

REAÇÃO HANSÊNICA TIPO 1 ULCERADA

Diltor V. A. Opromolla¹
Somei Ura²
Raul N. Fleury³
Flávia C. Daher⁴
Roberto Pagung⁵

RESUMO Os autores estudaram 15 casos de hanseníase tuberculóide reacional (13) e dimorfa reacional (2) que ulceraram (12 mulheres e 3 homens, entre 30 e 76 anos). Chamam a atenção para a escassez de trabalhos na literatura sobre esse tema e descreveram os aspectos clínicos desses casos, os resultados da baciloscopia, histopatologia e do teste de Mitsuda. Eles enfatizaram a predominância de pacientes com imunidade mais alta, ou seja, aqueles que exibiam baciloscopia negativa e a reação de Mitsuda igual a 6 mm ou mais. As ulcerações apareceram, na maioria das vezes, durante o 2º ou 3º surto reacional.

A opinião dos autores é de que as reações hansênicas tipo 1 são manifestações de hipersensibilidade que ocorrem devido à multiplicação bacilar, seguida de sua destruição pelas defesas orgânicas ou pela terapêutica e a conseqüente liberação de epítomos, que desencadeariam o fenômeno reacional. Eles sugeriram para explicar o aparecimento de ulcerações em seus pacientes duas possibilidades. A primeira seria uma estimulação contínua dos macrófagos, podendo levar ao dano tecidual através da produção de intermediários reativos do oxigênio e hidrolases, que é devida ao aumento na produção de TNF α . A outra possibilidade seria admitir que esses casos que ulceram constituam um grupo geneticamente relacionado que apresenta homozigose para o alelo TNFB2, o qual se relaciona com indivíduos que apresentam concentrações plasmáticas altíssimas de TNF α , quando comparados com indivíduos heterozigotos e indivíduos homozigotos para o alelo TNFB1.

Palavras-chave: Hanseníase. Reação hansênica tipo 1. Hanseníase tuberculóide reacional. Hanseníase dimorfo reacional. Citocinas.

INTRODUÇÃO

Na hanseníase tuberculóide reacional (TR) e dimorfa reacional (DR) as lesões podem ulcerar.

Essas manifestações receberam atenção de pesquisadores na década de 30 como Ryrie¹⁴, que descreveu vários casos dessa natureza, e Rodriguez e Wade¹³, que publicaram o primeiro caso rotulado como "borderline" e que, após seguimento de vários anos, apresentou bolhas e ulcerações nas lesões reacionais. Cochrane, em 1964², também fez referência a esse fenômeno e

comentou que no estado reacional da hanseníase tuberculóide podia ocorrer ulceração, mas era uma alteração localizada e que ulcerações generalizadas como nos casos descritos por Ryrie¹⁴ só poderiam ocorrer em casos dimorfos. Em 1994, Pflanzgraff e Ramu¹⁰ abordaram esse assunto e afirmaram que as ulcerações eram uma expressão infrequente da hanseníase dimorfa tuberculóide (DT) e que seria presumivelmente o resultado de hipersensibilidade exagerada nas reações tipo 1. Outros autores que reconheceram também a existência desses casos apenas se limitaram a assinalá-la

¹Diretor Div. Pesquisa e Ensino - Instituto Lauro de Souza Lima - C. Postal 62 -17001-970 - Bauru - SP - [E-mail: pesquisa@ils.br](mailto:pesquisa@ils.br)

²Pesquisador Científico IV - ILSL

³Patologista ILSL

⁴Dermatologistas, ex-Residentes - ILSL

Somos da opinião de que são os casos TR e DR bem típicos aqueles que ulceram e, apesar dessa condição mórbida não ser freqüente, há necessidade de uma pesquisa mais detalhada a seu respeito, que nos poderá levar a um conhecimento melhor da hanseníase.

O objetivo deste trabalho é descrever 15 casos com reações ulceradas que foram tratados no Instituto Lauro de Souza Lima.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram revistas a história e a documentação de 20 casos tuberculóides reacionais e dimorfos reacionais, cujas lesões ulceraram e que foram internados em nosso Instituto desde 1958. Destes casos, somente 15 (13 TR e 2 DR) preencheram todos os requisitos exigidos para este estudo, ou seja, apresentavam uma história clínico-dermatológica completa, exames laboratoriais de rotina (hemograma, velocidade de hemossedimentação, glicemia, dosagem de uréia e creatinina, exames parasitológicos de fezes e radiografia de tórax), baciloscopia (índice baciloscópio e morfológico) antes e depois do tratamento, exames histopatológicos, teste de Mitsuda e documentação fotográfica. Quinze pacientes atenderam nossa solicitação e voltaram para uma reavaliação de seu estado clínico.

A seguir são relatadas a história de três destes pacientes, que representam todo o grupo estudado.

Caso 1

E.C.R., 76 anos, foi internada neste Instituto em 22/09/94, referindo que há um ano apresentava mancha mais clara que a pele normal no cotovelo direito e há um mês notou que a mancha havia ficado mais vermelha e outras manchas semelhantes surgiram em outras áreas do corpo.

Ao exame apresentava extensa placa eritemato-edematosa, envolvendo o 1/3 distal do braço direito e 1/3 proximal do antebraço, e que incluía a prega do cotovelo e o cotovelo direito, com área de pele aparentemente

normal no centro da lesão. Em algumas áreas dessa placa havia descamação lamelar. Na região submandibular esquerda havia também outra placa eritemato-edematosa, de cerca de 5 cm de diâmetro e 2 lesões satélites, e no pavilhão auricular direito outra lesão como essa. Placas semelhantes a essas também eram observadas no membro inferior direito, de tamanho variando de 1 a 6 cm. Em ambos os membros inferiores havia lesões menores esparsas. Não havia comprometimento neurológico troncular. O índice baciloscópio (1B) era de 0,8 e índice morfológico 0. O quadro histológico mostrava granulomas tuberculóides confluentes e no derma profundo observavam-se vasos com proliferação endotelial e focos de necrose fibrinóide e em alguns vasos notava-se infiltração da parede por células mononucleares. A reação de Mitsuda era negativa. A paciente era portadora de doença de Chagas e de doença coronariana e a radiografia de tórax apresentava aumento da área cardíaca e ectasia da aorta. Uréia, creatinina e glicemia estavam normais. O hemograma não mostrava anormalidades. A velocidade de hemossedimentação era de 27mm na primeira hora. O exame parasitológico de fezes era negativo.

Em 15/10/94, apareceu uma nova lesão na mão direita e novas lesões surgiram em outros locais. Em 27/10/94, notou-se uma lesão equimótica sobre uma placa da perna esquerda e posteriormente, também, em outras placas, que em 8/11/94 ulceraram. No momento da ulceração, a histologia mostrava um quadro mais tuberculóide (tuberculóide reacional) com vasculites secundárias. A baciloscopia era negativa desde 4/11/94.

As úlceras cicatrizaram em alguns meses e em 4/7/95 praticamente todas as lesões haviam regredido.

Caso 2

M.A.S.C., 48 anos, na ocasião da internação em 29/01/88 referia que tinha mancha branca em cotovelo esquerdo há 2 anos, que vinha aumentando progressivamente de tamanho. Quatro meses depois ela ficou vermelha e "saltada". Após 1 ano

apareceu outra lesão na coxa direita e, logo em seguida, outra no tornozelo esquerdo. Iniciou tratamento com dapsona, que tomou durante 16 dias, mas teve que interrompê-lo devido a cefaleia e vertigem.

Ao exame apresentava placas eritematosas de limites nítidos e regulares na face de extensão do cotovelo esquerdo, face anterior da coxa direita e tornozelo esquerdo. Não havia comprometimento neurológico troncular.

Alguns dias depois começou a apresentar febre, as lesões aumentaram de tamanho, "incharam" mais e novas lesões apareceram na face. Em 25/02/88, 20 dias após o início desse quadro, apresentava placas eritematosas e edematosas, em antebraços, face, regiões superciliar direita e malar direita, joelho direito, perna direita e tornozelo esquerdo. Algumas placas apresentavam descamação lamelar. Havia edema dos pés.

Foi internada e medicada com dapsona e antiinflamatórios não-hormonais e posteriormente iniciou a PQT para pacientes multibacilares. O índice bacilosκόpico era de 2,1 e o índice morfológico era 0. A histologia mostrava granulomas confluentes, constituídos por histiócitos bem diferenciados, com vacúolos citoplasmáticos, linfócitos, neutrófilos, células gigantes e edema extracelular, quadro esse compatível com hanseníase tuberculóide reacional. Recebeu alta em 4/03/88.

Oito dias após a alta retornou ao Instituto referindo que as lesões começaram a criar pus e "estourar". Ao exame, as lesões, em sua maioria, estavam ulceradas, o bordo era violáceo e subminado, "debruçado" sobre o fundo das úlceras. A baciloscopia era negativa e a histologia apresentava, no momento da ulceração, extensos granulomas tuberculóides confluentes, constituídos por células epitelióides bem diferenciadas e intenso edema intracelular com grandes vacúolos, áreas de necrose fibrinóide e intensa fragmentação nuclear, observando-se de permeio alguns gigantócitos. A radiografia de tórax era normal. As dosagens de uréia, creatinina e a glicemia estavam dentro dos limites de normalidade. A velocidade de hemossedimentação era 30mm na primeira hora e o

hemograma demonstrava discreto grau de anemia (GV: 3.800.000; Hb: 10,69%, com anisocitose, microcitose e hipocromia). Leucograma com contagem diferencial normal (GB: 6.800/mm³). Foi novamente internada, recebendo alta em 23/4/88 com a maioria das lesões ulceradas em fase de cicatrização.

Em 23/05/88, algumas lesões sofreram nova ulceração e em algumas placas as lesões tinham o aspecto em "saca-bocado". Foi novamente internada e medicada com prednisona, 20 mg/dia. A baciloscopia era negativa, o quadro histológico era tuberculóide reacional, e a reação de Mitsuda era de 7,0 mm. Recebeu alta em 4/06/88.

Durante o acompanhamento em ambulatório as lesões foram cicatrizando progressivamente e em 13/06/88 persistia apenas ulceração na lesão do tornozelo esquerdo, que regrediu algum tempo depois. Em 6/04/89 não apresentava mais lesões em atividade e as lesões estavam todas cicatrizadas.

Caso 3

T.B.O., 55 anos, em 12/08/94 referia área "dormente" no pé esquerdo há 2 anos e há cerca de 15 dias apareceram "pelotinhas" assintomáticas no corpo.

Ao exame apresentava placas eritematosas bem delimitadas, variando de 1 a 5 cm de diâmetro, em face, tronco e membros.

Em 21/09/94, as lesões haviam aumentado em número e tamanho, e a paciente queixava-se também de dores articulares em mãos e tornozelos. Havia uma placa extensa eritemato-edematosa periorbitária esquerda, lesões palmares e plantares e edema de mãos e pés. Não havia comprometimento neurológico troncular. O índice bacilosκόpico era 1 e o índice morfológico era 0.

Foi internada e apresentou febre somente nos primeiros dias da internação, mas as dores articulares persistiram por mais ou menos 2 meses. A paciente era diabética e fazia uso de clorpropamida desde 1992. A radiografia de tórax era normal. As dosagens de uréia e creatinina eram normais, mas a glicemia era 157,6 mg%. Exame parasito-

lógico de fezes, negativo. A velocidade de hemossedimentação era 7mm na primeira hora e o hemograma mostrou Hb: 15,8 mg% e GB: 7.800 (Bast. 3%, Seg. 67%, Eos. 7%, Bas. 0, Linf. 20% e Mon. 3%).

Em 27/10/94, apareceram lesões equimóticas em algumas placas que estavam mais eritematosas e edematosas, e posteriormente ulceraram. A histopatologia mostrava granulomas tuberculóides confluentes dissociados por certo grau de edema, compatível com um quadro de hanseníase tuberculóide reacional e a reação de Mitsuda media 7,0mm. A paciente apresentou deterioração do quadro hematológico no momento da ulceração. A velocidade de hemossedimentação aumen-

tou para 44mm na primeira hora e o hemograma mostrou GV: 3.500.000, Hb: 8,1 mg%; e no leucograma havia granulações tóxicas com contagem diferencial normal.

Em 11/01/95 a baciloscopia era negativa e as lesões todas estavam regredindo. As alterações hematológicas foram progressivamente melhorando, concomitantes com a melhora do quadro reacional cutâneo; e a glicemia se manteve em torno de 120 a 160 mg%. Depois disso não apresentou mais nenhum surto e as lesões regrediram, deixando em seu lugar áreas atróficas.

Os dados gerais sobre os pacientes são apresentados no quadro I.

Quadro I. Dados gerais sobre os pacientes com reação hansênica tipo I ulcerada (n=15)

Paciente	Idade	Sexo	Ulceração	Teste de Mitsuda	Histopatologia	Baciloscopia	Tratamento
E.C.R.	76	Fem.	2º Surto	Negativo	Vasculite Secundária - Granuloma Tuberculóide Reacional	1 a 2 +	DDS
T.B.O.	55	Fem.	2º Surto	7,0 mm	Granuloma Tuberculóide Reacional	1 a 4 +	DDS
A.C.S.	68	Fem.	1º 2º Surto	5,0 mm	Granuloma Tuberculóide	Negativa	PQT/ MB
V.V.C.	35	Fem.	2º Surto	6,0 mm	Granuloma Tuberculóide	Negativa	PQT/ PB
N.O.I.	47	Fem.	2º Surto	7,0 mm	Granuloma Tuberculóide	Negativa	PQT/ MB
P.C.V.	59	Fem.	1º Surto	12,0 mm	Necrose Caseosa	Negativa	DDS
M.A.S.C.	48	Fem.	2º / 3º Surto	7,0 mm + Ulceração	Necrose Fibrinóide e Leucocitoclasia	1 a 3 +	PQT/ MB
H.R.B.	66	Fem.	1º / 2º Surto	10,0 mm	Vasculite Aguda	Negativa	DDS
J.A.S.	30	Masc.	2º Surto	9,0 mm	Vasculites Necróticas e Granulomatosas - Necrose Fibrinóide	Negativa	
J.M.	61	Masc.	2º Surto	7,0 mm	Necrose Caseosa	1+	DDS
A.L.	35	Fem.	2º Surto	>5,0 mm	Necrose Caseosa e Fibrinóide	1+	RFP/ DDS
R.C.A.	53	Fem.	2º Surto	8,0 mm	Necrose Caseosa	Negativa	CFZ/ DDS
J.B.	70	Masc.	2º Surto	4,0 mm	Granuloma Tuberculóide	1 a 3 +	PQT/ MB
S.M.C.A.	40	Fem.	2º Surto	5,0 mm	Granuloma Tuberculóide Necrose Caseosa	1 a 3 +	RFP/ CFZ/ ETH
B.S.M.	56	Fem.	2º Surto	15,5 mm	Necrose Fibrinóide	Negativa	CFZ/ DDS

DDS - Diamino-difenil-sulfona

PQT/MB - Poliquimioterapia/multibacilares

PQT/PB - Poliquimioterapia/paucibacilares

RFP/DDS - Rifampicina/DDS

CFZ/DDS - Clofazimina/DDS

RFP/CFZ/ETH - RFP/CFZ/Etisonarnida

DISCUSSÃO

Nas várias formas clínicas da hanseníase, com exceção das lesões no grupo indeterminado, podem ocorrer reações e elas podem ulcerar. Na forma virchoviana, as reações hansênicas tipo 2 mediadas por complexos imunes, os nódulos e as placas podem apresentar bolhas com conteúdo citrino ou purulento, que se rompem dando origem a úlceras em saca-bocado, com bordos cortados a pique, características das lesões de vasculite^{4,9,15}. Essas manifestações são denominadas eritema nodoso necrotizante ou escariótico, e foram muito bem descritas por Harter. Ocorre também nas formas com infiltração difusa da hanseníase virchoviana, em indivíduos virgens de tratamento e com grande quantidade de bacilos, o chamado fenômeno de Lúcio, que caracteriza a "lepra manchada ou lazarina"^{6,8,12}. Nesses casos ocorrem periodicamente, manchas equimóticas mais freqüentemente nas pernas, mas às vezes generalizadas, em que a parte superior da pele se destaca, dando origem a úlceras pouco profundas, de contornos irregulares, que ao regredirem deixam no local uma cicatriz atrófica, apergaminhada. Esta variedade de hanseníase virchoviana foi considerada durante muito tempo como exclusiva do México, mas hoje há descrições dela em outros países. É possível mesmo que pelo menos alguns casos da "lepra lazarina" descritos por Zambaco Pacha' no século passado, em Constantinopla, sejam realmente casos de "lepra bonita", como também é conhecida a hanseníase descrita por Lúcio e Alvarado. Nos casos neuríticos puros também tem sido descrito o aparecimento de bolhas nas extremidades, com as ulcerações conseqüentes, mas provavelmente estas são provocadas por traumas sofridos pelos pacientes que apresentam várias áreas anestésicas na superfície cutânea.

Na hanseníase TR e na forma DR, cujas manifestações são mediadas pela imunidade celular, as lesões também podem ulcerar.

Os casos reacionais tuberculóides e dimorfos com lesões ulceradas não são

freqüentes. No período de 10 anos (1987 a 1998), foram internados em nosso Instituto 316 casos reacionais (183 TR e 133 DR) e somente 20 apresentaram ulcerações das lesões.

Todos os 15 casos reacionais com ulcerações que estudamos (13 TR e 2 DR) apresentavam múltiplas lesões. Foram classificados como TR ou DR de acordo com o exame clínico, baciloscópico, histopatológico e o resultado do teste de Mitsuda. Os casos TR mostraram um teste de Mitsuda igual a 6 mm ou mais, e a baciloscopia era negativa ou mostrava poucos bacilos.

Os 15 pacientes mostravam várias pápulas, nódulos e placas. Os DR, contudo, apresentavam mais edema e mais comprometimento neural. Lesões características eram vistas na face, ao redor dos olhos, nariz e boca, e nos membros, nas palmas e plantas. O número de lesões ulceradas variava, mas em dois casos todas as lesões ulceraram. As úlceras eram circulares, rasas ou mais profundas, "em saca-bocado" e se localizavam na superfície da lesão, junto a suas margens, confluindo, formando um anel ulcerado, ou elas abrangiam toda a lesão. O seu início se caracterizava por pequenas manchas ou pápulas equimóticas, que surgiam de maneira seqüencial e acabavam ulcerando

Em 12 de nossos pacientes as ulcerações ocorreram no segundo ou terceiro episódio reacional e somente em 3 deles elas surgiram logo no primeiro surto.

Do ponto-de-vista histopatológico, observava-se certo grau de hiperplasia da epiderme. Os granulomas tuberculóides eram extensos, frouxos, confluentes, e constituídos por células epitelióides, células gigantes tipo corpo estranho e tipo Langhans e por linfócitos. A reação histiocitária freqüentemente se estendia ao estroma adjacente e, as vezes, chegava a agredir a epiderme. Notava-se também edema intersticial e intracelular e os linfócitos apresentavam distribuição variada. As necroses eram de padrão fibrinóide e nos focos mais extensos havia uma transformação do padrão fibrinóide para o padrão caseoso. Em geral, observava-se uma reativi-

dade vascular proliferativa inespecífica, e em raros casos, notavam-se vasculites granulomatosas.

A maioria dos casos mostrou um alto grau de imunidade mediada por células, como demonstram os valores da reação de Mitsuda, iguais a 6 mm ou mais, e a baciloscopia, freqüentemente negativa.

Sabemos que a ativação de macrófago por linfócitos pode limitar a infecção, mas uma estimulação contínua pode levar a dano tecidual através da liberação de produtos do macrófago, onde estão incluídos os produtos intermediários reativos do oxigênio e hidrolases, e isto é devido ao aumento na produção do fator de necrose tecidual alfa (TNF α). Nas reações granulomatosas, os macrófagos ativados tornam-se a principal fonte de TNF α e os granulomas se desenvolvem por auto-amplificação, com diferenciação de macrófagos em células epitelióides, que secretam também grandes quantidades de TNF α , levando à necrose tecidual. Esta poderia ser uma explicação para o aparecimento de ulcerações em nossos pacientes.

Em nossa opinião, nos casos reacionais o que ocorre é a destruição de bacilos que estão se multiplicando e a conseqüente liberação de antígenos, o que irá desencadear uma reação de hipersensibilidade. Se o grau de imunidade for suficientemente alto, os bacilos são destruídos totalmente e não haverá mais surtos

agudos. Contudo, em casos onde a imunidade não for tão eficiente, alguns bacilos devem permanecer inativos, mas em estado de persistência, e quando as condições voltarem a ser satisfatórias para sua multiplicação, haverá um novo surto. Se o intervalo entre os surtos for curto, ou se eles forem subintraentes, o estímulo dos macrófagos torna-se contínuo e daí a possibilidade das ulcerações ocorrerem pelo mecanismo já exposto.

Uma outra hipótese para tentar explicar o porquê da ocorrência de ulcerações em alguns casos tuberculóides e dimorfos reacionais, seria admitir a possibilidade desses casos constituírem um grupo selecionado geneticamente e que apresentasse homozigose para o alelo TNFB $_2$, o qual se relaciona, em pesquisas prévias, com indivíduos que apresentam concentrações plasmáticas altíssimas de TNF α , comparativamente aos indivíduos heterozigotos e indivíduos homozigotos para o alelo TNFB $_1$ ^{15, 11, 16}.

Os genes do TNF são polimórficos e estão localizados sobre o braço curto do cromossomo 6 no homem, junto aos genes do complexo maior de histocompatibilidade (MHC), na região de classe II, o que explicaria ligações entre alguns genótipos MHC e o potencial para produzir TNF séricos¹.

Essas e outras hipóteses necessitam ser testadas para um melhor entendimento dos fenômenos reacionais desses pacientes.



Fig. 1 Placa eritematosa em 23/09/94 - *Erythematous plaque in 9/23/94*



Fig. 2 - Acentuação do eritema, edema e infiltração da placa em 13/10/94 - *Increase in erythema, oedema and infiltration of the plaque in 10/13/94*



Fig. 3 - Aparecimento de exulcerações, escamas e áreas equimóticas em 27/10/94 - *Appearance of exulcerations, scales and echimotic areas*



in 10/27/94
Fig. 4 Ulceração da placa em 1/12/94, já em regressão - *Ulceration of the plaque already in regression in 12/1/94*

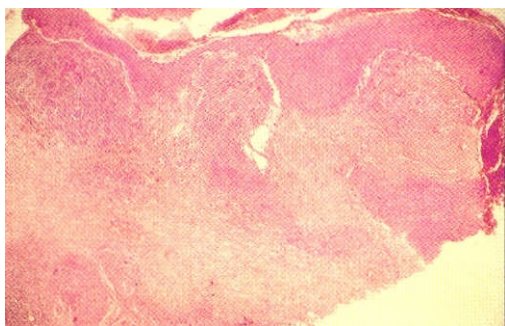


Fig. 5 - Quadro histopatológico mostrando granuloma tuberculóide reacional ulcerado com vasculites secundárias e necrose fibrinoide - *Histopathological picture showing ulcerated reactional tuberculoid granuloma with secondary vasculitis and fibrinoid necrosis*

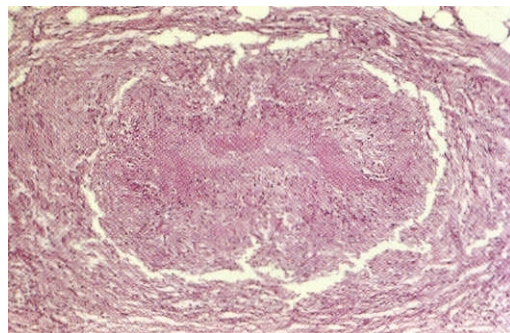


Fig. 6 - Quadro histopatológico mostrando infiltrado com necrose caseosa - *Histopathological picture showing caseous necrosis.*

SUMMARY - At the thirties Rodriguez e Wade described a patient who they labeled as borderline that after an evolution of ten years presented ulcerated lesions all over his body. Ryrrie at Malaysia also wrote about ulcerated tuberculoid cases. Today all leprosy workers are familiar with these cases but so far there are not many studies about them. Reactional tuberculoid (RT) and Reactional borderline (RB) cases with ulcerated lesions are not frequent. During the period of 10 years (1987 to 1998) it were admitted in our Institute 316 reactional cases (183 RT and 133 DR), and only 20 of such patients had ulcerated lesions. We studied 15 of these cases. There were 3 males and 12 females. The age ranged from 30 to 76 years, and all of them were white. All cases were reactional ones and showed several lesions all over their skin. Data about classification, number of reactional episodes, bacilloscopy and Mitsuda test were provided. The patients were classified as RT and RB based on clinical, bacterioscopic, histopathological and Mitsuda test results. RT cases showed Mitsuda tests equal 6 mm or higher, and the bacilloscopy was negative or with few bacilli. There were 13 RT and 2 RB patients. All patients showed several erythematous papules, nodules and plaques. The RB ones showed more edema and more neural involvement. Characteristic lesions were seen on the face, around the eyes, nose and mouth, palms and soles. Some patients had many ulcerated lesions and others had only a few. Only two cases showed all the lesions with ulceration. Circular shallow ulcers involved all the lesions or were observed only near their edges, given it an annular configuration. From a histopathological point of view we observed a moderate epidermal hiperplasia. The tuberculoid granulomas were large and soft formed by epithelioid cells, foreign body giant cells, Langhans giant cells and lymphocytes. Often the histiocytes spread to the neighbouring stroma and sometimes they invaded the epidermis. There was interstitial and intracellular edema and the lymphocytes showed variations in its distribution. Necrosis exhibited a fibrinoid pattern and in some places there was a caseous pattern of these necrosis. In general, we observed a uncharacteristic vascular proliferative reactivity and in rare cases we noted a granulomatous vasculitis. The majority of these ulcerated cases showed high levels of cell mediated immunity as showed by the values of Mitsuda reaction and the frequent negative bacilloscopy. The ulcerations occurred during the second or third reactional episodes in almost all the patients, and only in 3 of them the lesions ulcerated during the first episode. We know that the activation of macrophages by lymphocytes may limit the infection, but continuous stimulation may lead to tissue damage through the release of macrophage products including reactive oxygen intermediates and hydrolases and this is due to increase in TNF- α . In granulomatous reactions the activated macrophages become a major source of TNF- α and the granulomas develop by auto-amplification, with differentiation of macrophages into epithelioid cells which produce large amounts of TNF- α leading to tissue necrosis. This could be an explanation for the appearance of ulceration in our patients. In our opinion, in the reactional cases occur a multiplication of bacilli, its destruction by body defences or treatment, and consequently a hypersensitivity reaction due to the antigens released. If the immunity level is high the bacilli are destroyed and there will not be another reactional episode. However, in cases where the immunity is not so efficient, some persists bacilli may remain and when the conditions become more favourable for its multiplication there will be a new reactional episode. If the interval between these episodes is short the stimulation of the macrophages becomes continuous and there will be the possibility of ulcerations by the mechanism discussed above. Another hypothesis to try to explain why ulcerations occur in some reactional tuberculoid and borderline cases, could be to admit the possibility of these cases to be a selected genetic group that show homozygote for the allelus TNF β 2 which is related with patients that show very high plasmatic concentrations of TNF α when compared to heterozygote and homozygote individuals for the allelus TNF B1. TNF genes are polymorphic and are localized on the short arm of chromosome 6 in man, close to the genes of the Major Histocompatibility Complex (MHC), in the class II region. This would explain liaisons among some MHC genotypes and the potential to produce seric TNF

Key-words: Leprosy. Leprosy type 1 reaction. Leprosy reactional tuberculoid. Leprosy reactional borderline. Cytokines.

Note: This summary is from the paper that was presented at XV International Leprosy Congress, September 1998, in Beijing, China.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABBAS, A.K., LICHTMAN, A.H., POBER, J.S. **Cellular and molecular immunology**, 3.ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1997.
2. COCHRANE, R.G., DAVEY, T.F., McROBERT, G. Manifestations of acute phases (reactional states) in tuberculoid and dimorphous leprosy. In: **Leprosy in theory and practice**. 2. ed. Bristol: John Wright, 1964. p.333-336.
3. HARTER, P., TRINH-THI-KIM-MONG-DON, M. Formes escarrotiques d'erythema nodosum leprosum et leurs relations avec le phénomène de Lucio. **Bull. Soc. Pathol. Exot.**, v.55, p.993- 1025, 1962.
4. JOB, C.K. Bullous type of reaction in leprosy. **Leprosy Rev.**, v.31, p.41-45, 1960.
5. MOLVIG, J., POCIOT, F., BAEK, L. et al. Monocyte function in IDDM patients and healthy individuals. **Scand. J. Immunol.**, v.31, p.297-306, 1990.
6. NICOLAS, M.M.J., GATE, J., RAVALT, P. Lèpre bulleuse, lazarine, avec poussés récidivantes d'érythème polymorphe. In: CONFERENCE INTERNATIONALE DE LA LEPRE, 3, Strasbourg, Juillet, 28-31, 1923. **Communications et débats**. Paris, J.B. Baillière, 1924. p.204-207.
7. PACHA, Z. Lèpre Ulcéreuse ou Lazarine. In: ____ **Les lèpreux ambulants de Constantinople**. Paris: Masson, 1898. p.261-277.
8. PARDO-CASTELLO, V., CABALLERO, G.M. Lazarine leprosy: a peculiar monosymptomatic form of leprosy. **Arch. perm. Syphilol.**, v.23, p.1-11, 1931.
9. PERIASWAMY, V., RAO, V.S. A case report of bullous reaction in leprosy. **Indian J. Leprosy**, v.57, p.870-871, 1985.
10. PFALTZGRAFF, R.E., RAMU, G. Clinical leprosy. In: Hastings, R.C. **Leprosy**. 2.ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994. p.266.
11. POCIOT, F., BRIANT, L., JONGENEEL, C.V. et al. Association of tumor necrosis factor (TNF) and class II major histocompatibility complex alleles with the secretion of TNF-alpha and TNF-beta by human mononuclear cells: A possible link to insulin-dependent diabetes mellitus. **Eur. J. Immunol.**, v.23, p.224-231, 1993.
12. RODRIGUEZ, J. Lazarine leprosy. **Leprosy in India**, v.7, p.152-155, 1935.
13. RODRIGUEZ, J.N., WADE, H.W. Bullous tuberculoid leprosy: report of a case, with a discussion of lazarine leprosy. **Int. J. Leprosy**, v.8, p.333-344, 1940.
14. RYRIE, G.A. Acute ulcerative or sloughing tuberculoid leprosy. **Int. J. Leprosy**, v.6, p.153-159, 1938.
15. SINGH, K. An unusual bullous reaction in borderline leprosy. **Leprosy Rev.**, v.58, p.61-67, 1987.
16. STÜBER, F., PETERSEN, M., BOKELMAN, F., SCHADE, U. A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor - alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis. **Crit. Care. Med.**, v.24, p.381-284, 1997.