

Estudos imunoquímicos na hanseníase. III. Pesquisa de auto-anticorpos séricos. Tentativa de associação com a reação de Rubino

O. P. SILVA (*)
R. G. FERRI (**)
N. MORAES (***)
A. L. V. MARQUES (****)

RESUMO — Pesquisou-se, em soros de pacientes de hanseníase, classificados em Rubino positivos e negativos, a presença de auto-anticorpos (anti-tireoglobulina e fator reumatóide). Anticorpos anti-tireoglobulina foram detectados apenas no grupo virchoviano Rubino positivo, com positividade de 43%. O fator reumatóide foi detectado nos dois grupos virchovianos, em 30% e 17%, respectivamente, nos grupos virchovianos Rubino positivo e Rubino negativo, sem que, contudo, a diferença fosse significativa.

Termos índice: Hanseníase. Imunologia. Imunoquímica. Reação de Rubino. Eletroforese. Imuno-eletroforese. Imunoglobulina, Imunodifusão radial.

Key words: Hanseniasis. Immunology. Immunochemistry. Rubino's reaction. Electrophoresis. Immunoelectrophoresis. Immunoglobulins Radial immunodiffusion.

INTRODUÇÃO

Existe um grande número de condições clínicas, nas quais se pode evidenciar a presença de auto-anticorpos e de células sensibilizadas contra auto-antígenos.

Para se caracterizar uma doença auto-imune, devem ser comprovados, além da resposta auto-imune (humoral

e/ou celular), os efeitos patológicos por ela produzidos no indivíduo, numa relação de causa e efeito. Na maioria dos processos nos quais esta resposta se manifesta, os efeitos permanecem no campo das hipóteses, por não ser possível estabelecer-se essa relação. A hanseníase é um desses processos. Nela, respostas auto-imunes como fatores reumatóides, células L. E., fatores anti-núcleo, reações biológicas falso-

(*) Prof. Assist. Doutor da Disciplina de Microbiologia e Imunologia do Depto. de Patologia da Faculdade de Odontologia de Bauru-USP.

(**) Prof. Livre-Docente do Depto. de Microbiologia e Imunologia do ICB-USP; Chefe do Centro de Pesquisas Imunoquímicas (CPI) do ICB-USP.

(***) Professor Titular do Depto. de Odontologia Social da Faculdade de Odontologia de Bauru-USP, responsável pela análise estatística.

(****) Professor Colaborador. Responsável pela Disciplina de Microbiologia e Imunologia do Depto. de Patologia da Faculdade de Odontologia de Bauru-USP.

-positivas para sífilis, anticorpos anti-tireoglobulina e anticorpos hemolíticos levaram Bonomo *et al.* (5) a sugerir um papel importante do mecanismo auto-imune na patogênese da doença.

Na pesquisa de auto-anticorpos na hanseníase, várias foram as correlações buscadas entre sua presença e condições diversas dos pacientes. O presente trabalho tem por objetivo detectar anticorpos anti-tireoglobulina e fator reumatóide em soros de hansenianos virchovianos e tuberculóides que apresentaram, ou não, capacidade para aglutino-sedimentar hemácias formoladas de carneiro, segundo a técnica de Rubino (13).

MATERIAL E MÉTODOS

Soros. Analisamos soros de hansenianos virchovianos e tuberculóides, do Hospital "Lauro de Souza Lima", de Bauru, os primeiros divididos em dois grupos de trinta pacientes cada um, classificados em Rubino positivos e negativos, constituindo os tuberculóides um único grupo de 16 pacientes Rubino negativos.

Pesquisa de auto-anticorpos para tireoglobulina. O ensaio foi realizado com suspensão de partículas de látex

revestidas com tireoglobulina purificada : "TA-test" Hyland. Utilizamos soro inativado a 56°C, por 30 minutos, que a seguir foi diluído a 1:10 a 1:20.

Pesquisa de fator reumatóide. Foi realizada com suspensão aquosa de partículas de látex revestidas com gamaglobulina humana: "Reagente latex-RF" Behringwerke AG. Utilizamos soro diluído 1:20.

RESULTADOS

Detectamos anticorpos anti-tireoglobulina apenas no grupo de pacientes virchovianos Rubino positivos: 13 no total de 30 pacientes (43%). Esse resultado diferiu significativamente .. ($z = 4,054$) do obtido para os outros grupos, quando aplicamos o teste das proporções (9) (valor crítico de ... $z = 1,96$).

Os resultados para a pesquisa do fator reumatóide estão resumidos na tabela I.

Aplicando o teste das proporções não verificamos diferença significativa entre os grupos virchovianos, nem entre o grupo virchoviano Rubino negativo e o tuberculóide, mas sim, entre o grupo tuberculóide e o grupo virchoviano Rubino positivo ($z = 2.443$).

TABELA I

Fator reumatóide

Frequência de positividade entre os grupos em porcentagem

Grupo	N.º de pacientes	Positivos	Porcentagem
Virchoviano Rubino (+)	30	9	30
Virchoviano Rubino (-)	30	5	17
Tuberculóide Rubino (-)	16	0	0

DISCUSSÃO

A alta porcentagem de anticorpos anti-tireoglobulina por nós encontrada no grupo virchoviano Rubino positivo (43%) coincide inteiramente com aquela observada por Bonomo *et al.* (4) (42%) em virchovianos, empregando a mesma reação com partículas de látex revestidas com tireoglobulina. Causou-nos surpresa, porém, o fato de outro grupo virchoviano, com apenas uma característica diferente, sua negatividade à reação de Rubino, não apresentar um só resultado positivo, quando até em indivíduos normais pode-se encontrar uma pequena freqüência. Hackett *et al.* (7), por exemplo, encontraram auto-anticorpos para tireóide em 9% de doadores de sangue normais.

Nos pacientes em que observaram anticorpos para tireóide, Bonomo *et al.* (4) não encontraram sinais clínicos de doença da tireóide, nem puderam relacionar idade dos mesmos ou duração da doença com presença de auto-anticorpos.

Matthews & Trautman (8), fazendo a determinação do iodo ligado à proteína (P.B.I.) em pacientes nos quais encontraram anticorpos anti-tireoglobulina, observaram nível normal. Anteriormente, a normalidade dessa determinação já havia sido evidenciada por Ross & Petrie (12) em 82% de 120 pacientes dos dois tipos polares de hanseníase.

Bonomo *et al.* (4) atribuíram a formação desse e de outros auto-anticorpos na hanseníase, à sensibilidade exagerada do sistema imunocompetente, para a qual poderia contribuir o estímulo contínuo do sistema retículo endotelial pelo *M. leprae*. Dessa forma, quantidades mínimas do antígeno, normalmente não imunogênicas, poderiam ser suficientes para estimular a for-

mação desses anticorpos. Com relação a essa observação, cabe mencionar que em processo de aloimunização, a obtenção de lesões tireoidianas típicas, em coelhos, só foi conseguida por Shulman & Witebsky (14), utilizando adjuvante completo de Freund com o antígeno tireoidiano, resultando inúteis as provocações antigênicas sem as micobactérias do adjuvante.

Na pesquisa do fator reumatóide encontramos incidência semelhante à de Abe *et al.* (1) que observaram freqüência ao redor de 30% de positividade em virchovianos e 6,3% em tuberculóides. Esses dados diferem da maioria dos de outros autores para os quais os níveis estão ao redor de 50%, em virchovianos.

O grupo tuberculóide Rubino negativo divergiu significativamente do grupo virchoviano Rubino positivo, mas não do virchoviano Rubino negativo. Essa diferença já fora mencionada para virchovianos e tuberculóides por Abe *et al.* (1), mas não por Cathcart *et al.* (6) que encontraram freqüências muito próximas para ambos.

A presença de fator reumatóide em soro de hansenianos não pôde ser correlacionada com duração da doença., curso clínico, idade, sexo, raça, presença ou não de história familiar de hanseníase, tuberculose ou artrite (6), nem com lesões cutâneas, nervosas e manifestações viscerais (10). Contudo, o aumento de sua freqüência pode estar associado à presença de lesões articulares e mutilações (10), bem como à presença de outras doenças concomitantes com a hanseníase, principalmente quando múltiplas (sífilis, malária, amiloidose) (6).

A positividade do fator reumatóide na hanseníase poderia explicar, segundo Rizzi *et al.* (11), a positividade freqüentemente observada em várias rea-

ções, como a de Paul-Bunnell, o teste de Coombs direto, reações sorológicas para sífilis etc., nessa doença, "dada a alta atividade pró-aglutinante que apresenta um anticorpo anti-gamaglobulina".

Cathcart *et al.* (6) chegaram à conclusão de que os fatores reumatóides, no soro de hanseniano, provavelmente desempenhem papel inespecífico com relação ao curso clínico da doença. Em tecidos, porém, quando se estudou a atividade anti-gamaglobulina, em biópsias seriadas de lesões de hansenianos, verificou-se que essa atividade desaparece gradualmente com o tratamento e melhora clínica do paciente, na maioria das vezes. A presença de fator reumatóide na lesão não significava, obrigatoriamente, sua existência concomitante no soro, sendo o inverso, verdadeiro (16).

Uma atividade semelhante ao fator reumatóide em erioglobulinas — que ocorrem freqüentemente na hanseníase

virchowiana, tendo sido detectadas em 100% de pacientes com eritema nodoso hanseniano sem tratamento, por Matthews & Trautman (8) — foi recentemente estudada por Bonomo *et al.* (3) e Bonomo & Dammacco (2). Verificaram esses autores que constantemente elas pertencem ao tipo misto IgG-IgM, que pode representar complexos imunes do tipo IgG-anti-IgG.

Os resultados do presente estudo, juntamente com os obtidos pela quantificação das imunoglobulinas (15), parecem evidenciar que o sistema imunologicamente competente dos pacientes virchowianos Rubino positivos, encontra-se sempre em maior atividade que o de hansenianos Rubino negativos (virchowianos e tuberculóides).

AGRADECIMENTOS

Ao Hospital "Lauro de Souza Lima" (ex-Sanatório Aimorés) de Bauru, nas pessoas do seu Diretor, Dr. Oswaldo Cruz e Diretor Clínico, Dr. Diltor V. A. Opromolla, pela inestimável colaboração prestada na seleção dos pacientes.

SUMMARY

Sera of hanseniasis patients were classified as Rubino-positive (virchowiana) and Rubino-negative (virchowians and tuberculoids), and analysed for the presence of auto-antibodies (anti-thyreoglobulin and rheumatoid factor). The presence of anti-thyreoglobulin antibodies

could be demonstrated only in virchowian Rubino-positive patients (43%). The rheumatoid factor was detected in the two virchowian groups: 30% in the Rubino-positive and 17% in the Rubino-negative. This difference was not statistically significant.

REFERÊNCIAS

1. ABE, M.; CHINONE, S.; HIRAO, T. Rheumatoid-factor-like substance and antistreptolysin O antibody in leprosy serum. *Int. J. Lepr.*, 36:336-344, 1967.
2. BONOMO, L. & DAMMACCO, F. Immune complex cryoglobulinaemia in lepromatous leprosy: a pathogenetic approach to some clinical features of leprosy. *Clin. Exp. Immunol.*, 9: 175-181, 1971.
3. BONOMO, L.; DAMMACCO, F.; MENEGHINI, C.; LOSPALLUTO, M. Cryoglobulinemia in lepromatous leprosy: an immune complex phenomenon. *Int. J. Lepr.*, 39:554-556, 1971.
4. BONOMO, L.; DAMMACCO, F.; PINTO, L.; BARBIERI, G. Thyroglobulin antibodies in leprosy. *Lancet*, 2:807-809, 1963.
5. MATTHEWS, J. & TRAUTMAN, J. W. The rheumatoid factor in leprosy. *Am. J. Med. Sci.*, 196:100-104, 1968.
6. CATHCART, R. & BROWN, J. D. The rheumatoid factor in leprosy. *Br. J. Med.*, 1:100-104, 1968.

5. BONOMO, L.; PINTO, L.; TURSI, A.; 11. BARBIERI, G.; DAMMACCO, F. Autoimmune reactions and macroglobulins in leprosy. *Derm. int.*, 6: 214-215, 1967.
6. CATHCART, E. S.; WILLIAMS JR., R. C.; ROSS, H. sister; CALKINS, E. The relationship of the latex fixation test to the clinical and serological manifestations of leprosy. *Amer. J. Med.*, 81:768-766, 1961.
7. HACKETT, E.; BEECH, M.; FORBES, I. J. Thyroglobulin antibodies in patients without clinical disease of the thyroid gland. *Lancet*, 2:402-404, 1960.
8. MATTHEWS, L. J. & TRAUTMAN, J. R. Clinical and serological profiles in leprosy. *Lancet*, 2:915-918, 1965.
9. MORAES, N. & LOPES, E. S. *Introdução d bioestatística*. Bauru, Fac. Odontologia, 1972.
10. PINTO, L. & BARBIERI, G. La sieropositività reumatoide nella lebbra. *G. Mal. Infett.*, 16:466-462, 1964.
- RIZZI, D.; DANIELLE, F.; MARANO, R. Alterazioni siero-immunitarie nella lebbra. *G. Mal. Infett.*, 14:70-86, 1962.
12. ROSS, H., sister & PETRIE, I. M. Protein-bound iodine of the blood serum in leprosy. *Int. J. Lepr.*, 26:122-125, 1957.
13. RUBINO, M. C. Séro-diagnostic de la lèpre par l'agglutino-sédimentation des globules de mouton formolés. *Ann. Inst. Pasteur*, 47:147-172, 1931.
14. SHULMAN, S. & WITEBSKY, E. The thyroid gland as a source and target in autosensitization. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 86:400-416, 1960.
15. SILVA, O. P.; FERRI, R. G.; MORAES, N.; MARQUES, A. L. V. Estudos imunoquímicos na hanseníase. II. Quantificação de imunoglobulinas séricas. Tentativa de associação com a reação de Rubino. *Hansen. Int.*, 1(1):43-62, 1975.
16. WAALER, E.; TONDER, O. GODAL, T.; MILDE, E. J.; SAGHER, F.; SHESKIN, J. Anti-s-globulin activity in leprous lesions. *Int. J. Lepr.* 89:529-540, 1971.

Recebido para publicação em 30 de abril de 1976