

Genética na Hanseníase (*)

BERNARDO BEIGUELMAN (**)

RESUMO — As linhas de pesquisa que foram exploradas para avaliar a importância da constituição genética humana na determinação da resistência e suscetibilidade ao *Mycobacterium leprae* foram revistas no presente trabalho.

O autor faz uma análise crítica das investigações sobre recorrência familiar da hanseníase, associação familiar dos tipos polares de hanseníase, riscos de contágio intrafamiliar, distribuição populacional da hanseníase, concordância das manifestações de hanseníase em pares de gêmeos, reação de Mitsuda em famílias e em pares de gêmeos, reação in vitro dos macrófagos do sangue contra o *M. leprae* morto, genealogias selecionadas, dermatóglifos, associações entre polimorfismos genéticos e hanseníase e aberrações cromossômicas.

Termos índice: Hanseníase. Genética. Dermatóglifos. Polimorfismos genéticos. Aberrações cromossômicas.

A hipótese de que a hanseníase seria uma doença hereditária, defendida por importantes autoridades científicas do século passado (37), foi derrubada logo depois que, em 1874, Hansen reconheceu no *Mycobacterium leprae* o agente patogênico dessa enfermidade. Isso não significa, porém, que, em algum momento depois da descoberta fundamental de Hansen, se tivesse posto em dúvida que as manifestações clínico-patológicas da hanseníase, do mesmo modo que as de qualquer outra doença infecciosa crônica ou aguda dependem do grau de suscetibilidade humana ao desenvolvimento e proliferação de seu agente patogênico no organismo. De fato, é um princípio da patologia geral

que, em relação às doenças infecciosas se levem em conta três componentes : o agente patogênico, o grau de resistência do organismo hospedeiro e as condições do ambiente.

No caso particular da hanseníase aceita-se, sem sombra de dúvida, que o grau de resistência tecidual à proliferação do *M. leprae* tem papel proeminente entre os fatores que interferem na manifestação dessa enfermidade. Nesse contexto é obrigatório mencionar os experimentos em *anima no bile* para provocar manifestações da hanseníase, feitas no século passado por Danielssen, Profeta e Mouritz (*cf.* Alonso (50), bem como as descrições de lesões tu-

(*) Trabalho apresentado ao 2.º Congresso Brasileiro de Hansenologia (30 de junho a 2 de Julho de 1978). Rio de Janeiro, Brasil.

(**) Professor Titular e Chefe do Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, C.P. 1170, 13100 — Campinas — SP.

berculóides aparecidas após inoculações acidentais do bacilo de Hansen. Dentre essas últimas, as mais conhecidas são as de Porrit & Olsen (56) sobre dois soldados americanos que apresentaram tais lesões em tatuagens feitas três anos antes, no mesmo dia e pelo mesmo profissional, e a de Terencio de las Aguas (77) relatando a manifestação de hanseníase do tipo tuberculóide em gêmeos que receberam três transfusões de sangue de um doador com hanseníase virchowiana

Visto que não é possível supor uma manifestação fenotípica sem a participação de algum componente genético, parece óbvio que a resistência ou a suscetibilidade a uma infecção deve depender, em maior ou menor grau, de fatores hereditários do hospedeiro. Por isso, é surpreendente que o interesse pela pesquisa genética na hanseníase somente se iniciasse na década de 60, muito tempo depois de um período de intensas especulações sobre esse problema, feitas principalmente por Rotberg (66), Tolentino (79), Aycock & McKinley (2), e Aycock (1).

As investigações feitas com a finalidade de averiguar se a constituição genética humana exerce ou não papel proeminente na determinação de resistência ou suscetibilidade ao *Mycobacterium leprae* seguiram linhas de pesquisa diversas, que serão aqui sumariadas.

1. ESTUDOS SOBRE A RECORRÊNCIA FAMILIAL DA HANSENÍASE

Apesar de a hanseníase ter sido sempre considerada como uma doença familiar, não havia até 1968 uma demonstração clara de que a concentração de hansenianos nas famílias não era casual (23).

Evidentemente, tal demonstração não tem significado muito grande para que seja usada como base para uma hipótese genética. Isso porque, mesmo em populações com alta prevalência de hanseníase, não se pode excluir a hipótese de a não casualidade da distribuição familiar ser devida à exposição diferencial ao contágio. Contudo, apesar de não suficiente, a associação familiar é uma condição necessária para supor que um componente genético importante está implicado nas manifestações de hanseníase.

2. ESTUDOS SOBRE A ASSOCIAÇÃO FAMILIAL DAS FORMAS DE HANSENÍASE

As informações a respeito da associação familiar das formas de hanseníase foram obtidas a partir de investigações sobre a concordância dos tipos polares dessa moléstia em pares de irmãos (24). Nesse estudo preferiu-se analisar os tipos polares de hanseníase por causa de sua estabilidade, e empregar o método dos pares de irmãos porque eles apresentam, em média, maior similaridade genética e de ambiente, bem como menor diferença de idade do que qualquer outro grupo de pares consanguíneos, com exceção dos gêmeos.

Na pesquisa feita por Beiguelman, Dall'Aglio e Silva (24) observou-se um excesso significativo de pares de irmãos concordantes quanto aos tipos polares de hanseníase.

Se aceitarmos o princípio epidemiológico de que os indivíduos contagiados pelo mesmo foco devem ter sido infectados pela mesma linhagem bacilar, tem-se que os dados referidos podem ser considerados como indicadores de que a associação dos tipos de hanseníase observada entre os pares de

irmãos depende da variação genética humana, e não do *M. leprae*. Fala a favor dessa sugestão o fato de que, em relação a 110 dentre os 111 pares estudados pelo autor e colaboradores, reconheceu-se sempre um foco comum para os dois elementos de cada par. Além disso, 31,8% dos pares de irmãos discordantes quanto ao tipo de hanseníase, isto é, pares formados por um irmão com hanseníase virchowiana e outro com hanseníase tuberculóide, mostraram os primeiros sinais dessa moléstia ao mesmo tempo.

Os resultados discordantes publicados na literatura pertinente por Horton & Povey (44) e por Rao, Karat e Karat (63) não são comparáveis aos do autor e colaboradores. Assim, Horton & Povey (44), que analisaram famílias com mais de um caso de hanseníase, incluíram os pacientes dimorfos e indeterminados em uma classe única e reuniram todos os parentes em primeiro grau para fins de comparação. No concernente ao trabalho de Rao, Karat & Karat (63) deve-se lembrar que eles enfatizaram que o conceito de família que empregaram está divorciado da sua significação em genética, porque definiram família como "um grupo de indivíduos cuja comida provinha de uma cozinha comum".

3. ESTUDOS SOBRE O CONTAGIO INTRAFAMILIAL DE HANSENÍASE

Um grande número de trabalhos sobre o contágio de cônjuges de hansenianos já foi publicado para demonstrar os pequenos riscos de transmissão de hanseníase, e para usar esse fato para sugerir que a sua suscetibilidade a essa moléstia é influenciada por fatores genéticos (52, 60).

Parece óbvio que um melhor argumento para tais fins seria fornecido

pela demonstração de que a taxa de contágio da hanseníase é proporcional ao coeficiente de consangüinidade entre os comunicantes e o foco. Visto que o tempo de coabitação pode estar associado ao coeficiente de consangüinidade, parece claro, também, que essa dificuldade deveria ser contornada por metodologia especial. Infelizmente, os trabalhos relacionados a essa questão (51, 75) se referem a inquéritos de amostras de comunicantes que se tornaram hansenianos, com a finalidade de verificar seu parentesco com focos presumíveis, e não levaram em conta as formas de hanseníase seja dos comunicantes afetados, seja dos casos índice.

O autor analisou essa questão parcialmente ao estudar a taxa de contágio intrafamiliar de hanseníase (13). Para isso, investigou famílias completas nas quais o pai, ou a mãe, ou ambos os genitores apresentavam hanseníase virchowiana, bem como casais que incluíam um cônjuge com esse tipo polar da moléstia. Em todos os casos os cônjuges tinham pelo menos cinco anos de coabitação com o foco, sendo essa restrição adotada porque, de acordo com os dados de Quagliato (60), 95% dos cônjuges hansenianos do tipo virchowiano manifestam os primeiros sinais de hanseníase durante os primeiros cinco anos de coabitação. Durante os primeiros três anos, entretanto, somente 44% deles apresentam esses sinais.

Os dados do autor sumariados na tabela 1 tornam evidente que os parentes consangüíneos de pacientes com hanseníase virchowiana são mais suscetíveis de apresentar o mesmo tipo de hanseníase que os não consangüíneos, os quais, no caso, são os cônjuges. Os mesmos dados servem para mostrar que, na prole de casais compostos por um Cônjuge afetado, a frequência de

indivíduos com hanseníase virchowiana não depende do sexo do genitor afetado.

A frequência mais alta de casos de hanseníase virchowiana na prole de famílias com os dois genitores com esse tipo da moléstia não pode ser usada como um argumento a favor da importância de fatores hereditários humanos na determinação da suscetibilidade à hanseníase, porque não podemos excluir as influências do ambiente que inter-

ferem nesse resultado. Entretanto, tomados em seu conjunto, os dados da tabela 1 podem ser considerados como fortemente sugestivos da importância desses fatores.

Os dados dessa tabela são úteis, ainda, para evidenciar a necessidade de distinguir as formas clínicas de hanseníase em investigações desse tipo, e para enfatizar que a sua não discriminação pode ser responsável por resultados discrepantes.

TABELA 1 – Contágio intrafamiliar de hanseníase

Foco Com Hanseníase Virchowiana	Comunicastes	virchowiana	% De Contagiados Com Hanseníase			
			tuberculóide	Indeterminada	dimorfa	total
	Filhos (346)	11,0	1,2	4,9	0,3	17,4
Pai (167)	Filhas (334)	7,5	1,8	3,0	-	12,3
	Ambos (680)	9,3	1,4	4,0	0,2	14,9
Mãe (92)	Filhos (180)	11,1	1,7	3,9		18,7
	Filhas (176)	7,4	2,2	5,1		14,7
	Ambos (356)	9,3	1,9	4,5		15,7
Pai e Mãe (30)	Filhos (74)	25,7	5,4	8,1		39,2
	Filhas (55)	20,0	1,8	1,8		23,6
Marido (271)	Ambos (129)	23,2	3,8	5,4		32,4
	Mulher (271)	2,9	6,3	3,7		12,9
Mulher (159)	Marido (159)	5,7	5,0	3,1		13,8
Cônjuge (430)	Cônjuge (430)	4,0	5,8	3,5		13,3

4. ESTUDOS POPULACIONAIS

Alguns dados epidemiológicos revelam que as taxas de hanseníase virchowiana em regiões de alta endemicidade nunca ultrapassam 5 a 10 por 1000, mesmo quando a prevalência de hanseníase é maior que 20 por 1000. (39, 41).

Outros dados mostram que a proporção de casos com hanseníase virchowiana

decrece à medida que a prevalência da hanseníase aumenta (6,46), tendendo a hanseníase virchowiana a valores aparentemente estáveis em regiões altamente endêmicas.

Se essas observações podem sugerir que a suscetibilidade à hanseníase virchowiana depende de um importante componente genético dos seres humanos, elas indicam, por outro lado, que

a interpretação genética atribuída às diferenças raciais quanto à prevalência de lepra (75, 76) está sujeita a críticas. De fato, visto que a prevalência da hanseníase depende tanto da existência de pacientes contagiantes, quanto da oportunidade de exposição à infecção pelo *M. leprae*, até os argumentos baseados em pesquisas feitas em comunidades multirraciais podem ser questionados, pois em tais pesquisas somente o clima é uma variável não genética que sempre pode ser minimizada.

As críticas mencionadas servem, também, para apoiar a hipótese de que as comparações da distribuição das formas clínicas da hanseníase em diferentes populações podem não servir para conclusões de ordem genética. Assim, por exemplo, a afirmação de que os europeus e as pessoas de origem mongólica são mais suscetíveis à manifestação da hanseníase virchowiana do que os indianos e africanos (35), pode ser consequência de distorção de averiguação, visto que a baixa prevalência de hanseníase está associada a altas frequências do tipo virchowiano e vice-versa.

No concernente aos estudos de isolados genéticos tem-se que eles são muito úteis para a investigação de doenças constitucionais com recorrência familiar apenas entre consangüíneos colaterais. Assim, se uma dessas doenças ocorrer mais freqüentemente em um isolado genético, isso provocará a hipótese de que ela é herdada de modo recessivo, porque os isolados mostram maior coeficiente médio de endocruzamento do que as populações não isoladas. A mesma afirmação não pode ser estendida às doenças infecciosas se não ficar demonstrado que os grupos isolados e não isolados estão sob influência do mesmo ambiente, ou que eles são racial e socialmente similares. Assim, por exemplo, a comparação da frequên-

cia de hanseníase no isolado de origem alemã da Colônia Tovar, na Venezuela (36), com a verificada na população nativa não pode ser utilizada para conclusões de ordem genética.

Mesmo que a prevalência de hanseníase seja maior na fração consangüínea do que na fração não consangüínea de um isolado genético, poder-se-á argumentar que a consangüinidade associada à fração hanseniana do isolado pode ser um efeito e não a causa da doença. De qualquer modo, parece importante mencionar, aqui, que a frequência de casamentos consangüíneos entre genitores de pacientes com hanseníase virchowiana e tuberculóide do Estado de São Paulo não difere daquela observada na população geral (11).

5. ESTUDOS DE PARES DE GÊMEOS

Os estudos de pares de gêmeos podem constituir um teste altamente eficiente para a hipótese de existência de um componente genético importante dos seres humanos na determinação da suscetibilidade à hanseníase. Entretanto, tendo em mente que a infecção hanseniana pode ter expressões clínicas diversas, parece óbvio que nesses estudos não se pode simplesmente comparar a proporção de concordância de pares monozigóticos e dizigóticos no concernente à manifestação de hanseníase. Outras condições devem ser levadas em conta quando se coletam pares de gêmeos para tal tipo de investigação, a fim de evitar resultados distorcidos ou inconclusivos.

A primeira condição que deve ser lembrada é a de que tanto os pares monozigóticos quanto os dizigóticos devem ter a mesma oportunidade de exposição ao *M. leprae*. Para obedecê-la parece

que o melhor meio é o de averiguar os gêmeos a partir de hansenianos que apresentam ou apresentaram alto risco de contágio.

Considerando que a hanseníase é mais freqüente em indivíduos do sexo masculino, pelo menos após os 14 anos de idade (4, 6, 24, 39), a segunda condição que deve ser obedecida é a de comparar os gêmeos monozigóticos e dizigóticos masculinos e femininos separadamente, e não incluir na amostra gêmeos dizigóticos de sexo diferente.

A terceira condição, de importância crucial, diz respeito à necessidade de coletar apenas pares de gêmeos que sejam informativos quanto à concordância ou discordância nas manifestações de hanseníase. Pares que incluem pelo menos um paciente com hanseníase indeterminada ou dimorfa não podem ser considerados como informativos para esses fins, porque a concordância ou a discordância eventualmente observada entre eles pode ser espúria, como consequência da instabilidade desses grupos. Além disso, os pacientes com hanseníase indeterminada apresentam geralmente um índice baciloscópio baixo e oferecem pequeno risco de contágio.

Os pares compostos por gêmeos com hanseníase tuberculóide também não devem ser coletados, seja por causa do seu baixo índice baciloscópio, seja pelas distorções que podem provocar. De fato, visto que esses pacientes podem ser afetados de modo benigno, os casos esporádicos são menos freqüentemente detectados do que aqueles que ocorrem em famílias que incluem mais de um hanseniano. Portanto, em decorrência de condições de amostragem, poder-se-á encontrar um excesso desses pares concordantes entre os gêmeos monozigóticos ou entre os dizigóticos, o que poderá distorcer as conclusões em um ou outro sentido. Além disso, essa distorção dificilmente poderá ser

corrigida. Mesmo os casos de gêmeos com hanseníase tuberculóide em reação não devem ser considerados como casos índice, apesar da alta positividade baciloscópia que eles possam mostrar. Isso porque, de acordo com Bechelli & Guinto (5), alguns desses pacientes podem tornar-se bacteriologicamente negativos sem tratamento.

Nesse ponto parece claro que, para esse tipo de estudo, os pares de gêmeos devem ser averiguados a partir de pacientes com hanseníase virchowiana que têm um gêmeo do mesmo sexo, com o mesmo tipo ou com o tipo tuberculóide de hanseníase. Os gêmeos sadios de tais casos índice também poderão ser considerados como informativos se tiverem coabitado com eles por mais de cinco anos depois do início da doença. A inclusão desses pares deverá depender, também, do grau de severidade da doença apresentada pelo gêmeo hanseniano e da regularidade de seu tratamento. A severidade da hanseníase virchowiana e a regularidade do tratamento podem ser classificados de acordo com as recomendações de Quagliato, Bechelli e Marques (61), e o diagnóstico da zigosidade pode ser feito de acordo com as recomendações do autor (12). Um formulário para a coleta de dados de pares de gêmeos visando aos estudos de hanseníase foi proposto pelo autor e publicado na literatura pertinente (15).

Parece óbvio que o exame clínico detalhado, bem como os dados baciloscópicos, imunológicos (pelo menos a reação de Mitsuda) e histopatológicos dos pacientes são de crucial importância nesse tipo de estudo. Entre outros fins, essa documentação pode ajudar, em alguns casos, a decidir se um par de gêmeos aparentemente discordante quanto à manifestação da hanseníase, inclui, de fato, um gêmeo tuberculóide,

ou se ele deve ser eliminado da amostra por pertencer, o segundo, ao grupo indetermi-

Infelizmente, os estudos de pares de gêmeos feitos com a finalidade de investigar a importância da variabilidade genética humana na determinação da suscetibilidade à hanseníase são poucos e não levaram em conta as condições mencionadas acima (34, 51, 53, 76). De qualquer modo, os resultados publicados a respeito desse problema não contradizem a hipótese que responsabilize um importante componente genético humano pelas manifestações da hanseníase.

6. ESTUDOS FAMILIAIS E GEMELARES SOBRE A REAÇÃO DE MITSUDA

A reação tardia à lepromina ou reação de Mitsuda também foi utilizada como um aprobe metodológico em estudos genéticos na hanseníase, por causa da sua indiscutível importância para fins de diagnóstico e prognóstico.

Os estudos realizados em famílias compostas por não hansenianos (11, 13, 31) e em famílias com pelo menos um genitor manifestando um tipo polar de hanseníase (9), permitiram provar que a reação de Mitsuda é um caráter familiar, pois a intensidade dessa reação apresentada pelos indivíduos da geração filial está correlacionada à intensidade da reação dos indivíduos da geração paterna. Entretanto, a interpretação monogênica oferecida em um desses trabalhos (9) deve ser encarada com muita cautela, por causa dos postulados e das hipóteses secundárias em que ela se baseia.

Uma análise quantitativa da reação de Mitsuda foi feita em uma amostra de gêmeos sadios, não comunicantes de

hansenianos, coletada em escolas primárias de Campinas, SP (13).

Visto que os coeficientes de correlação intraclasse apresentados pelos gêmeos monozigóticos e dizigóticos não diferiram significativamente, esse resultado pode, talvez, ser aceito como falando a favor da hipótese de que a reação de Mitsuda depende principalmente de fatores do ambiente.

Entretanto, se outros fatos revistos pelo autor (7, 13) e relacionados à reação de Mitsuda tanto em hansenianos, quanto em indivíduos sadios forem levados em conta, não será possível a exclusão de uma outra hipótese alternativa. Em tal hipótese considera-se que a reação de Mitsuda pode ser um caráter hereditário, mas que sua expressão clínica em indivíduos geneticamente leprominosos dependeria principalmente de agentes do ambiente.

Para um melhor entendimento dessa hipótese consideremos que a reação de Mitsuda positiva depende tanto da capacidade dos macrófagos de destruir os bacilos de Hansen fagocitados, quanto da influência de agentes sensibilizantes, representados por estímulos específicos (*M. leprae*), para-específicos (outras micobactérias) e de ampla especificidade (parasitas intracelulares não micobacterianos). Admitamos, também, que somente uma pequena fração das populações sadias têm macrófagos permanentes e geneticamente incapazes de lisar os *M. leprae* fagocitados. Se tal característica, for rara, os gêmeos sadios coletados seriam compostos predominantemente por pares concordantes quanto à capacidade de lise de seus macrófagos, independentemente de serem monozigóticos ou dizigóticos. Dito de outro modo, a maioria dos pares de gêmeos seria composta por indivíduos geneticamente capacitados a mostrar reação de Mitsuda positiva, a qual seria ou não expressa clinicamente conforme

as influências do ambiente. Assim, a despeito de a reação de Mitsuda poder ser um caráter hereditário, ter-se-ia que dentre os pares de gêmeos coletados casualmente entre indivíduos sadios, os monozigóticos não mostrariam maior coeficiente de correlação intraclasse do que os dizigóticos.

O esclarecimento dessa questão poderá ser obtido por estudos sobre a reação tardia à lepromina analisada clínica e histologicamente em amostras de pares de gêmeos do mesmo sexo, averiguados a partir de casos índice com Hanseníase virchowiana. Em tais séries a fonte de erros estaria fortemente reduzida, porque todos os pares incluiriam um gêmeo com uma reação de Mitsuda indiscutivelmente negativa (caso índice) e um gêmeo (hanseniano ou não) intensamente submetido a agentes sensibilizantes específicos.

7. ESTUDOS SOBRE A REAÇÃO *IN VITRO* DOS MACRÓFAGOS DO SANGUE A BACILOS DE HANSEN MORTOS PELO CALOR

Trinta anos depois que Benewolenskaja (32) relatou a fagocitose *in vitro* de bacilos de Hansen por macrófagos do sangue, esses experimentos foram retomados, na esperança de se obter uma outra abordagem para investigar o mecanismo da reação de Mitsuda e a participação de fatores hereditários na resistência à Hanseníase (3, 7, 8, 18, 22, 42, 55, 80).

Algumas das técnicas usadas para analisar as reações *in vitro* dos macrófagos sangüíneos contra os bacilos de lepra mortos deram resultados promissores no que diz respeito ao estudo da função macrofágica em hansenianos (7, 55). Entretanto, a correspondência entre a reação do Mitsuda em

indivíduos sadios e os resultados desse teste feito *in vitro*, alegada por Barbieri & Correa (3), não foi confirmada por Pisani, Beiguelman & Opromolla (55), os quais mostraram que tal teste não serve para estudos genéticos. De fato, os macrófagos derivados do sangue de indivíduos sadios mostram incapacidade ou pequena taxa de fagocitose e use do *M. leprae in vitro*, independentemente de procederem de pessoas que são ou não comunicantes de hansenianos e da intensidade da reação de Mitsuda apresentada por elas.

8. ESTUDOS GENEALÓGICOS

Pelo fato de a Hanseníase apresentar recorrência familiar, alguns autores se viram tentados a aplicar métodos da genética formal á dados genealógicos (59, 75).

Entretanto, a análise genealógica, que fornece bons resultados em relação a doenças constitucionais raras e não tão bons resultados quando as doenças são degenerativas, não é aplicável a doenças infecciosas. Isso porque a validade desse método depende do alto grau de minimização que possa ser atribuído às influências do ambiente sobre o caráter estudado,

No caso particular da Hanseníase deve-se lembrar que:

- a) Os pacientes não podem ser considerados como pertencentes a uma entidade clínica única, visto que a Hanseníase não é uma doença monomórfica.
- b) As famílias com hansenianos virchowianos ou dimorfos não são comparáveis àqueles que incluem apenas hansenianos tuberculóides ou indeterminados, pois os riscos de contágio intrafamiliar são acentuadamente diferentes.

- c) Alguns fatores que provocam exposição diferencial à hanseníase não podem ser ignorados e entre eles parece importante considerar:
- a influência de focos extrafamiliares que vivem ou não na mesma casa ;
 - período de coabitação ou frequência de exposição dos comunicantes e focos;
 - razão entre o número de focos e o número de comunicantes ;
 - idade e sexo dos focos e comunicantes;
 - estado clínico do foco, período e regularidade de seu tratamento, velocidade de diminuição de seu índice baciloscópio, e existência de episódios reacionais esporádicos ou recorrentes;
 - condições de habitabilidade e tamanho da casa;
 - estado nutricional e hábitos sociais, culturais e profissionais dos indivíduos em estudo.

9. ESTUDOS DERMATOGLÍFICOS

O autor considera de validade duvidosa os estudos dermatoglíficos feitos em hansenianos com a finalidade de investigar se os padrões dermopapilares digitopalmares de hansenianos mostram alguma associação com a hanseníase (40).

De fato, o uso da análise dermatoglífica com o objetivo diagnóstico mostra limitações, mesmo em relação às anomalias congênitas decorrentes de aberrações cromossômicas, as quais, como se sabe, estão geralmente associadas a padrões dermopapilares incomuns.

Do ponto de vista prático, o autor julga que os estudos dermatoglíficos na hanseníase deveriam ser dirigidos prio-

ritariamente às causas das alterações ou da destruição dos desenhos dermopapilares, já observados em diferentes formas de hanseníase por Ribeiro (64, 65), e não à procura de discutíveis associações entre essa doença e dermatoglífos.

10. ESTUDOS SOBRE POLIMORFISMOS GENÉTICOS E HANSENÍASE

Vários sistemas genéticos polimórficos foram analisados em amostras de hansenianos de diferentes populações, com a esperança de encontrar associações entre essa doença e polimorfismos genéticos. Essa procura de eventuais efeitos pleiotrópicos de genes freqüentes sobre a suscetibilidade à hanseníase foi feita com a utilização dos seguintes marcadores genéticos

- a) Reação gustativa à feniltiouréia (16, 19, 20, 26).
- b) Grupos sangüíneos do sistema ABO (10, 17, 43, 45, 48, 49, 57, 58, 67, 68, 70, 73, 74, 81, 82, 83, 84, 85, 86) .
- c) Secretores de substâncias ABH na saliva (72).
- d) Grupos sangüíneos do sistema Rh (10, 48, 70, 86).
- e) Grupos sangüíneos do sistema Kell (48).
- f) Grupos sangüíneos do sistema Kidd (48).
- g) Grupos sangüíneos do sistema Duffy (48).
- h) Grupos sangüíneos do sistema P (48).
- i) Componente grupo específico (48, 69).

- l) Transferrinas (47, 57).
- m) Beta-lipoprotefna Ag^a (47).
- n) Grupos Inv (84).
- o) Deficiência de desidrogenase de 6-fosfato de glicose (27, 28, 47, 54).
- p) Hemoglobina S (33).
- q) Talassemia beta (62).
- r) Antigenos HL-A (38 78).

A maioria dessas investigações já foi analisada criticamente em outras publicações (14, 68, 82).

Seus resultados foram negativos ou controversos, provavelmente porque quase todos os polimorfismos genéticos estudados em relação à hanseníase foram escolhidos ao acaso pelos pesquisadores. Por isso, tais investigações têm importância para geneticistas interessados em verificar se há hanseníase é ou não uma das várias forças que mantêm os sistemas polimórficos analisados. Entretanto, e na opinião do autor, os hansenólogos não devem ser estimulados a realizá-las porque, do ponto de vista prático, elas não podem ser consideradas como prioritárias.

No atual estado *de* conhecimento julga o autor que os únicos sistemas polimórficos que podem, talvez, merecer a atenção dos hansenólogos são os da desidrogenase de 6-fosfato de glicose, da acetilação da diaminodifenilsulfona, e da NADH redutase de metemoglobina. Entretanto, tais polimorfismos não deverão ser investigados com a finalidade de encontro de associações entre eles e a hanseníase, mas com o propósito de verificar a resposta farmacogenética à diaminodifenilsulfona em deficientes de desidrogenase de 6-fosfato de glicose, em acetiladores rápidos e lentos daquele medicamento, e em heterozigotos do gene da deficiência de NADH redutase

de metemoglobina. Para uma revisão desses problemas vide Beiguelman (21).

11. ESTUDOS SOBRE ABERRAÇÕES CROMOSSOMICAS NA HANSENÍASE

Beiguelman, Pisani e El-Guindy (30) observaram que a diaminodifenilsulfona é capaz de aumentar *in vitro* a frequência de alterações numéricas e estruturais dos cromossomos, quando adicionada a culturas de leucócitos de indivíduos sadios na concentração de 4µg/ml. Essa observação estimulou a pesquisa da frequência de aberrações cromossômicas em culturas de leucócitos de hansenianos sob terapia sulfônica. (29).

As análises das metáfases de leucócitos de hansenianos que ingeriam diariamente doses de 50 mg a 100 mg de diaminodifenilsulfona não apontaram aumento significativo da frequência de alterações cromossômicas numéricas. Entretanto, no concernente às aberrações estruturais, verificou-se que os hansenianos apresentaram um excesso significativo de células com quebras e falhas cromatídicas ou cromossômicas. Tal excesso, contudo, não pôde ser atribuído à terapia sulfônica, porque as aberrações cromossômicas não estavam correlacionadas à idade, aos anos de sulfonoterapia ou à concentração de diaminodifenilsulfona no sangue.

Muito embora se possa supor que a maior frequência das aberrações estruturais observadas seja uma conseqüência da própria hanseníase, não se pode excluir a possibilidade de que elas decorram de condições estreitamente associadas a essa moléstia. Por outro lado, é muito cedo para especular a respeito do significado desse excesso de

alterações cromossômicas estruturais para os pacientes, visto que não se sabe se a maioria das lesões cromatídicas ou cromossômicas observadas são naturalmente corrigidas ou não.

Contudo, a despeito de desconhecer se os cromossomos das células germinativas são afetados ou não com a mesma intensidade que os dos leucócitos, pode-se adiantar alguma coisa sobre as implicações genéticas das aberrações em discussão. De fato, se as anomalias cromossômicas estruturais aumentassem nas células sexuais dos hansenianos dever-se-ia esperar uma alta proporção de abortos espontâneos entre os casais que incluem pelo menos um cônjuge com hanseníase virchowiana, visto que a maioria dos zigotos com essas anormalidades são incapazes de produzir embriões ou fetos viáveis. Entretanto, o autor e colaboradores já tiveram ocasião de mostrar que a frequência de abortos espontâneos em casais compostos por mulher com hanseníase virchowiana e marido sadio ou com o

mesmo tipo de doença que ela, era semelhante à encontrada em casais da população geral (20).

CONCLUSIO

Na literatura dedicada à Genética foram muito tímidas as incursões sobre os aspectos metodológicos da investigação do comprometimento genético humano na manifestação de doenças infecciosas. Essa é, obviamente, a principal razão pela qual nos tópicos abordados no presente trabalho ficou patente que as pesquisas de genética, na hanseníase não foram tão iluminadoras quanto seria desejado, apesar dos enormes esforços dispendidos pelos poucos investigadores dedicados a esse problema.

Espera-se, porém, que a experiência acumulada por esses pesquisadores possa servir para o reexame e a análise crítica das investigações pregressas, bem como para o delineamento de outras áreas, à luz dos recentes e impressionantes avanços no campo da imunologia e da microbiologia da hanseníase.

SUMMARY

The research lines which have been explored to evaluate the importance of human genetic constitution on the determination of resistance and susceptibility to *Mycobacterium leprae* were reviewed.

A critical analysis of the investigations on the familial recurrence of hanseniasis, familial association of the polar types of *hanseniasis*, intrafamilial contagion risks, population distribution of hanseniasis, concordance of hanseniasis manifestations in twin pairs, Mitsuda reaction in *faminrya* and in twin pairs, in vitro reaction of blood macrophages to killed *M. leprae*, selected pedigrees, dermatoglyphics, associations of genetic polymorphisms to hanseniasis, and chromosomal aberrations was presented.

Key words: Hanseniascs. Genetics. Dermatoglyphs. Genetic polymorphisms. Chromosomal aberrations

REFERENCIAS

1. AYCOCK, W.L. Familial susceptibility as a factor in the propagation of leprosy in North America. *Int. J. Lepr.*, 8(2) :137-150, 1940.
2. AYCOCK, W.L. & MCKINLEY, E.B. The roles of familial susceptibility and contagion in the epidemiology of leprosy. *Int. J. Lepr.*, 6(2) :169-184, 1988.

B. Beiguelman

3. BARBIERI, T.A. & CORREA, W.M. Human macrophage culture. The leprosy prognostic test (LPT). *Int. J. Lepr.*, 86(3):377-381, 1967.
4. BECHELLI, L.M.; GALLEGO GARBAJOSA; UEMURA, K.; ENGLER, V.; MARTINEZ-DOMINGUEZ, V.; PAREDES, L.; SUNDARESAN, T.; KOCH, G.; MATEJKA, M. BCG vaccination of children against leprosy. Preliminary findings of the WHO-controlled trial in Burma. *Bull. WHO*, 42:235-281, 1970.
5. BECHELLI, L.M. & GUINTO, R.S. Some recent laboratory findings on *Mycobacterium leprae*. *Bull. WHO*, 48 (4):559-569, 1970.
6. BECHELLI, L.M.; MARTINEZ-DOMINGUEZ, V.; PATWARY, K.M. WHO epidemiologic random sample surveys of leprosy in Northern Nigeria (Katsina), Cameroon and Thailand (Khon Keen). *Int. J. Lepr.*, 84(3) :223-243, 1966.
7. BEIGUELMAN, B. An appraisal on genetic studies on leprosy. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 21:21-52, 1972.
8. BEIGUELMAN, B. Fate of *Mycobacterium leprae* in macrophages. *Int. J. Lepr.*, 39:896, 1971.
9. BEIGUELMAN, B. The genetics of resistance to leprosy. *Int. J. Lepr.*, 88(4) :808-812, 1965.
10. BEIGUELMAN, B. Grupos sangüíneos e lepra. *Rev. Bras. Lepr.*, 81(1/2):34-44, 1963.
11. BEIGUELMAN, B. Hereditariedade da reação de Mitsuda. *Rev. Bras. Lepr.*, 30(4):153-172, 1962.
12. BEIGUELMAN, B. A investigação da zigosidade. *Ciência e Cultura*, 28(1):21-30, 1971.
13. BEIGUELMAN, B. Lepromin reaction: genetic studies including twin pair analysis. *Acta Leprol.*, 44:5-65, 1971.
14. BEIGUELMAN, B. Leprosy and genetics: a review of past research with remarks concerning future investigations. *Bull. WHO*, 37:461-476, 1967.
15. BEIGUELMAN, B. Um programa multinacional de investigação leproológica utilizando o estudo de gêmeos. *Ciência e Cultura*, 26(5) :459-468, 1974.
16. BEIGUELMAN, B. Reação gustativa à feniltiocarbamida (PTC) e lepra. *Rev. Bras. Leprol.*, 80(3) :111-124, 1962.
17. BEIGUELMAN, B. Sistema ABO e epidemiologia de lepra. *Rev. Paul. Med.*, 65(2) :80-86, 1964.
18. BEIGUELMAN, B. Some remarks on the genetics of leprosy resistance. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 17(4):584-594, 1968.
19. BEIGUELMAN, B. Taste sensitivity to phenylthiourea among patients affected with both tuberculosis and leprosy. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 18(2) :190-192, 1964.
20. BEIGUELMAN, B. Taste sensitivity to phenylthiourea and leprosy. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 13(2) :193-196, 1964.
21. BEIGUELMAN, B. Terapêutica da lepra e farmacogenética. *Hansen. Int.*, 1(1) :61-78, 1976.
22. BEIGUELMAN, B. & BARBIERI, T.A. Comportamento dos macrófagos nas formas polares de lepra. *Ciência e Cultura*, 17(2):304-305, 1965.
23. BEIGUELMAN, B.; DALL'AGLIO, F.F. • SILVA, E. Análise da recorrência familiar de lepra. *Rev. Paul. Med.*, 73(3) :105-110, 1968.
24. BEIGUELMAN, B.; DALL'AGLIO, F.F.; SILVA, E. Estudo das formas polares de lepra pela análise de pares de irmãos. *Rev. Paul. Med.*, 72(3) :111-119, 1968.
25. BEIGUELMAN, B.; HAMA, T.; GODOI, M.N.C.; MARCHI, A.; AMIN, C.C.; BAPTISTA, T.A. Fecundidade e lepra. *Rev. Paul. Med.*, 66 (4) :207-213, 1965.
26. BEIGUELMAN, B. & MARQUES, M.B. Taste sensitivity to phenylthiourea and drugs with anti-leprotic effect. *Acta Genet. Med. Gemellol.*, 13(2) :200-202, 1964.

Genética na Hanseníase

27. BEIGUELMAN, B.; PINTO JR., W.; DALL'AGLIO, F.F.; SILVA, E.; VOZZA, J.A. Deficiência de desidrogenase de 6-fosfato de glicose (G-6PD) e lepra. *Ciência e Cultura*, 18(2):95-96, 1966.
28. BEIGUELMAN, B.; PINTO JR., W.; DALL'AGLIO; F.F.; SILVA, E.; VOZZA, J.A. G-6PD deficiency among lepers and healthy people in Brazil. *Acta Genet. (Basel)*, 18:159-162, 1968.
29. BEIGUELMAN, B. & PISANI, R.C.B. Chromosomal aberrations in leukocyte metaphases of leprosy patients under dapsone therapy. *Hansen. Int.*, 1(1):53-60, 1976.
30. BEIGUELMAN, B.; PISANI, R.C.B.; EL-GUINDY, M.M. *In vitro* effect of dapsone on human chromosomes. *Int. J. Lepr.*, 43(1):41-44, 1975.
31. BEIGUELMAN, B. & QUAGLIATO, R. Nature and familial character of the lepromin reactions. *Int. J. Lepr.*, 33(4):800-807, 1965.
32. BENEWOLENSKAJA, S.W. Ueber die in-vitro-reakzion der embryonalen Gewebe and Leukozyten des Menschen auf Leprabacillen. *Arch. Exp. Zellforsch.*, 13:37-46, 1932.
33. CEZAR, P.C.; MIZUSAKI, K.; PINTO JR., W.; OPROMOLLA; D.V.A.; BEIGUELMAN, B. Hemoglobina S e lepra. *Rev. Bras. Peaq. Mid. Biol.*, 7(2):151-167, 1974.
34. CHAKRAVARTTI, M.R. & VOGEL, F. A twin study on leprosy. Stuttgart, Georg Thieme, 1973.
35. COCHRANE, R.G. *Practical textbook of leprosy*. London, Oxford University Press, 1947. 283 p.
36. CONVIT, J.; GONZALES, C.L.; RASSI, E. Estudios sobre lepra en el grupo étnico alemán de la Colonia Tovar, Venezuela. *Int. J. Lepr.*, 20(2):185-193, 1952.
37. DANIELSEN, D.C. & BOECK, W. *Traité de la spédalskhed ou éléphantiasis des grew*. Paris, Bailliére, 1848.
38. DASGUPTA, A.; MEHRA, N.K.; GHEI, S.K.; VAIDYA, M.C. Histocompatibility antigens (HL-A) in leprosy. *Tissue antigens*, 5(2):85-87, 1975.
39. DOULL, J.A.; GUINTO, R.S.; RODRIGUEZ, J.N. BANCROFT, H. The incidence of leprosy in Cordova and Talisay, Cebu, P.I. *Int. J. Lepr.*, 10:107-131, 1942.
40. ENNA, C.D.; ELLIOTT, J.P.; STOCKWELL, F.E. An evaluation of dermatoglyphics in leprosy. A pilot study. *Int. J. Lepr.*, 88 (2):177-186, 1970.
41. FONTE, J. Epidemiologia e profilaxia da lepra. *Bol. Serv. Nac. Lepra*, Rio de Janeiro, 26(3/4):31-46, 1967.
42. GODAL, T. & REES, R.J.W. Fate of *Mycobacterium leprae* in macrophages of patients with lepromatous and tuberculoid leprosy. *Int. J. Lepr.*, 88:439-442, 1970.
43. GUPTA, M.C. & GUPTA, S.R. Blood groups in relation to pulmonary tuberculosis and leprosy. *Indian J. Med. Sei.*, 20:353-356, 1966.
44. HORTON, R.J. & POVEY, S. Family studies in leprosy. *Int. J. Lepr.* 34(4):408-410, 1966.
45. HSUEN, J.; THOMAS, E.; JESUDIAN, G. ABO blood groups and leprosy. *Lepr. Rev.*, 34(3):143-147, 1963.
46. KAPOOR, P. Epidemiological survey of leprosy in Maharashtra State (India). *Lepr. India*, 35(2):83-89, 1963.
47. LECHAT, M.F.; BIAS, W.B.; BLUMBERG, B.S.; MELARTIN, L.; GUINTO, R.S.; COHEN, B.; TOLENTINO, J.G.; ABALOS, R.M. A controlled study of polymorphisms in serum globulin and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in leprosy. *Int. J. Lepr.*, 36(2):179-191, 1968.
48. LECHAT, M.F.; BIAS, W.B.; GUINTO, R.S.; COHEN, B.H.; TOLENTINO, J.G.; ABALOS, R.M. A study of various blood group systems leprosy patients and controls in Cebu, Philippines. *Int. J. Lepr.*, 86(1):17-31, 1968.
49. LECHAT, M.F.; BILE, T.; RASSI, E. A study of blood groups and leprosy in the population of Colonia Tovar, Venezuela. *Int. J. Lepr.*, 35(4):488-493, 1967.

B. Beiguelman

50. MIGUEZ ALONSO, A. *Lepra dimorfa: fundamentos de sua conceituação*. Rio de Janeiro, Livro, 1966. 121 p. [Tese-Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado da Guanabara]
51. MOHAMED-ALI, P. Genetic influence in leprosy. *Lepr. India*, 37(3A):252-267, 1965.
52. MOHAMED-ALI, P. A study of conjugal leprosy. *Int. J. Lepr.*, 33(2) :223-228, 1965.
53. MOHAMED-ALI, P. & RAMANUJAM, K. Leprosy in twins. *Int. J. Lepr.*, 34 (4) :405-407, 1966.
54. PETTIT, J.H.S. & CHIN, J. Does glucose-6phosphate dehydrogenase deficiency modify the course of leprosy or its treatment? *Lepr. Rev.*, 85(4) :149-156, 1964.
55. PISANI, R.C.B.; BEIGUELMAN, B.; OPROMOLLA, D.V.A. *In vitro* behavior of blood derived macrophages against killed *M. leprae*. *Int. J. Lepr.*, 41(1) :14-24, 1973.
56. PORRIT, R.J. & OLSEN, R.E. Two simultaneous cases of leprosy developing in tattoos *Am. J. Pathol.*, 23 (5) :805-817, 1947.
57. POVEY, M.S. & HORTON, R.J. Leprosy and blood groups. *Lepr. Rev.*, 87(3) :147-150, 1966.
58. PRASAD, R.V.N. & MOHAMED-ALI, P. ABO blood group and leprosy. *Int. J. Lepr.*, 34 (4) :398-404, 1966.
59. PRASAD, K.V.N. & MOHAMED-ALI, P. Some genetic aspects in the epidemiology of leprosy. *Lepr. Rev.*, 88 (1) :49-56, 1966.
60. QUAGLIATO, I. Leprosy conjugal. *Rev. Bras. Lepr.*, 25(1) :59-68, 1957.
61. QUAGLIATO, R.; BECHELLI, L.M.; MARQUES, R.M. Bacterial negativity and reactivation (relapse) of lepromatous outpatients under sulfone treatment. *Int. J. Lepr.*, 98(3):250-263, 1970.
62. RAMALHO, A.S.; PINTO JR., W.; MAGNA, L.A. Beta-talassemiã e lepra. *Ciência e Cultura*, 29:696-696, 1977.
63. RAO, P.S.S.; KARAT, A.B.A.; KARAT, S. Epidemiological studies in leprosy in Gudiyatham Taluk. II. Patterns of familial aggregation of leprosy in an endemic area. *Lepr. Rev.*, 40(2):93-98, 1969.
64. RIBEIRO, L. A lepra é capaz de destruir as impressões digitais. *Bol. Acad. Nae. Med.*, Rio de Janeiro, 106(5):204-209, 1934.
65. RIBEIRO, L. La lépre est capable d'altérer les dessins papillaires des empreintes digitales. *Int. J. Lepr.*, 8(2) :195-196, 1935.
66. ROTBERG, A. Some aspects of immunity on leprosy and their importance in epidemiology, pathogenesis and classification of forms of the disease. Based on 1629 lepromin tested cases. *Rev. Bras. Lepr.*, 5(1) :45-97, 1937.
67. SAENGUDOM, C. & FLATZ, G. Zur Verbreitung der ABO-Blutgruppen in der Bevölkerung Northailands. *Humangenetik*, 8:319-327, 1967.
68. SALZANO, F.M. Blood groups and leprosy. *J. Med. Genet.*, 4(2) :102-106; 1967.
69. SALZANO, F.M. & HIRSCHFELD, J. The dynamics of the Ge polymorphism in a Brazilian population. *Acta Genet., Basel*, 17:116-125, 1965.
70. SALZANO, F.M.; SUN>, M.V.; FERLAUTO, M. New studies on the relationship between blood groups and leprosy. *Acta Genet., Basel*, 17:530-544, 1967.
71. SCHWANTES, A.R.; SALZANO, F.M.; CASTRO, I.V.; TONDO, C.V. Haptoglobins and leprosy. *Acta Genet., Basel*, 17:127-136, 1967.
72. SEHGAL, V.N. & DUBE, B. Secretion of blood group specific substances in the saliva of leprosy patients. *Int. J. Lepr.*, 35(3):376-376, 1967.
73. SEHGAL, V.N.; MATHUR, J.S.; RAO, N.S.N. ABO blood groups in leprosy. *Lepr. Rev.*, 87(4) :221-224, 1966.
74. SINGH, G.; & OJHA, D. Leprosy and ABO blood groups. *J. Med. Genet.*, 4(2):107108, 1967.

Genética na Hanseníase

75. SPICKETT, S.G. Genetics and the epidemiology of leprosy. I. The incidence of leprosy. *Lepr. Rev.*, 88(2):76-93, 1962.
76. SPICKETT, S.G. Genetics and the epidemiology of leprosy. II. The form of leprosy. *Lepr. Rev.*, 8.7(3):173-181, 1962.
77. TERCENIO DE LAS AGUAS, J. Inoculación accidental de la lepra por transfusion sanguinea en gemelos univitelinos. *Fontilles*, 6(7):603-611, 1967.
78. THORSBY, E.; GODAL, T.; MYRVANG, B. HL-A antigens and susceptibility to diseases. II. Leprosy. *Tissue Antigens*, 9(5):373-377, 1973.
79. TOLENTINO, J.G. The role of heredity in the transmission of leprosy. *Monthly Bull. Bureau Health, Manila*, 18(6):261-272, 1938.
80. TREO, M.M. & SILVA, C.O. Comportamento do *Mycobacterium leprae in vitro* em sangue total ou plasma de leproso de diferentes formas clinicas. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 8.º, Rio de Janeiro, 1963. *Anais*. Rio de Janeiro, Serviço Nacional Lepra, 1963. v. 3, p. 484-494.
81. VERMA, B.S. & DONGRE, A.V. Leprosy and ABO blood groups. *Lepr. Rev.*, 86(4):211-213, 1965.
82. VOGEL, F. ABO blood and leprosy. *J. Med. Genet.*, 5(1):56-57, 1968.
83. VOGEL, F. & CHAKRAVARTI, M.R. ABO blood groups and the type of leprosy in an Indian population. *Humangenetik*, 9:186-188, 1966.
84. VOGEL, F.; KRUGER, J.; CHAKRAVARTI, M.R.; RITTER, H.; FLATZ, G. ABO blood groups. Inv serum groups and serum proteins in leprosy patients from West Bengal (India). *Humangenetik*, 12:284-301, 1971.
85. VOGEL, F.; KRUGER, J.; SONG, Y.K.; FLATZ, G. ABO blood groups, leprosy and serum protein. *Humangenetik*, 7:149-162, 1969.
86. YANKAH, J.A.B. Observations on the frequency of ABO and Rh blood groups in leprosy and non-leprosy people in Ghana. *Lepr. Rev.*, 86(2):73-74, 1965.

Recebido para publicação em outubro de 1978.