

Imunologia da hanseníase*

*Immunology of leprosy**

Vanessa Amaral Mendonça¹
 Gustavo Eustáquio Brito Alvim de Melo³
 Antonio Lúcio Teixeira⁵

Rosane Dias Costa²
 Carlos Maurício Antunes⁴

Resumo: A hanseníase é doença crônica infecciosa que se caracteriza por apresentar formas clínicas contrastantes, que são dependentes da interação do bacilo com a resposta imune do hospedeiro. O estudo dos processos imunológicos torna-se fundamental para o entendimento dos mecanismos envolvidos na apresentação e no desenvolvimento da doença. Neste artigo, é revisada a imunopatogênese da hanseníase.

Palavras-chave: Hanseníase; Hanseníase/classificação; Hanseníase/complicações; Hanseníase/genética; Hanseníase/imunologia; *Mycobacterium leprae*; Quimiocinas

Abstract: *Leprosy is a chronic infectious disease characterized by contrasting clinical forms that are dependent on the interactions between the bacillus and the host immune response. Thus, the study of the immunological process is extremely relevant for the comprehension of the mechanisms involved in leprosy presentation and development. In this paper, the immunopathogenesis of leprosy is reviewed.*

Keywords: *Chemokines; Leprosy; Leprosy/classification; Leprosy/complication; Leprosy/genetics; Leprosy/immunology; Mycobacterium leprae*

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma infecção granulomatosa crônica, que afeta principalmente a pele e os nervos periféricos, sendo transmitida pelas vias aéreas superiores de pessoa a pessoa através do convívio de susceptíveis com doentes bacilíferos sem tratamento.¹ A afecção pode ser mais bem entendida se for considerada associação de duas doenças. A primeira é uma infecção crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, organismo intracelular obrigatório que induz extraordinária resposta imune nos indivíduos acometidos. A segunda é neuropatia periférica iniciada pela infecção e acompanhada por eventos imunológicos, cujas evolução e seqüelas freqüentemente se estendem por

muitos anos após a cura da infecção, podendo levar a grave debilidade física, social e conseqüências psicológicas.²

A hanseníase é influenciada por fatores genéticos do hospedeiro, fatores ambientais, como o estado nutricional, vacinação com BCG e taxa de exposição ao *M. leprae* ou outras micobactérias.³ A resposta imune é de fundamental importância para a defesa do organismo frente à exposição ao bacilo. A hanseníase caracteriza-se por apresentar alta infectividade e baixa patogenicidade, sendo a maioria da população, mais de 95% dos indivíduos, é naturalmente imune.^{4,5} Na hanseníase, a alteração da resposta imune está asso-

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 19.06.2008.

* Trabalho realizado no Laboratório de Imunofarmacologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro / Financial funding: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig).

¹ Mestre em Ciências Biológicas, Fisiologia e Farmacologia. Professora-assistente da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, MG, Brasil. Doutoranda do Laboratório de Imunofarmacologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte - (MG), Brasil.

² Médica. Mestranda em Clínica Médica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte – Belo Horizonte (MG), Brasil.

³ Doutor. Professor adjunto do Departamento de Farmácia. Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina (MG), Brasil.

⁴ Doutor. Professor titular do Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

⁵ Médico, mestre e doutor em Biologia Celular, professor adjunto do Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

ciada com o desenvolvimento de formas clínicas distintas, em que o predomínio da resposta celular está relacionado à forma clínica mais branda da doença (tuberculóide) e ausência, e com a forma clínica mais grave (virchowiana).

No curso da doença ou muitas vezes após o início do tratamento, alguns pacientes podem apresentar as chamadas reações hansênicas ou episódios reacionais, processos inflamatórios agudos secundários à liberação de antígenos e reações de hipersensibilidade. Os tipos de reações mais importantes são a reação tipo 1 ou reação reversa (RR) e a reação tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH).

Neste trabalho serão revistos os aspectos imunológicos envolvidos na patogênese da hanseníase.

CLASSIFICAÇÃO DA HANSENÍASE

As formas clínicas da hanseníase apresentam distribuição espectral que está associada a alterações imunológicas do hospedeiro. A classificação de Ridley & Jopling⁶ é a mais recomendada nos estudos imunológicos;⁷⁻¹⁰ baseia-se no critério histopatológico e sugere a possibilidade de as formas oscilarem no espectro da doença, ora para o pólo de resistência (tuberculóide), ora para o pólo de susceptibilidade (virchowiano), como denominado no Brasil, em substituição ao termo "lepromatoso" da classificação original.¹¹ Os subtipos são TT (tuberculóide), BT (*borderline* tuberculóide), BB (*borderline borderline*), BV (*borderline* virchowiano) e VV (virchowiano) (Figura 1).

Inicialmente os pacientes eram tratados de acordo com a classificação histopatológica de Ridley & Jopling,⁶ porém, devido à necessidade de expansão da campanha de eliminação da hanseníase, foi proposta pela OMS¹² uma classificação operacional baseada na contagem do número de lesões de pele. Os pacientes são classificados em paucibacilares (PB) ou multibacilares (MB) se apresentam de uma a cinco lesões ou mais de cinco lesões, respectivamente. Cabe destacar

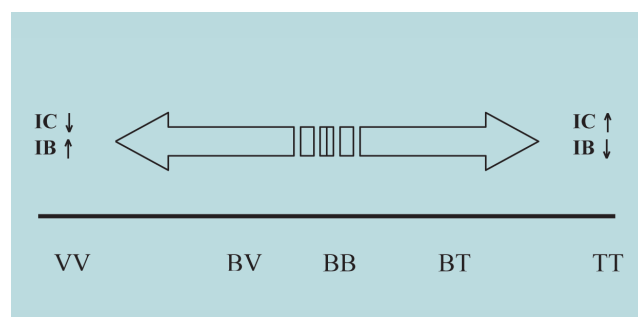


FIGURA 1: Representação da variação da resposta imunológica ao longo do espectro da classificação de Ridley & Jopling; a imunidade celular (IC) é inversamente proporcional ao índice bacilos cópico (IB) VV – forma clínica virchowiana; BV, BB, BT – formas clínicas *borderline*; TT – forma clínica tuberculóide

um estudo recente no qual foram comparadas as duas classificações para tratamento da hanseníase, que concluiu que, nas áreas em que a frequência de pacientes MB é alta, devem ser realizadas a baciloscopia e a biópsia de pele para classificar adequadamente o paciente, com o objetivo de se evitar seu subtratamento.¹³ No Brasil, a classificação de Madri (Congresso Internacional, 1953) é usada para o trabalho de campo, embora não leve em consideração a avaliação histológica, que tem importante correlação com os aspectos imunológicos da doença.

DESENVOLVIMENTO DA RESPOSTA IMUNE

A resposta imune pode ser dividida esquematicamente em inata e adquirida. Uma resposta imune inata efetiva em combinação com a baixa virulência do *M. leprae* está associada à resistência para o desenvolvimento da hanseníase.² A resposta imune inata tem a característica de ser mecanismo de defesa não específico, com ação geral sobre os microrganismos, independente de sua natureza. A primeira linha de interação entre o *M. leprae* e o homem é mediada por receptores das células do hospedeiro que reconhecem padrões moleculares das micobactérias, os chamados receptores de reconhecimento de padrões (PRR). Exemplo desse tipo de receptores, os receptores *Toll-like* (TLRs) são essenciais para o reconhecimento de patógenos pelos macrófagos e pelas células dendríticas durante a resposta da imunidade inata. Dez TLRs já foram identificados, dos quais os heterodímeros TLR2-TLR1, os homodímeros TLR2 e TLR4 parecem ser importantes para o reconhecimento de micobactérias.¹⁴

Os receptores TLRs, especialmente o TLR-2, são ativados por lipoproteínas do *M. leprae*, e a capacidade de iniciar a resposta protetora está diretamente relacionada com a secreção de IL-12/23 e a diferenciação de macrófagos e células dendríticas.^{15,16} Estas últimas apresentam o antígeno e causam a ativação de células T virgens através da secreção de IL-12.¹⁷ Esse processo pode levar à expansão e diferenciação de células Th1 produtoras de interferon (IFN- γ), que induz os elementos da resposta imune responsáveis pela eliminação do bacilo, controlando assim a evolução da doença. Em alguns estudos realizados com o *M. tuberculosis*, os TLRs têm sido apontados como necessários para produção ótima de IL-12,¹⁴ citocina pró-inflamatória responsável pela indução da imunidade celular (Th1), assim como de TNF- α ,¹⁸ citocina envolvida na ativação celular e formação do granuloma, que também está relacionada com a destruição tecidual associada aos surtos reacionais da hanseníase.^{19,20}

A resposta imune adaptativa caracteriza-se por apresentar mecanismos que se baseiam no reconhecimento específico de antígenos, mediado por recepto-

res presentes nas membranas dos linfócitos T e B. Classicamente a resposta imune adaptativa pode ser categorizada em celular ou do tipo 1, e humoral ou do tipo 2. A capacidade de os linfócitos auxiliares (CD4⁺), também conhecidos como linfócitos *T helper* (Th), em induzir as respostas celular ou humoral está relacionada com os tipos de citocinas secretadas e proporcionará o desenvolvimento das já conhecidas respostas Th1 ou Th2. O predomínio de resposta imune celular ou humoral, frente à infecção pelo bacilo, pode influenciar a evolução da doença e estar associado, pelo menos em parte, com as características clínicas observadas nos pacientes portadores das formas TT e VV, respectivamente.³

Os pacientes portadores de hanseníase da forma TT apresentam vigorosa resposta imune celular contra a micobactéria, o que limitaria a doença a poucas e bem definidas lesões de pele e de troncos nervosos.²¹ Os pacientes portadores de hanseníase da forma VV apresentam ausência da resposta imune celular específica (anergia) contra a micobactéria, ocorrendo proliferação do *M. leprae*, com a presença de muitas lesões e infiltrações extensas na pele e nos nervos.²²

Na forma TT da doença, interferon IFN- γ , IL-2 e linfotóxina- α são secretados nas lesões, resultando em atividade fagocítica intensa.^{9,23,24} Macrófagos sob a influência dessas citocinas, juntamente com os linfócitos, formam o granuloma.^{25,26} Os linfócitos CD4⁺ são encontrados principalmente dentro do granuloma, e os CD8⁺ são encontrados na área externa que o envolvem.^{27,28}

A forma VV é caracterizada por pobre formação do granuloma. A produção é predominantemente das citocinas IL-4, IL-5, e IL-10.^{29,30} Tem-se descrito que a IL-4 diminui a expressão dos TLR2 nos monócitos¹⁴ e que a IL-10 suprime a produção de IL-12,³¹ o que está associado com a predominância de linfócitos CD8⁺ nas lesões virchowianas.²⁸

Após o reconhecimento do bacilo pelas células dendríticas, a subsequente produção local de citocinas e quimiocinas regula o processo inflamatório e direciona o curso da imunidade adaptativa mediada por células nas respostas Th1 ou Th2 em resposta ao *M. leprae*.³²⁻³⁴ As células de Langerhans são subtipos de células dendríticas que iniciam a resposta imune na pele. Os pacientes VV apresentam poucas células de Langerhans na pele, seja em amostras de biópsia de pele saudável ou da lesão, em comparação com controles não infectados ou pacientes TT.^{35,36} Em contraste, pacientes TT apresentam aumento do número de células de Langerhans nas lesões, sugerindo infiltração ativa dessas células no local.

Também foi encontrado, em material de biópsia de pacientes portadores de hanseníase, aumento da expressão dos receptores TLR1 e TLR2 em monócitos e

células dendríticas nas lesões tuberculóides, em comparação com as lesões virchowianas.^{35,37} Além disso, foi detectada mutação dos receptores TLR2 na forma clínica VV.^{38,39} Após a estimulação das células com a mutação pelo bacilo ou antígenos do *M. leprae*, foi encontrada uma falha da ativação do fator de transcrição NF- κ B, relevante para a produção de citocinas inflamatórias, determinando diminuição da produção de IL-2, IL-12, IFN- γ e TNF- α , e aumento da produção de IL-10,^{40,41} em comparação com células sem a mutação.

Mediante técnicas imunohistoquímicas, demonstrou-se que as lesões tuberculóides exibem muito mais células CD4⁺, com a relação CD4⁺/CD8⁺ de 1.9:1; em contraste, as lesões virchowianas exibem a relação CD4⁺/CD8⁺ de 0.6:1.^{27,42} Ainda foi observado que as células CD4⁺ presentes eram primariamente do fenótipo *naïve* e as CD8⁺ eram de fenótipo T supressor, podendo atuar suprimindo a resposta imune mediada por célula.⁴³ Entretanto, o papel das células T reguladoras (CD4⁺ CD25⁺) nas várias formas clínicas da hanseníase ainda precisa ser melhor esclarecido.

As formas *borderline* do espectro da hanseníase são imunologicamente dinâmicas, ocorrendo oscilação entre as duas formas polares. Nos pacientes BT, BB e BV, a progressiva redução da resposta mediada por célula da forma BT para a forma BV é acompanhada por lesões de pele e nervos mais numerosas, aumento da carga bacilar e dos níveis de anticorpos (Figura 1).^{10,22} A imunidade humoral está presente nas formas VV e BV, e exhibe altos títulos de anticorpos específicos contra o glicolípido-fenólico 1 (PGL-1), antígeno específico do *M. leprae*, sem contudo conferir proteção significativa, pois o indivíduo tem disseminação bacilar.¹⁰

LESÃO NERVOSA NA HANSENÍASE

A neuropatia periférica é a principal causa de morbidade na hanseníase, sendo responsável pelas deformidades e deficiências apresentadas por muitos portadores da doença.^{44,45} O dano neural afeta as fibras do sistema nervoso periférico sensitivo, motor e autônomo. Essas lesões nervosas são caracterizadas por infiltrado crônico ou subagudo, contendo células epitelióides ou macrófagos repletos de bacilos.⁴⁶

As lesões nervosas estão relacionadas com a resposta imune do indivíduo, sendo que as limitadas evidências indicam que os mecanismos imunológicos ocorridos nos nervos são similares aos já descritos na pele.² A forma clínica TT apresenta menor número de troncos nervosos afetados, embora possa apresentar lesões intensas e mais precoces, pela imunidade celular intensa. A necrose caseosa dos granulomas tuberculóides pode levar à formação de abscessos e à destruição completa dos nervos.⁴⁷ Na forma VV, a imuni-

dade celular está diminuída, sendo que o número de troncos nervosos lesados é numeroso, mas o dano neural é lento e progressivo.⁴⁸

As células de Schwann, principais células de suporte do sistema nervoso periférico, parecem ser os maiores alvos do *M. leprae*. Em pacientes com hanseníase avançada, as células de Schwann mielinizadas e não mielinizadas são infectadas pelo bacilo,⁴⁹⁻⁵¹ embora alguns estudos sugiram maior preferência pelas não mielinizadas.⁵² Já foi observado, em culturas isoladas de células de Schwann humanas, que essas células são capazes de processar e apresentar antígenos do bacilo para as células T CD4⁺.⁵³ Por outro lado, as células de Schwann infectadas pelo bacilo são altamente susceptíveis à morte por clones de células T CD4⁺ citotóxicas. Como consequência, a longo prazo, as células de Schwann são danificadas ou destruídas nos nervos infectados, tendo como resultado final uma neuropatia desmielinizante.^{54,55}

Também foi demonstrada expressão do TLR-2 nas células de Schwann em biópsias de pele de pacientes portadores de hanseníase, ocorrendo apoptose dessas células após a ativação *in vitro* com o lipopeptídeo sintético *M. leprae* 19 kDa. Esse dado indica que a ativação da resposta imune inata também contribui para o dano neural na hanseníase.^{56,57}

REAÇÕES HANSÊNICAS

Sobre o espectro imunológico da hanseníase, impõem-se ainda as chamadas reações hansênicas ou episódios reacionais, fenômenos inflamatórios agudos localizados ou sistêmicos, que ocorrem comumente antes, durante ou após o tratamento específico da doença. Guardam relação com a carga bacilar e a resposta imune do hospedeiro, podendo ser classificadas em dois tipos: reação tipo 1 ou reação reversa (RR) e reação tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH), de acordo com Jopling.² Essas distintas condições costumam ocorrer separadamente, mas podem surgir em diferentes épocas no mesmo paciente, sendo importante reconhecer que ambas podem resultar em perda permanente da função nervosa. As reações podem ocorrer em todas as formas clínicas, com exceção do grupo indeterminado, e geralmente seguem fatores desencadeantes, tais como infecções intercorrentes, vacinação, gravidez, puerpério, uso de medicamentos iodados, estresse físico e emocional, devendo ser prontamente diagnosticadas e tratadas.^{6,58-60} No entanto, os fatores precipitantes e mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desencadeamento de ambos os tipos de episódio reacional permanecem ainda mal definidos.^{2,61}

Evidências indicam que a RR associa-se a aumento abrupto da imunidade mediada por células, classicamente representada pela reação tipo IV de

Gell & Coombs, sendo possivelmente desencadeada por reação aos antígenos bacilares fragmentados. Em geral observada em pacientes *borderline* após o início da terapêutica, a RR costuma ser mais precoce nos pacientes BT e BB, do que nos BV.⁶²⁻⁶⁵ Envolve a participação ativa de linfócitos T, com produção tecidual de citocinas Th1 (IL-2 e IFN- γ) e de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α que, por sua vez, foi considerado uma das principais citocinas iniciadoras envolvidas na mediação do dano neural. Estudos de imunohistoquímica evidenciam concentração elevada do TNF- α em lesões da pele e nos nervos durante a reação tipo 1. A realização de enxertos com TNF- α demonstrou que essa citocina é capaz de deteriorar as células de Schwann que produzem mielina, e esse parece ser o argumento-chave da desmielinização inflamatória.^{9,10,58,60} As lesões apresentam-se infiltradas por linfócitos CD4⁺, com aumento da expressão de HLA-DR e do receptor para IL-2 em células do infiltrado, assim como os ceratinócitos.²⁷

Além das citocinas produzidas pelas células T, a detecção de neopterin, produto da ativação de macrófagos, foi utilizada como marcador da atividade imune mediada por células na hanseníase e em outras doenças, com níveis elevados detectados em até 75% dos pacientes hansenianos. Níveis de neopterin demonstraram-se significativamente elevados em pacientes reacionais, quando comparados aos não reacionais.⁶⁶

Os corticosteróides, drogas de escolha no tratamento das reações tipo 1, suprimem o processo inflamatório, causando diminuição das citocinas pró-inflamatórias INF- γ e TNF- α , sendo de grande importância na recuperação da função nervosa depois da reação. Foi também observada, em outro estudo, a presença de níveis aumentados da citocina antiinflamatória IL-10 em vigência do tratamento da RR. Altos níveis de neopterin presentes em pacientes reacionais (RR e ENH) demonstraram declínio significativo após a corticoterapia.^{22,66}

O ENH compreende reação inflamatória sistêmica relacionada à deposição de imunocomplexos, semelhante à reação tipo III de Gell & Coombs.^{60,65} Assim, mecanismos humorais parecem estar envolvidos na patogênese desse tipo de reação, que ocorre mais comumente em pacientes multibacilares BV e VV.^{6,65} Associa-se a altas concentrações de TNF- α , infiltração de neutrófilos e ativação de complemento, com comprometimento de vários órgãos. A imunopatogênese do ENH é bastante complexa, tendo sido demonstrados, no soro dos pacientes, altos níveis circulantes de IL-1 e TNF- α , paralelamente ao aumento tecidual na expressão de RNA mensageiro para IL-6, IL-8 e IL-10, indicando resposta Th2. O TNF- α foi detectado, também, no soro de pacientes com RR e em pacientes PB

com neurite isolada, sendo que, nesses casos, os índices foram mais baixos do que no ENH. Foi também documentada a presença de TNF- α e TGF- β , nos macrófagos das lesões de ENH.^{9,10,27,65,67,68}

O aparecimento de ENH em pacientes após injeções intradérmicas de IFN- γ sugere fortemente que essa citocina seja capaz de desempenhar papel-chave na regulação da produção de citocinas na hanseníase. A detecção de IFN- γ em monócitos do sangue periférico de pacientes com hanseníase VV serviu para reforçar, por exemplo, a produção de TNF- α , tanto *in vivo* quanto *in vitro*.⁶⁹

O ENH geralmente acompanha-se de toxicidade sistêmica, sendo muitas vezes tratado com corticóides ou drogas inibidoras do TNF- α , como a talidomida. Contudo, ainda é considerado incerto o fato de a ação da talidomida sobre o ENH ser exclusivamente mediada pela inibição do TNF- α , pois também age co-estimulando a produção de IL-2 pelas células T.^{62,68,70} Além disso, há relatos de tratamento eficaz do ENH com azatioprina, metotrexato, zinco oral e anticorpo monoclonal quimérico antiTNF, o infliximabe.⁶⁰

A compreensão dos inúmeros mecanismos que regem a indução e a manutenção dos episódios reacionais é também importante para facilitar o desenvolvimento de novas estratégias para prevenir ou tratar complicações desses processos inflamatórios,⁶¹ que são universalmente reconhecidos como causadores de deformidades e incapacidades.⁶⁰

INFLUÊNCIA GENÉTICA NA HANSENÍASE

Os fatores genéticos do hospedeiro parecem desempenhar papel relevante no desenvolvimento e no padrão da hanseníase.⁷¹ Hoje é amplamente aceita a noção de que genes modificam a susceptibilidade à doença em pelo menos dois momentos distintos, a saber: (i) no controle da infecção *per se*, isto é, a doença independentemente de sua forma de manifestação clínica; e (ii) uma vez o indivíduo infectado, na definição da diferentes formas clínicas da doença.¹¹ Polimorfismos e mutações em diversos genes relacionados ou não com a resposta imune têm sido associados com a hanseníase como, por exemplo, os seguintes genes: TNF, IL-10, TLR, lectina ligante de manose MBL-2, laminina- α 2 (Lama2) e mesmo genes envolvidos com a doença de Parkinson (Park2 e PACRG).^{22,71-73}

Estudo genético identificou *loci* susceptíveis no cromossoma 10p13, próximo do gene para receptor de manose C tipo 1, um receptor de macrófagos envolvido com fagocitose, e no cromossomo 6 na região do complexo de antígenos leucocitários humanos (HLA).⁷⁴ Dentro dessa região, têm sido mostradas ligações com genes dos antígenos de classe II em pacientes indianos com hanseníase.⁷⁵ Os alelos HLA DR2 e DR3 estão associados com a forma TT, e o HLA

DQ1 está relacionado com a forma VV.⁷⁶

Polimorfismos nos genes promotores para TNF- α e IL-10 estão associados com o desenvolvimento da hanseníase,⁷⁷ particularmente com a hanseníase MB no caso de polimorfismo do promotor para TNF- α .⁷⁸ Foi demonstrado que o polimorfismo da região promotora do TNF- α (-308G/A) também regula a produção de TNF durante os episódios reacionais e que a frequência de neurites é muito maior nos pacientes heterozigotos.⁷⁹

Evidências de vários estudos em pacientes com hanseníase indicam que o receptor TLR2 controla a produção de citocinas, a sinalização celular e outros aspectos que conferem resistência ao *M. leprae*.^{37,40,41,80} A mutação no gene do receptor TLR2 é mais comum nos pacientes portadores da forma VV em comparação com pacientes portadores de outras formas da doença, na Coreia, sugerindo que o mesmo contribui para a susceptibilidade.⁸¹ Polimorfismos no gene da proteína 1 do macrófago associado à resistência natural (Nramp1) estão associados com a hanseníase MB em pacientes africanos,⁸² e esse gene também tem sido relacionado com a resposta imune celular ao *M. leprae*.⁸³ Estudo realizado com pacientes indianos com hanseníase indicou que diferentes alelos do gene receptor de vitamina D (VDR) estão associados com a hanseníase TT e VV.⁸⁴

Discordâncias e conflitos encontrados em alguns estudos genéticos podem estar associados às diferentes metodologias adotadas e ao tipo de amostras utilizado, bem como à diferença genética entre as distintas populações estudadas.

PERSPECTIVAS

As quimiocinas são proteínas de baixo peso molecular, com papel importante no recrutamento celular e estão envolvidas em muitos processos inflamatórios crônicos.^{85,86} Estudos têm avaliado o perfil de algumas quimiocinas nas biópsias de pele de pacientes portadores de hanseníase, sendo encontrada elevada expressão de MCP-1/CCL2 e Rantes/CCL5 nos pacientes BT com reação do tipo 1,⁸ e correlação positiva entre TNF- α e MIP-1 α /CCL3 nos pacientes PB, que parece ser importante na formação do granuloma.⁷ Um estudo encontrou aumento dos níveis séricos de CCL2 nos pacientes VV.⁸⁷ Outro trabalho mostrou redução da expressão de CCL2 induzida por TNF- α nas culturas de células de pacientes VV, o que poderia contribuir para a disseminação do bacilo.⁸⁸

Em estudo recente, o grupo de pesquisa dos autores demonstrou o potencial da quimiocina eotaxina como marcador biológico na hanseníase. Os pacientes com hanseníase apresentaram aumento dos níveis plasmáticos da eotaxina/CCL11 em comparação com indivíduos não infectados. Foi observado que o

nível plasmático de CCL11 superior a 275pg/ml apresentou sensibilidade de 90% e especificidade de 95% na detecção dos pacientes portadores de hanseníase. Portanto, sua dosagem poderá futuramente ser utilizada como recurso para o diagnóstico da doença.⁸⁹

Mais estudos são necessários para esclarecer o papel das quimiocinas na patogênese da hanseníase, e com isso espera-se a obtenção de novas abordagens que poderão auxiliar no diagnóstico e tratamento dessa afecção. □

REFERÊNCIAS

- Lockwood DNJ. Leprosy. In: Burns DA, Breathnach SM, Cox NH, Griffiths CEM, editor. *Rook's textbook of dermatology*, 7th ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2004. p. 29.1-29.21.
- Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:338-81.
- Moraes MO, Cardoso CC, Vanderborgh PR, Pacheco AG. Genetics of host response in leprosy. *Lepr Rev*. 2006;77:189-202.
- Talhari S, Neves RG. *Dermatologia tropical: hanseníase*. Manaus: Editora Tropical;1997.
- Van Brakel WH. Peripheral neuropathy in leprosy and its consequences. *Lepr Rev*. 2000;71:146-53.
- Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1966; 34:255-73.
- Stefani MM, Martelli CM, Gillis TP, Krahenbuhl JL. *In situ* type 1 cytokine gene expression and mechanisms associated with early leprosy progression. *J Infect Dis*. 2003;188:1024-31.
- Kirkaldy AA, Musonda AC, Khanolkhar-Young S, Suneetha S, Lockwood DN. Expression of CC and CXC chemokines and chemokine receptors in human leprosy skin lesions. *Clin Exp Immunol*. 2003;134:447-53.
- Yamamura M, Wang XH, Ohmen JD, Uyemura K, Rea TH, Bloom BR, et al. Cytokine patterns of immunological mediated tissue damage. *J Immunol*. 1992;149: 1470-75.
- Goulart IMB, Penna GO, Cunha G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35:365-75.
- Prevedello FC, Mira MT. Hanseníase: uma doença genética? *An Bras Dermatol*. 2007;82:451-9.
- World Health Organization (WHO). *Guide to eliminate leprosy as a public health problem*. Geneva: World Health Organization; 1995.
- Pardillo FE, Fajardo TT, Abalos RM, Scollard D, Gelber RH. Methods for the classification of leprosy for treatment purposes. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1096-9.
- Brightbill HD, Libraty DH, Krutzik SR, Yang RB, Belisle JT, Bleharski JR, et al. Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through toll-like receptors. *Science*. 1999;285:732-6.
- Krutzik SR, Tan B, Li H, Ochoa MT, Liu PT, Sharfstein SE, et al. TLR activation triggers the rapid differentiation of monocytes into macrophages and dendritic cells. *Nat Med*. 2005;11:653-60.
- Verreck FA, de Boer T, Langenberg DM, Hoeve MA, Kramer M, Vaisberg E, et al. Human IL-23-producing type 1 macrophages promote but IL-10 producing type 2 macrophages subvert immunity to (myco)bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:4560-5.
- Demangel C, Britton WJ. Interaction of dendritic cells with mycobacteria: where the action starts. *Immunol Cell Biol*. 2000;78:318-24.
- Underhill DM, Ozinsky A, Smith KD, Aderem A. Toll-like receptor-2 mediates mycobacteria-induced proinflammatory signals in macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:14459-63.
- Sarno EN, Grau GE, Vieira LMM, Nery JA. Serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 during leprosy reactional states. *Clin Exp Immunol*. 1991;84:103-8.
- Foss NT, Oliveira EB, Silva CL. Correlation between TNF production, increase of plasma C-reactive protein level and suppression of T lymphocyte response to Concanavalin A during erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr*. 1993;61:218-26.
- Britton WJ, Leprosy. In: Cohen J, Powerly WG, eds. *Infectious diseases*. 2th ed. London: Mosby; 2004. p. 1507-13.
- Britton WJ, Lockwood DN. Leprosy. *Lancet*. 2004;363:1209-19.
- Spellberg B, Edwards JE Jr. Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 2001;32:76-102.
- Little D, Khanolkhar-Young S, Coulthart A, Suneetha S, Lockwood DN. Immunohistochemical analysis of cellular infiltrate and gamma interferon, interleukin 12, and inducible nitric oxide synthase expression in leprosy type 1 (reversal) reactions before and during prednisolone treatment. *Infect Immun*. 2001;69:3413-17.
- Algood HM, Lin PL, Flynn JL. Tumor necrosis factor and chemokine interactions in the formation and maintenance of granulomas in tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2005;41(Suppl,3):S189-93.
- Roach DR, Bean AGD, Demangel C, France MP, Briscoe H, Britton WJ. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of Mycobacterial infection. *J Immunol*. 2002;168:4620-7.
- Modlin RL, Melancon-Kaplan J, Young SMM, Pirmez C, Kino H, Convit J, et al. Learning from lesions: patterns of tissue inflammation in leprosy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988;85:1213-7.

AGRADECIMENTOS

Ao prof. dr. Marcelo Grossi Araújo, do Serviço de Dermatologia, Hospital das Clínicas da UFMG, pela leitura crítica do manuscrito e pelos excelentes comentários e sugestões.

28. Mehra V, Modlin RL. T-lymphocytes in leprosy lesions. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1990;155:97-109.
29. Beiguelman B, Quagliato R. Nature and familial character of the lepromin reactions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1965;33:800-7.
30. Sieling PA, Wang XH, Gately MK, Oliveros JL, McHugh T, Barnes PF, et al. IL-12 regulates T helper type 1 cytokine responses in human infectious disease. *J Immunol*. 1994;153:3639-47.
31. Libraty DH, Airan LE, Uyemura K, Jullien D, Spellberg B, Rea TH, et al. Interferon-gamma differentially regulates interleukin-12 and interleukin-10 production in leprosy. *J Clin Invest*. 1997;99:336-41.
32. Maeda Y, Gidoh M, Ishii N, Mukai C, Makino M. Assessment of cell mediated immunogenicity of *Mycobacterium leprae*-derived antigens. *Cell Immunol*. 2003;222:69-77.
33. Mittal A, Mishra RS, Nath I. Accessory cell heterogeneity in lepromatous leprosy: dendritic cells and not monocytes support T cell responses. *Clin Exp Immunol*. 1989; 76:233-39.
34. Santos DO, Santos SL, Esquenazi D, Nery JA, Defruyt M, Lorre K, et al. Evaluation of B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) costimulatory molecules and dendritic cells on the immune response in leprosy. *Nihon Hansenbyo Gakkai Zasshi*. 2001;70:15-24.
35. Scollard DM, Suriyanon V, Bhoopat L, Wagner DK, Smith TC, Thamprasert K, et al. Studies of human leprosy lesions *in situ* using suction-induced blisters. 2. Cell changes and soluble interleukin 2 receptor (Tac peptide) in reversal reactions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1990;58:469-79.
36. Gimenez MF, Gigli I, Tausk FA. Differential expression of Langerhans cells in the epidermis of patients with leprosy. *Br J Dermatol*. 1989;121:19-26.
37. Krutzik SR, Ochoa MT, Sieling PA, Uematsu S, Ng YW, Legaspi A, et al. Activation and regulation of Toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy. *Nat Med*. 2003;9:525-32.
38. Scollard DM, Williams DL. Nerve injury in leprosy [database on the Internet]. UpToDate. [cited 2008 May 10]. Available from: <http://www.uptodate.com>
39. Kang TJ, Chae GT. Detection of Toll-like receptor 2 (TLR2) mutation in the lepromatous leprosy patients. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2001;31:53-8.
40. Kang TJ, Lee SB, Chae GT. A polymorphism in the toll-like receptor 2 is associated with IL-12 production from monocyte in lepromatous leprosy. *Cytokine*. 2002;20:56-62.
41. Kang TJ, Yeum CE, Kim BC, You EY, Chae GT. Differential production of interleukin-10 and interleukin-12 in mononuclear cells from leprosy patients with a Toll-like receptor 2 mutation. *Immunology*. 2004;112:674-80.
42. Modlin RL, Hofman FM, Taylor CR, Rea TH. T lymphocyte subsets in the skin lesions of patients with leprosy. *J Am Acad Dermatol*. 1983;8:182-89.
43. Sieling PA, Abrams JS, Yamamura M, Salgame P, Bloom BR, Rea TH, et al. Immunosuppressive roles for IL-10 and IL-4 in human infection: In vitro modulation of T cell responses in leprosy. *J Immunol*. 1993;150:5501-10.
44. Minauchi Y, Igata A. Leprous neuritis. In: Matheus WB, editor. *Handbook of clinical neurology: neuropathies*. Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 215-38.
45. Bryceson A, Pfaltzgraff RE. Complications due to nerve damage. In: *Medicine in the tropics: leprosy*. 3th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1990. p. 133-51.
46. Chimelli L, Freitas M, Nascimento O. Values of nerve biopsy in the diagnosis and follow-up of leprosy: the role of vascular lesions and usefulness of nerve studies in the detection of persistent bacilli. *J Neurol*. 1997;244:318-23.
47. Saxena U, Ramesh V, Misra RS, Mukherjee A. Giant nerve abscesses in leprosy. *Clin Exp Dermatol*. 1990;15:349-51.
48. Agrawal A, Pandit L, Dalal M, Shetty JP. Neurological manifestations of Hansen's disease and their management. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005;107:445-54.
49. Jacobs JM, Shetty VP, Antia NH. Myelin changes in leprosy neuropathy. *Acta Neuropathol*. 1978;74:75-80.
50. Job CK. Pathology of peripheral nerve lesions in lepromatous leprosy-a light and electron microscopic study. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1971;39:251-68.
51. Job CK. Nerve damage in leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1989;57:532-39.
52. Rambukkana A, Zanazzi G, Tapinos N, Salzer JL. Contact dependent demyelination by *Mycobacterium leprae* in the absence of immune cells. *Science*. 2002;296:927-31.
53. Rambukkana A, Zanazzi G, Tapinos N, Salzer JL. Contact dependent demyelination by *Mycobacterium leprae* in the absence of immune cells. *Immunol Cell Biol*. 2000;78:349-55.
54. Jacobs JM, Shetty VP, Antia NH. Teased fibre studies in leprosy neuropathy. *J Neurol Sci*. 1987;79:301-13.
55. Swift TR. Peripheral nerve involvement in leprosy: quantitative histologic aspects. *Acta Neuropathol*. (Berlin). 1974;29:1-8.
56. Oliveira RB, Ochoa MT, Sieling PA, Rea TH, Rambukkana A, Sarno EN, et al. Expression of Toll-Like Receptor 2 on Human Schwann Cells: a Mechanism of Nerve Damage in Leprosy. *Infect Immun*. 2003;71:1427-33.
57. Harboe M, Aseffa A, Leekassa R. Challenges presented by nerve damage in leprosy. *Lepr Rev*. 2005;76:5-13.
58. Opromolla DVA. *Noções de Hansenologia*. 2 ed. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato; 2000.
59. Abulafia J, Vignale RA. Leprosy: accessory immune system as effector of infectious, metabolic and immunologic reactions. *Int J Dermatol*. 2001;40:673-87.
60. Kahawita IP, Walker SL, Lockwood DNJ. Leprosy type 1 reactions and erythema nodosum leprosum. *An Bras Dermatol*. 2008;83:75-82.
61. Sampaio EP, Oliveira RB, Warwick-Davies J, Neto RB, Griffin GE, Shattock RJ. T Cell-Monocyte Contact Enhances Tumor necrosis Factor- α Production in Response to *Mycobacterium leprae*. *J Infect Dis*. 2000;182:1463-72.
62. Foss NT. Aspectos imunológicos da hanseníase. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 1997;30:335-9

63. Sampaio EP, Sarno EN. Expression and cytokine secretion in the states of immune reactivation in leprosy. *Braz J Med Biol Res.* 1998;31:69-76.
64. Sampaio EP, Pessolani CC, Moraes O, Sarno N. Pathogenesis of reactions and nerve damage in leprosy. Report of the scientific working group on leprosy. 2002;5:48-56.
65. Naafs B. Treatment of Leprosy: science or politics? *Trop Med Int Health.* 2006;11:268-78.
66. Faber WR, Iyer AM, Fajardo TT, Dekker T, Villahermosa LG, Abalos RM. Serial measurement of serum cytokines, cytokine receptors and neopterin in leprosy patients with reversal reactions. *Lepr Rev.* 2004;75:274-81.
67. Naafs B. Leprosy reactions. *Trop Geogr Med.* 1994;46:80-4.
68. Walker SL, Lockwood DN. The clinical and immunological features of leprosy. *Br Med Bull.* 2006;77:103-21.
69. Sampaio EP, Moreira AL, Sarno EN, Malta AM, Kaplan G. Prolonged treatment with recombinant interferon gamma induces erythema nodosum leprosum in lepromatous leprosy patients. *J Exp Med.* 1992; 175:1729-37.
70. Haslett PAJ, Roche P, Butlin CR, Macdonald M, Shrestha N, Manandhar R, et al. Effective Treatment of Erythema Nodosum Leprosum with Thalidomide Is Associated with Immune Stimulation. *J Infect Dis.* 2005;192:2045-53.
71. Alcais A, Mira M, Casanova JL, Schurr E, Abel L. Genetic dissection of immunity in leprosy. *Curr Opin Immunol.* 2005;17:44-8.
72. Remus N, Alcais A, Abel L. Human Genetics of Common Mycobacterium Infections. *Immunol Res.* 2003;28:109-29.
73. Mira MT, Alcais A, Nguyen VT, Moraes MO, Di Flumeri C, Vu HT, et al. Susceptibility to leprosy is associated with PARK2 and PACRG. *Nature.* 2004;427:636-40.
74. Siddiqui MR, Meisner S, Tosh K, Balakrishnan K, Ghei S, Fisher SE, et al. A major susceptibility locus for leprosy in India maps to chromosome 10p13. *Nat Genet.* 2001;27:439-41.
75. Shaw MA, Donaldson IJ, Collins A, Peacock CS, Lins-Lainson Z, Shaw JJ, et al. Association and linkage of leprosy phenotypes with HLA class II and tumour necrosis factor genes. *Genes Immun.* 2001;2:196-204.
76. Cooke GS, Hill AVS. Genetics of susceptibility to human infectious disease. *Nat Rev Genet.* 2001;2:967-77.
77. Santos AR, Suffys PN, Vanderborcht PR, Moraes MO, Vieira LM, Cabello PH, et al. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 promoter gene polymorphisms in leprosy. *J Infect Dis.* 2002;186:1687-91.
78. Roy S, McGuire W, Mascie-Taylor CG, Saha B, Hazra SK, Hill AV, et al. Tumor necrosis factor promoter polymorphism and susceptibility to lepromatous leprosy. *J Infect Dis.* 1997;176:530-2.
79. Sarno EN, Santos AR, Jardim MR, Suffys PN, Almeida AS, Nery JAC, et al. Pathogenesis of nerve damage in leprosy: genetic polymorphism regulates the production of TNF α . *Lepr Rev.* 2000;71:S154-60.
80. Bochud PY, Hawn TR, Aderem A. Cutting edge: a Toll-like receptor 2 polymorphism that is associated with lepromatous leprosy is unable to mediate mycobacterial signaling. *J Immunol.* 2003;170:3451-4.
81. Chemouilli P, Woods S, Said G, Cole ST. Detection of *Mycobacterium leprae* in nerve lesions by the polymerase chain reaction. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 1996; 64:1-5.
82. Meisner SJ, Mucklow S, Warner G, Sow SO, Lienhardt C, Hill AV. Association of NRAMP1 polymorphism with leprosy type but not susceptibility to leprosy per se in west Africans. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;65:733-35.
83. Alcais A, Sanchez FO, Thuc NV, Lap VD, Oberti J, Lagrange PH, et al. Granulomatous reaction to intradermal injection of lepromin (Mitsuda reaction) is linked to the human NRAMP1 gene in Vietnamese leprosy sibships. *J Infect Dis.* 2000; 181:302-8.
84. Roy S, Frodsham A, Saha B, Hazra SK, Mascie-Taylor CG, Hill AV. Association of vitamin D receptor genotype with leprosy type. *J Infect Dis.* 1999;179:187-91.
85. Charo IF, Ransohoff RM. The roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med.* 2006; 354:610-21.
86. Scapini P, Lapinet-Vera Ja, Gasperini S, Calzetti F, Bazzoni F, Cassatella Ma. The neutrophil as a cellular source of chemokines. *Immunol Rev.* 2000;177:195-203.
87. Lew W, Chang S, Tada Y, Nakamura K, Tamaki K. Serum monocyte chemoattractant protein-1 is elevated in lepromatous leprosy patients with high bacterial indices. *Int J Lepr Other Mycobact Dis.* 2002;70:129-31.
88. Hasan Z, Jamil B, Zaidi I, Zafar S, Khan AA, Hussain R. Elevated serum CCL2 concomitant with a reduced Mycobacterium-induced response leads to disease dissemination in leprosy. *Scand J Immunol.* 2006; 63:241-47.
89. Mendonça VA, Malaquias LC, Brito-Melo GEA, Castelo-Branco A, Antunes CM, Ribeiro AL, et al. Short report: differentiation of patients with leprosy from non-infected individuals by the chemokine eotaxin/CCL11. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77:547-50.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Vanessa Amaral Mendonça
 Universidade Federal dos Vales
 do Jequitinhonha e Mucuri
 Rua da Glória 187, Centro
 39100 000 Diamantina - MG
 Tel./Fax: (38) 35321200 (38) 35311030
 E-mail: vaafisio@hotmail.com

Como citar este artigo/How to cite this article: Mendonça VA, Costa RD, Brito-Melo GE, Antunes CM, Teixeira AL. *Imunologia da hanseníase.* *An Bras Dermatol.* 2008;83(4):343-50.