possível que a quebra da barreira hemo-tubular e túbulo-intersticial, exponha antígenos seqüestrados no interior dos túbulos seminíferos, e assim soma-se, à inflamação específica, mecanismos de agressão auto-imunes, que de maneira progressiva destruiriam túbulos, e, a longo prazo, (?) levariam a hialinização generalizada túbulo-intersticial com hipospermia, azospermia e mesmo alterações dos caracteres sexuais secundários.

**Globos oculares:** Além das lesões secundárias decorrentes do comprometimento específico dos V e VII pares cranianos, o envolvimento específico da porção anterior do olho acarreta sérios problemas funcionais, devido a opacificação das membranas, e alteração das delicadas interrelações das estruturas do segmento anterior dos globos oculares, incluindo sinéquias, destruição de células musculares, reduções de calibre e paralisia da íris. Evidentemente as reações tipo 2 agravaram muito esta situação, e além disso estas reações estendem-se a câmara posterior com uveites, iridociclites, etc.

### **Lesões viscerais nos estados reacionais.**

Quando se analisa a discreta capacidade agressiva dos granulomas macrófágicos na Hansenfase Virchowiana imagina-se que o comprometimento específico na Hanseníase se acompanhe de reações inflamatórias não específicas, decorrentes de reações imunológicas em nível sub-clínico, que poderiam justificar a fibrogênese portal e as alterações cicatriciais faríngeas e testiculares.

Quando a reação de tipo Eritema Nodoso se manifesta clinicamente, pode vir acompanhada de sintomas e sinais, bem como alterações laboratoriais indicativas de comprometimento visceral. Este comprometimento pode ter intensidades variadas e muitas vezes limitar-se a uma ou poucas localizações, e mesmo aparecer isoladamente sem manifestações cutâneas acompanhantes, da mesma forma que as neurites, como única manifestação reacional. Qualquer que seja a causa desencadeante da reação tipo 2 o seu

substrato histopatológico, e uma inflamação aguda assestada em localizações contendo antígenos bacilares e macrófagos. Esta reação pode ser fugaz, e rapidamente dá lugar a um infiltrado inflamatório banal, não específico. Pode no entanto, ser mais intensa com alterações inflamatórias agudas, dilatação vascular, intensa tumefação endotelial, exsudação com edema, deposição de fibrina e saída de neutrófilos. Estes com seu alto poder enzimático tem a ação destrutiva sobre os tecidos, que falta ao granuloma macrófágico. Nas reações mais intensas há necroses teciduais, abscessos, trombozes dos pequenos vasos e vasculites agudas ou sub-agudas em pequenas artérias e veias. Disto decorre que o ENH pode ser grave em qualquer das localizações orgânicas previamente afetadas pela Hanseníase, e também inclui dentre suas manifestações glomerulites focais, mais raramente difusas, onde se detecta elementos do complexo imune o que é uma evidencia importante da participação da imunidade humoral neste fenômeno.

Dra. Leontina Margarido estudou do ponto de vista clínico e laboratorial 34 doentes que faleceram na vigência de reação tipo 2, e notou correlação significativa entre a gravidade do comprometimento cutâneo com o visceral. A gravidade do ENH decorre da intensidade das lesões inflamatórias e/ou necrotizantes generalizadas, criando alterações metabólicas graves; da infecção secundária de lesões cutâneas e "sepsis"; e da intensidade do comprometimento em algumas vísceras. Alguns exemplos:

- 1 - Inflamação laríngea com obstrução.
- 2 - Necrose hemorrágica bilateral de supra-renais.
- 3 - Alterações da coagulação sanguínea/ trombose venosa veia cava inferior e embolia pulmonar maciça.

A propósito de alterações da coagulação sanguínea, na vigência de ENH, a Dra. Telma Cristina de Freitas, em um trabalho sobre o perfil hematológico dos pacientes com ENH observou aumento consistente e constante do tempo de lese da euglobulina em casos de ENH, com intensidade moderada à grave. Este achado laboratorial reflete uma diminuição na fibrinólise, talvez ligada ao aumento dos níveis

do fator de necrose tumoral (TNF) e interleucina - 1 nestas reações. Associada a fibrinólise deficiente temos nos casos mais intensos de ENH, reação inflamatória aguda generalizada com lesões generalizadas nos vasos da circulação terminal. Estas lesões podem ativar a coagulação pelas vias intrínsecas e extrínsecas, ou seja, exposição do colágeno sub-endotelial como fator de contacto, e secreção da tromboplastina a partir dos tecidos danificados pela reação inflamatória.

A Dra. Leontina Margarido traça o seguinte perfil do doente com ENH grave com comprometimento visceral:

- doente predominantemente do sexo masculino (76,47 %); cor branca (91,08 %); faixa etária elevada (51 a 70 anos); com Hanseníase Virchoviana; com muitos anos (décadas) de doença; com sequelas cutâneo-mucosas e neurológicas; tratamento específico irregular e vários episódios de reação tipo 2 prévios.

O advento da poliquimioterapia está bloqueando o aparecimento deste perfil e portanto evoluções malignas do ENH tendem a se tornar mais raras.

Lúcio e Alvarado em 1852, quando realizaram a magistral e quase completa descrição da Hanseníase difusa e do Eritema Necrosante (Fenômeno de Lúcio), referiam evoluções graves com febre, prostração, insônia, calafrios e transtornos gastrointestinais com diarréias, precedendo a morte. Isto sugeria comprometimento sistêmico nesta variedade de apresentação da Hanseníase. Em 4 casos de Eritema Necrosante que faleceram em nosso Hospital e foram submetidos à autópsia, detectamos morte por intercorrência (Infarto do Miocárdio por exemplo), alterações da coagulação sanguínea e infecções por fungos oportunistas, ou seja, monilíase cutânea; monilíase de amígdalas, faringe, laringe, esôfago; criptococose generalizada. Não encontramos nenhuma alteração visceral lembrando o Eritema Necrosante da pele. Um paciente faleceu com coagulação intravascular disseminada e outro com trombozes venosas generalizadas e tromboembolias pulmonares. Nas lesões do

Eritema Necrosante há extensa agressão do território vascular terminal e necroses teciduais, e da mesma maneira e talvez com maior intensidade, do que ocorre com o ENH, criam-se condições para severas alterações da coagulação sanguínea. As descrições de Lúcio e Alvarado bem como nossos achados necroscópicos sugerem queda severa na resistência dos indivíduos sujeitos ao fenômeno de Lúcio. Não sabemos se isto é uma característica própria da Hanseníase difusa ou secundária a intensidade do comprometimento no Eritema Necrosante

As reações tipo 1 podem se manifestar sob a forma de lesões cutâneas agudas generalizadas e comprometimento neurológico. Não há relatos na literatura sobre reação tipo 1 e manifestações viscerais. Temos 5 ou 6 casos de necropsia onde a reação tipo 1 se acompanhou de lesões viscerais granulomatosas tuberculóides. Todos os pacientes se enquadravam no subgrupo virchoviano sub-polar, ou seja, apresentavam granulomas macrofágicos virchovianos em localização cutânea, neural e visceral e mesmo estigmas virchovianos, como desabamento da pirâmide nasal, espessamento da epiglote, fibrose e atrofia testicular e mostraram, na autópsia, associação de quadro inflamatório crônico granulomatoso tuberculóide relacionado ao *M. leprae*. Não encontramos nenhuma uniformidade na apresentação destes casos. Assim em um dos casos havia associação de Eritema Nodoso e reação tipo 1; em outro, um paciente idoso desenvolveu Tuberculose ganglionar, que se acompanhou de episódio de reação granulomatosa tuberculóide generalizada com proeminência de vasculites granulomatosas específicas em pele e gangrena de extremidades; em um terceiro paciente o episódio de reação granulomatosa tuberculóide generalizada desencadeou-se acompanhando quadro característico de síndrome da sulfona e observamos também quadros de reação granulomatosa tuberculóide generalizada em nível visceral sem manifestações cutâneas reacionais. De qualquer modo em todos estes casos a reação granulomatosa tuberculóide era relacionada ao *M. leprae* em paciente previamente considerado virchoviano;

era generalizada e sobre tudo grave, pois em 3 pacientes não encontramos outra doença intercorrente que justificasse a má evolução. Em 2 destes pacientes observamos uma alteração interessante, ou seja, granulomas tuberculóides englobando bacilos em localizações habitualmente não comprometidas na Hanseníase, por exemplo, rins, coração e glândulas salivares.

Assim como para o ENH grave, felizmente também escasseiam em nosso Hospital, os casos de amiloidose secundária generalizada, tão comuns até 10 ou 15 anos atrás. Acreditamos que há uma superposição de perfis entre o hanseniano sujeito a ENH grave e aquele que desenvolve amiloidose secundária. Aceita-se que a amiloidose secundária esteja relacionada com a Hanseníase de longa duração e em tratamento irregular. Tenta-se ligar a instalação de degeneração amilóide com epifenômenos como o ENH, úlceras tróficas e osteomielite. Há coerência nesta relação pois a proteína amilóide encontrada na Hanseníase, proteína AA é quimicamente relacionada com uma proteína reactante de fase aguda presente no sangue e produzida no fígado (proteína SAA). A concentração desta proteína em estados inflamatórios agudos, eleva-se mais vezes durante quadros inflamatórios agudos. No entanto grupos de pacientes com história de ENH, úlceras tróficas e osteomielite não apresentam maior incidência de amiloidose secundária do que pacientes com Hanseníase Virchoviana que não desenvolveram estas complicações. Este contraste entre a biologia da proteína precursora da substância amilóide (SAA) e o caráter crônico, tórpido da Hanseníase Virchoviana não complicada, reforça a idéia que quadros reacionais de caráter subclínico acompanhem a evolução da Hanseníase multibacilar elevando os níveis séricos da proteína SAA e facilitando a deposição amilóide. Seguramente há um fator constitucional no desenvolvimento da amiloidose secundária na Hanseníase, pois, nas mesmas condições, apenas uma fração dos pacientes a apresenta, e em países como a Índia e o

México a amiloidose secundária na Hanseníase é uma raridade.

Um fato interessante na amiloidose secundária na Hanseníase é que não afeta localizações como: sistema nervoso central e periférico, pele, músculos, pulmões, todas localizações em que os capilares sanguíneos apresentam firmes junções entre as células endoteliais e a passagem de nutrientes se faz predominantemente por pinocitose. Isto é muito evidente no SNC e SNP onde há uma barreira hemoneural bem conhecida. Em contrapartida locais onde predominam capilares fenestrados (rins, intestino, glândulas endócrinas) ou capilares sinusóides (fígado, baço, medula óssea) a deposição amilóide é sempre presente, e muitas vezes maciça. A produção da proteína amiloidogênica SAA, se faz a distância dos depósitos amilóides, tem peso molecular de 250.000 e circula como parte de um complexo apolipoprotéico. Isto sugere relação entre o tamanho da molécula proteica precursora e o padrão capilar, na distribuição da deposição amilóide, na amiloidose sistêmica secundária.

Em termos fisiopatológicos, verifica-se que a deposição amilóide pode ser muito intensa e extensa, sem afetar de maneira clinicamente detectável, a função das vísceras comprometidas. O maior problema reside nos rins, onde altera-se o filtro glomerular levando à proteinúria e o bloqueio glomerular progressivo acarreta atrofia do nefron e insuficiência renal.

A amiloidose secundária pode regredir? Cremos que sim. Há referências na literatura. Em algumas de nossas autópsias encontramos graus leves de comprometimento visceral e a evolução clínica sugeria mais quadro regressivo do que deposição incipiente. Temos um caso muito ilustrativo a este respeito no nosso Hospital. Em 1974 a biópsia renal de um paciente mostrou amiloidose renal severa. Na época o paciente já era 'branqueado'. Doze anos após uma biópsia de glândula salivar menor não mais mostrava amiloidose e observou-se melhora das funções renais, e o paciente encontrava-se vivo e bem.