

# EPIDEMIOLOGIA GENÉTICA DA HANSENÍASE E DA REAÇÃO DE MITSUDA

Mary F. Feitosa\*  
 Henrique Krieger\*\*  
 Bernardo Beiguelman\*\*\*

**RESUMO** - Os mecanismos genéticos que podem atuar sobre a susceptibilidade ou resistência a hanseníase são revistos, enfatizando-se que, apesar de o modelo do camundongo ser muito atraente para ser estendido ao ser humano, as particularidades dessa doença tomam difícil qualquer extrapolação. Vários estudos recentes baseados na distribuição familiar da hanseníase não encontraram um mecanismo genético claro responsável pela hanseníase "per se", nem para os tipos polares da doença. Contudo, foi demonstrado ser a reação de Mitsuda um fenótipo determinado por um gene principal com um alto grau de dominância. É enfatizado que a pesquisa deveria, agora, ser dirigida para mapear o gene responsável pela variabilidade exibida pela reação tardia à mitsudina injetada intradermicamente.

**Palavras-chave:** Genética; hanseníase; Reação de Mitsuda.

## 1. INTRODUÇÃO

É um princípio de patologia geral que três fatores deveriam sempre ser levados em conta em uma doença infecciosa: o agente patogênico, o grau de resistência do hospedeiro à infecção e as condições ambientais. Contudo, no caso particular da hanseníase, aceita-se que o grau de resistência tecidual dos seres humanos ao *Mycobacterium leprae* desempenha o papel mais importante entre os fatores que interferem na manifestação da doença.

Por um lado, isso é devido ao fato de que a maioria dos indivíduos expostos ao bacilo de Hansen não manifesta a doença (Godal e Negassi, 1973). Por outro lado, a hanseníase não é uma doença monomorfa, pois inclui entre várias formas, dois tipos - hanseníase virchoviana e tuberculóide - que são uma a antítese da outra do ponto de vista clínico, patológico e imunológico

(tipos polares de hanseníase).

Desde que nenhuma manifestação fenotípica pode ser produzida sem a participação de alguma entidade genética, parece óbvio que o grau de resistência ou de susceptibilidade à infecção pelo *Mycobacterium leprae* deve depender, até certo ponto, de fatores herdados pelo hospedeiro. Contudo, até agora, pouco se conhece acerca deles, como se verá nas páginas seguintes.

## 2. MODELO ANIMAL

Em modelos animais ficou demonstrado que a variação na resistência do hospedeiro à infecção hanseníase é geneticamente controlada (Skamene et al., 1992). Infecções experimentais em camundongos demonstraram que um gene localizado no cromossomo 1 regula a sensibilidade e a resistência ao *Mycobacterium lepraemurium*

**Figuras, gráficos e referências bibliográficas inseridas na versão inglesa do trabalho.**

\*Departamento de Genética, Instituto Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Rio de Janeiro

\*\*Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo

\*\*\*Departamento de Genética Médica, Universidade Estadual de Campinas, Brazil.

(Brown et al., 1982; Skamene et al., 1984) e ao *Mycobacterium intracellulare* (Goto et al., 1984) em cepas isogênicas. A resistência adquirida, que ocorre em um estágio mais tardio e está relacionada a uma resposta específica da imunidade mediada por célula, parece depender de mecanismos genéticos mais complexos entre os quais demonstrou desempenhar um papel, o Complexo Principal de Histocompatibilidade (CMH) (Curtis et al., 1984). A resistência natural do camundongo a infecções da *Salmonella typhimurium* (Plant e Glynn, 1974, 1976) e da *Leishmania donovani* (Bradley, 1977) é regulada por um gene ou genes do cromossomo 1 designados, respectivamente, por *Ity* e *Lsh* (Plant e Glynn, 1979; Bradley et al. 1979). Também a resistência inata do camundongo isogênico à infecção por *Mycobacterium bovis* (BCG) é regulada por um gene autossômico único designado por *Bcg*, o qual é expressado em duas formas alélicas, a dominante para a resistência e a recessiva para a susceptibilidade (Gros et al., 1981).

Um mapa genético de alta resolução da região *Bcg* no cromossomo 1 do camundongo revelou que o fragmento 35 cM em torno do locus *Bcg* murino foi conservado no espaço evolutivo entre os cromossomos 1 murino e a extremidade telomérica do cromossomo humano 2, região 2q32-2q37 (Schurr et al. 1990). Apesar disso, outros estudos (Blackwell, 1992; Shaw et al., 1993; Levee et al., 1994) não puderam fornecer evidência conclusiva de ligação entre um suposto gene da "hanseníase" e da "tuberculose" e marcadores DNA no cromossomo 2q35 (Morgan et al., 1994) onde se crê haver regiões homólogas aos cromossomo 1 do camundongo (Vidal et al., 1993). Este gene candidato a *Bcg* codifica uma proteína integral de membrana que tem homologia estrutural com sistemas de transporte procarióticos e eucarióticos conhecidos, sugerindo uma função de transporte de membrana específica do macrófago (Vidal et al., 1993).

### 3. HANSENÍASE HUMANA

Apesar da evidência acumulada de que fatores genéticos desempenham um papel significativo na susceptibilidade à hanseníase

humana não se chegou à uma conclusão definitiva a esse respeito. Procedimentos para descobrir mecanismos genéticos que afetam a susceptibilidade à hanseníase em seres humanos foram desenvolvidos basicamente em dois grupos de estudos. O primeiro diz respeito a estudos de associação e ligação da hanseníase com marcadores genéticos, especialmente o HLA tanto em nível de população quanto em nível familiar (De Vries et al., 1980; Myianaga et al., 1981; Searjeantson, 1983; Van Eden e De Vries et al., 1984; Ottenhoff et al., 1984; Van Eden et al., 1985; Schauf et al., 1985; Ottenhoff e De Vries, 1987; Gorodezky et al., 1987; Abel et al., 1989).

O outro conjunto de estudos compreende agregação familiar em hanseníase, incluindo vários estudos em gêmeos (revisados em Beiguelman, 1972, 1983; Smith, 1979) e, recentemente, análises complexas de segregação (Searjeantson et al., 1979; Smith, 1979; Demenais et al., 1985; Haile et al., 1985; Shields et al., 1987; Abel e Demenais, 1988; Wagener et al., 1988; Abel et al., 1989, 1995; Feitosa et al., 1995).

A segregação de um gene principal da hanseníase ou de seus subtipos foi sugerida por alguns estudos, mas isso não foi confirmado por outros. Smith (1979) investigou famílias nas Filipinas, em uma análise de segregação clássica, achando um gene autossômico recessivo para susceptibilidade à hanseníase virchoviana, mas o autor também discutiu em favor de uma hipótese multifatorial com herdabilidade de cerca de 80%. Searjeantson et al. (1979) analisaram 340 famílias com hanseníase em Papua na Nova Guiné aplicando modelos de herança multifatorial e de gene único, e observaram que as distribuições familiares tanto dos casos virchovianos quanto não virchovianos são compatíveis com o modelo multifatorial. Haile et al., (1985) estudando 72 famílias múltiplex no sul da Índia, através de modelo misto, sugeriu um modo autossômico recessivo de herança para a hanseníase tuberculóide. Demenais et al. (1985), com 16 genealogias de várias gerações na ilha Desicade, rejeitou a hipótese de transmissão Mendeliana de um gene principal sob um modelo de probabilidade de transmissão (Elston e Stuart, 1971), usando a verossimilhança conjunta de genealogias. Abel e Demenais (1988), com uma amostra maior (27

genealogias de múltiplas gerações, propuseram a presença de um gene recessivo principal controlando a suscetibilidade respectivamente da hanseníase "per se" e da hanseníase não virchoviana.

Estudos recentes realizados em dois grupos de famílias de chineses e vietnamitas residindo no Vietnã (Abel et al., 1995) mostraram que um gene Mendeliano único não podia ser aceito como responsável pela distribuição familiar da hanseníase "per se" e seus subtipos na amostra total. Contudo, na amostra vietnamita, havia evidência de um gene codominante principal com dependência familiar residual para a hanseníase "per se" e de rejeição da transmissão Mendeliana para a hanseníase não virchoviana. Nas famílias chinesas foi obtida a rejeição da transmissão Mendeliana para a hanseníase "per se", e não foi detectada qualquer evidência de um componente familiar na distribuição da hanseníase não virchoviana. Resultados semelhantes foram obtidos em uma amostra residindo no Vietnã e em uma amostra brasileira (Feitosa et al., 1995), após a aplicação de análise complexa de segregação (Lalouel et al., 1983). Esses últimos resultados sugeriram a existência de um gene recessivo principal controlando a suscetibilidade à hanseníase "per se". Contudo, houve desvios das proporções de segregação Mendeliana esperadas. Para a hanseníase virchoviana e tuberculóide houve sugestão de um efeito principal de segregação, mas a transmissão Mendeliana não pode ser demonstrada em nenhum caso. Conseqüentemente, um gene Mendeliano único não pode ser responsável pela distribuição familiar da hanseníase e de seus subtipos.

As discrepâncias entre esses resultados podem ter ocorrido por várias razões, tais como a heterogeneidade genética e as diferentes abordagens metodológicas utilizadas. Fatores ambientais ou comportamentais na transmissão da doença desempenham um papel importante e podem obscurecer um mecanismo genético principal (se é que ele existe).

#### 4. REAÇÃO DE MITSUDA

Quando 0,1 ml de uma suspensão estéril

de bacilos de Hansen mortos pelo calor (mitsudina) é injetada intradermicamente, ela pode provocar uma reação tardia (reação de Mitsuda) que é lida macroscopicamente depois de quatro semanas. Essa reação é uma conseqüência de eventos que se seguem à fagocitose dos bacilos da hanseníase, contidos na mitsudina, pelos histiócitos (macrófagos) da pele. Se os bacilos fagocitados forem destruídos pelos macrófagos, essas células se transformarão em elementos epitelióides. Por isso, uma resposta Mitsuda positiva é histologicamente definida pela presença de células epitelióides assumindo uma estrutura tuberculóide ou tuberculóide-símile onde os bacilos ácidos-resistentes estão ausentes ou são dificilmente encontrados, enquanto a ausência desse quadro caracterizará uma reação de Mitsuda histologicamente negativa (Bechelli et al., 1959).

Levando em consideração que os pacientes com hanseníase virchoviana são Mitsuda-negativo e que uma reação de Mitsuda positiva manifestada por indivíduos saudáveis indica resistência, no mínimo, à hanseníase virchoviana, torna-se muito atraente investigar se a reação de Mitsuda seria um polimorfismo genético, o qual poderia explicar a suscetibilidade ou resistência herdadas à hanseníase virchoviana.

Estudos iniciais mostraram que essa reação exibe agregação familiar em amostras sem hanseníase (Beiguelman, 1962, 1971; Beiguelman e Quagliato, 1965) e em uma amostra de famílias com, no mínimo, um dos pais afetados por uma forma polar dessa enfermidade (Beiguelman, 1965). Dados sobre a reação de Mitsuda de famílias testadas pelo falecido Dr. Reynaldo Quagliato em Campinas, SP, foram analisados por análise de segregação (Feitosa et al., 1996). Os resultados sugeriram a segregação de um gene principal com uma freqüência  $q = 0,47$ , desde que as premissas de freqüência de transmissão fossem satisfeitas, isto é, as hipóteses de transmissão não Mendeliana e de não transmissão de um gene principal fossem rejeitadas (modelo 1 vs modelo 3:  $X^2_3 = 0,07 - 0,0 = 0,07$ ,  $P > 0,99$ ; modelo 3 vs modelo 2:  $X^2_3 = 198,98$ ,  $P < 0.0001$ , respectivamente, enquanto um modelo com um gene principal com efeito recessivo parcial ( $d = 0,811$ ) se ajustou bem aos dados (Tabela).

**Tabela:** Análise de segregação da Reação de Mitsuda.

Model	q	H	-2lnL + c	$\chi^2$	D.F.
1. <i>Mixed Mendelian</i> $\tau_{AA} = 0.0, \tau_{Aa} = 0.5, \tau_{aa} = 0.0$	0.474	0.0*	0.07		
2. <i>Free <math>\tau_s</math></i> $\tau_{AA} = 1.0^*, \tau_{Aa} = 0.492, \tau_{aa} = 0.0^*$	0.473	0.0*	0.00	0.07	3
3. <i>Equal <math>\tau_s</math></i> $\tau_{AA} = \tau_{Aa} = \tau_{aa} = 1.0^*$	0.173	0.0*	198.28	198.28	2

(\*) reached its bound  
d = grau de dominância

Fonte: Feitosa et al. (1996)

q = frequência do gene

H = componente multifatorial

## 5. PESQUISAS FUTURAS

Em vez de procurar um mecanismo genético importante que atua na hanseníase ou em suas formas, os resultados de Feitosa et al. (1996) atestam que os esforços devem ser concentrados na reação de Mitsuda devido a seus fenótipos mais homogêneos e padrão genético claro. Essas abordagens deveriam

ênfatisar a procura de uma localização física do gene responsável pela variabilidade da reação de Mitsuda. Sem dúvida, o braço longo do cromossomo 2, na região 32 deveria ser o primeiro candidato em estudos de ligação. No caso de não se conseguir associar esse gene ao cromossomo 2, outras estratégias deveriam ser concebidas para buscar a associação entre um cromossomo específico e o primeiro gene de uma doença infecciosa na espécie humana.