



## ANTICORPOS NATURAIS E AUTOANTICORPOS NA HANSENÍASE<sup>1</sup>

Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro<sup>2</sup>, Luiz Fernando Souza Passos<sup>3</sup>, Maria Cristina dos-Santos<sup>4</sup>

*Submetido 11/07/2014 – Aceito 13/08/2014 – Publicado on-line 30/12/2014*

### Resumo

A hanseníase, transmitida pelo *Mycobacterium leprae*, é uma doença curável. A maioria dos indivíduos expostos não desenvolve doença, possivelmente pela eficaz resposta do sistema imune inato no âmbito das mucosas. Em outros ocorre a dispersão da bactéria no organismo, sobretudo em pele e nervos, mas o processo é controlado pela resposta de linfócitos T<sub>H1</sub> e confinamento dos bacilos em granulomas. O processo inflamatório neural, porém, poderá causar dano e sequelas físicas. Em indivíduos com resposta imune deficiente, o *M. leprae* prolifera e transforma macrófagos em células espumosas repletas de bacilos. Nesses casos há resposta humoral robusta, mediada por linfócitos B, porém ineficaz no controle da doença. Ademais, os complexos imunes formados podem ser lesivos pela deposição tissular e indução de inflamação, acometendo diversos órgãos tais como pele, articulações, olho, rim e testículos. Ocorre também a formação de autoanticorpos, contra antígenos do núcleo, citoesqueleto, imunoglobulina-G (fator reumatoide) e proteínas que se ligam fosfolípidos. Tais autoanticorpos têm potencial patogênico podendo acarretar síndromes clínicas similares ao lúpus eritematoso sistêmico, à síndrome antifosfolípideo (trombose) e vasculites (fenômeno de Lúcio). Autoanticorpos associados à infecção são comuns em doenças causadas por diversos micro-organismos e são geralmente fugazes, desaparecendo após tratamento. Observamos, entretanto, na hanseníase, persistência de anticorpos anticardiolipina e anti-β2-glicoproteína-I, em altos títulos e por longo tempo após conclusão do tratamento em pacientes considerados “curados”. Fenômenos trombóticos, entretanto, são raros. Nesta revisão discutiremos a importância desses achados e questionamos se a persistência bacilar poderia ser o fator determinante desse comportamento atípico.

**Palavras-Chave:** *Mycobacterium leprae*, infecção, antifosfolípidos.

### Abstract

Leprosy is a chronic (but curable!) infectious disease transmitted by *Mycobacterium leprae*. Most of exposed individuals do not develop the disease, possibly effective immune response by the innate mucosal immune system. Otherwise, bacilli spread throughout the body, usually to the skin and nerves, but the process is eventually controlled by a good cellular immune response mediated by T<sub>H1</sub> lymphocytes, which insulate mycobacteria in granulomatous structures. Inflammation in nerves may cause, however, morbidity and physical damage. In individuals with a poor T cell response, bacilli will proliferate inside macrophages which will turn into foamy cell, replenished with organisms. Nevertheless, B cell response is unimpeded inefficient and the production of antibodies is strong but ineffective in controlling the disease. Additionally, antibodies and antigen may be deposited in tissues causing inflammation, affecting various organs such as skin, joints, eye, kidney, and testes. Further damage occur through the production of autoantibodies against self-antigens such as nuclear structures, cytoskeleton, immunoglobulin-G (rheumatoid factor) and phospholipid-binding proteins. These autoantibodies may eventually promote clinical settings similar to systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome (thrombosis) and vasculitis (Lucio's phenomenon). Infection-associated autoantibodies are common place, but are usually self-limited and vanish after microbial treatment. Our group high titers of long lasting antibodies against cardiolipin and β2-glycoprotein-I in leprosy patients many years after completed treatment, even without evidence of relapse or

<sup>1</sup> Parte da Tese de Doutorado do primeiro autor apresentada no Programa Multi-institucional de Pós-graduação em Biotecnologia, UFAM, Manaus, Amazonas, Brasil

<sup>2</sup> Departamento de Clínica Médica, Reumatologia, Faculdade de Medicina, UFAM, Manaus, Amazonas, Brasil

<sup>3</sup> Departamento de Clínica Médica, Reumatologia, Faculdade de Medicina, UFAM, Manaus, Amazonas, Brasil

<sup>4</sup> Laboratório de Imunologia, Departamento de Parasitologia, ICB, UFAM, Manaus, Amazonas, Brasil.

Email:mcsantos@ufam.edu.br



recurrence. However, thrombotic features were rare. We discuss the relevance of these findings and idea that the bacillary persistence could be a factor associated with this atypical response.

**Key-words:** *Mycobacterium leprae*, infection, antiphospholipid.

## 1. Introdução

A hanseníase apresenta uma particularidade importante para os clínicos e imunologistas, pois a diversidade de resposta do hospedeiro ao agente etiológico impõe um desafio diagnóstico e um modelo exemplar para o entendimento da resposta imune desenvolvida no ser humano (REA e MODLIN, 2005).

Classicamente a hanseníase apresenta envolvimento cutâneo e neurológico, porém o acometimento pelo bacilo *Mycobacterium leprae* pode ocorrer em outros órgãos e sistemas, além da pele e nervos, como olhos, rins, fígado, baço e testículos. As manifestações clínicas da hanseníase são muito variáveis e estão relacionadas com o grau de imunidade do paciente frente ao *M. leprae*.

As manifestações reumáticas são relativamente comuns durante o curso da doença, e, em algumas ocasiões, podem ser a manifestação inicial. O acometimento articular ocorre principalmente no curso das reações hansênicas em pacientes com hanseníase virchowiana e nas formas instáveis. Entretanto, também foram descritas manifestações inflamatórias articulares fora do contexto reacional, abrangendo todas as formas clínicas da doença (ALCOCER et al., 1979; ATKIN et al., 1987; COSSERMELLI-MESSINA et al., 1998; PEREIRA et al., 2008).

Quando o reumatologista investiga as doenças que comprometem os músculos, ossos e articulações pode haver agregação de outros diagnósticos, mesmo nos casos em que há doença de base já estabelecida. Essas peculiaridades na análise clínica podem dificultar a definição diagnóstica e a conduta terapêutica. O importante ao se definir a etiologia das queixas de forma acurada, é evitar tratamentos incorretos ou retardar o manejo adequado.

Estudos têm descrito manifestações autoimunes tais como artrite, vasculite, eritema nodoso e positividade de autoanticorpos em pacientes com hanseníase. Autoanticorpos têm sido relatados predominantemente na hanseníase virchowiana, forma multibacilar, que apresenta marcada resposta imune humoral. Na forma tuberculoide, paucibacilar, a resposta imune

celular é eficiente e a presença de autoanticorpos é menos frequente (GARCIA-DE LA TORRE, 1993; NAAFS, 1994; OTTENHOFF, 1994; RIBEIRO et al., 2009).

Anticorpos antifosfolípidos (aFL) constituem um grupo heterogêneo de autoanticorpos que se ligam a fosfolípidos aniônicos na presença ou na ausência de cofatores de proteínas (GALLI et al., 1990). Os anticorpos aFL representam uma família de imunoglobulinas das classes G e M que reagem com proteínas do plasma ligadas a fosfolípidos de membrana ou contra fosfolípidos carregados negativamente (HARRIS et al., 1987).

Os anticorpos aFL mais frequentemente detectados são o anticoagulante lúpico (LAC), o anticardiolipina (aCL) e o anti  $\beta_2$ -glicoproteína I (anti- $\beta_2$ GPI) (ROUBEY, 1996). Alguns destes anticorpos podem ser detectados sob uma forma não patogênica em indivíduos saudáveis (MANOUSSAKIS, et al., 1987; PETRI, 2000; SHI, et al., 1990). Em várias doenças infecciosas bacterianas e virais também têm sido descritos (SANTIAGO, et al., 1989; LOIZOU, et al., 1997; LEROY et al., 1998; DE LARRAÑAGA et al., 2000; LOIZOU et al., VON LANDENBERG et al., 2003; RIBEIRO et al., 2011). Nestas condições, usualmente, os aFL não estão associados às complicações clínicas atribuídas à síndrome antifosfolípido (SAF) (ROUBEY, 1996), sendo frequentemente transitórios e podendo desaparecer com o tratamento da infecção (DE LARRAÑAGA et al., 1999; CARRERAS et al., 2000). Os anticorpos aFL patogênicos são descritos em diversas doenças autoimunes, particularmente na SAF primária e no lúpus eritematoso sistêmico (LES), estando frequentemente associados a fenômenos trombóticos e morbidade gestacional (ASHERSON e CERVERA, 2003).

Vários autores sugerem que anticorpos anti- $\beta_2$ GPI seriam marcadores mais específicos de SAF, apresentando maior associação com as complicações típicas da SAF e menor frequência em doenças infecciosas (CABIEDES et al., MARTINUZZO et al., MCNALLY et al., 1995; FORASTEIRO et al., GUERIN et al., 1999).



Entretanto, na hanseníase, a literatura apresenta uma ampla variação quanto à prevalência dos anticorpos anti- $\beta_2$ GPI, que vai de 2,9% ELBEIALY et al. (2000) a 89% (LOIZOU et al., 2003).

Estudo realizado na Fundação Alfredo da Matta (Manaus-AM) com 1.257 pacientes com diagnóstico de hanseníase foi pesquisada a frequência de envolvimento articular, destes, 79 (6,3%) apresentaram artrite e/ou artralgia associado à hanseníase, sendo que artrite foi encontrada em 55 (4,1%) pacientes (PEREIRA et al., 2009).

Ribeiro e colaboradores (2009) pesquisaram a frequência de vários autoanticorpos em 158 pacientes com diagnóstico de hanseníase com e sem comprometimento articular. Neste estudo foi detectada baixa prevalência de fator reumatoide (FR), anticorpo antinucleares (AAN), anticorpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) e anticorpo antipeptídeos citrulinados cíclico (anti-CCP). Observou-se alta positividade de anticorpos aCL e para o seu cofator, o anti- $\beta_2$ GPI. Adicionalmente, observou-se que a positividade para anticorpos aCL não diminuiu com o tempo de alta da poliquimioterapia (PQT) e, que, entre os pacientes em alta, aqueles positivos para anticorpo aCL apresentavam média de tempo de alta maior do que os negativos. Este achado, não corrobora com o conceito de que a positividade dos antifosfolípidos seja um fenômeno transitório nas doenças infecciosas, incluindo a hanseníase e levanta a hipótese de que a persistência dos anticorpos mesmo após a cura bacteriológica da doença possa estar associada à patogenicidade.

## 2. Metodologia

Para elaboração desta revisão foram utilizadas as palavras-chave: "leprosy", *Mycobacterium leprae*, "infection", "anticardiolipina", "anti- $\beta_2$  glycoprotein I", "antiphospholipid". Foi realizada a pesquisa bibliográfica nos seguintes sites de busca: PubMed, Scielo, LILACS e periódicos Capes. As buscas foram realizadas sem limitação de tempo.

## 3. Revisão Bibliográfica

### 3.1. Hanseníase

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), no início de 2012, foram detectados 232.857 mil novos casos de hanseníase e, para este mesmo ano, a prevalência registrada foi de 189.018 mil casos (WHO, 2012).

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica e endêmica no Brasil, que constitui grave problema de saúde pública por causar incapacidade física permanente. O país ocupa o segundo lugar em número de casos no mundo perdendo apenas para a Índia. De acordo com dados do Ministério da Saúde do Brasil (MS) a incidência da doença tem diminuído, mas ainda assim foram diagnosticados, em 2012, 33.303 mil novos casos, com coeficiente de detecção de 17,17/100.000 habitantes e em menores de 15 anos 4,81/100.000. A hanseníase, no Brasil, apresenta altos níveis endêmicos, com distribuição variada nas diferentes regiões do país, sendo encontrada em 3.237 municípios dos 5.565 existentes no país e com alta prevalência na Região Amazônica (Brasil /DATASUS/MS, 2012).

O Estado do Amazonas apresenta níveis de endemicidade alto, com 1.033 casos em registro ativo e taxa de prevalência de 2,88/10.000 habitantes da região. No mesmo período foram detectados 663 casos novos, representando uma taxa de detecção de 18,46 casos por 100.000 habitantes. Na cidade de Manaus, em 2012, foram registrados 230 casos novos e em tratamento 394 casos, sendo a taxa de prevalência de 2,12/10.000 habitantes (Boletim epidemiológico, 2012).

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa, de evolução lenta e seu agente etiológico é o *Mycobacterium leprae*, um parasita intracelular obrigatório, descrito pelo médico norueguês Gerhard Henrik Armauer Hansen, em 1873, com afinidade por células cutâneas e nervos periféricos. É transmitida de pessoa a pessoa, por meio do convívio de susceptíveis com doentes contagiantes. O bacilo não é cultivável em meios artificiais, porém, multiplica-se em alguns animais como tatus e camundongos timentomizados e irradiados. O homem é considerado o único reservatório natural do bacilo, apesar de alguns relatos de animais selvagens (tatus selvagens, chimpanzés e macacos) naturalmente infectados com bactéria similar ao *M. leprae* (TALHARI, 1984; VALVERDE et al., 1998).

A maioria das pessoas não é susceptível e não desenvolve a doença. Aquelas que a desenvolvem, após um período médio de incubação de dois a cinco anos, apresentam inicialmente lesão cutânea única, que pode evoluir para a cura espontânea ou para as outras formas da doença (NOUSSITOU et al., 1976; FINE, 1982).

A identificação diagnóstica do *Mycobacterium leprae* dá-se por meio da baciloscopia. Esta técnica é executada de forma simples, pela coleta de raspado dérmico dos lóbulos das orelhas, cotovelos e da lesão de pele em análise, coloração do raspado com a metodologia de Ziehl-Neelsen e verificação do índice baciloscópio em microscópio. Este índice varia em resultado de zero a seis cruces e determina se a baciloscopia é positiva ou negativa. Devido à lenta replicação, a identificação desse patógeno é muitas vezes dificultada (OPROMOLLA, 2000).

Desde a época de Hansen já se tinha noção de que o aparecimento da hanseníase se deve a fatores genéticos (aparecimento da infecção entre familiares) e ambientais (condições socioeconômicas desfavoráveis).

Estudos em genética têm demonstrado que fatores do hospedeiro estão relacionados tanto com susceptibilidade quanto com resistência a doença (PREVEDELLO e MIRA, 2007). Ao “fator de resistência natural N” (ou fator N), descrito por Rotberg (1937) pode-se atribuir a um conjunto de genes interatuantes nas respostas individuais à exposição ao bacilo (BREIGUELMAN, 2002). Rotberg, em 1938, especulava a presença de um “Fator N” ou fator natural, que seria responsável pela resistência contra o bacilo, presente em 90 a 95% dos indivíduos adultos. As pessoas não portadoras do “Fator N” seriam anérgicas e desenvolveriam a forma lepromatosa após infecção (TALHARI, 2006).

Posteriormente, com o desenvolvimento das técnicas imunológicas ficou claro que a imunidade do indivíduo também tinha um papel importante na caracterização das formas clínicas dos pacientes de hanseníase (RIDLEY e JOPLING, 1966).

A defesa do hospedeiro é efetuada pela resposta imune “celular”, capaz de fagocitar e destruir os bacilos, mediada pelas citocinas, pelos mediadores da oxidação como os reativos intermediários do oxigênio (ROI) e do nitrogênio (RNI) fundamentais na destruição bacilar no interior dos macrófagos (FOSS, 1999).

A maioria dos indivíduos expostos ao bacilo não desenvolve doença. Admite-se que uma resposta imune inata eficiente em mucosas elimine a carga infectante. Células inatas com papel de sentinelas, produtoras de interleucina-17 (IL-17) teriam importância nesse cenário (CUA e

TATO, 2010). Da Motta-Passos e colaboradores (2012) observou escassa expressão do RNA da IL-17 em pacientes com hanseníase quando comparados a indivíduos controle.

Na hanseníase as características clínicas do paciente estão diretamente relacionadas com a resposta imune desencadeada contra o bacilo. A doença apresenta quadro clínico caracterizado por duas formas polares estáveis, com aspectos imunopatológicos e clínicos diversos (MADRID, 1953; RIDLEY e JOPLING, 1966). No pólo tuberculoide o hospedeiro apresenta eficiente resposta imune mediada por células frente ao *Mycobacterium leprae*, com destruição dos bacilos e manutenção das lesões restritas a áreas limitadas da pele e feixes nervosos (BRITTON e LOCKWOOD, 2004). No outro pólo a forma virchowiana (VV) caracteriza-se por ineficiente resposta imune mediada por células, com grande multiplicação bacilar e disseminação da doença. Entre estas formas polares, situa-se a forma *borderline*, que é instável e classificada em subgrupos intermediários, denominados *borderline* virchowiana (BV), *borderline* *borderline* (BB) e *borderline* tuberculoide (BT), conforme suas características clínico-laboratoriais se aproximem mais do pólo virchowiano ou do tuberculoide. Os subgrupos são caracterizados pelo número de lesões, aspectos histológicos, grau de diferenciação da célula macrófaga, número de linfócitos, número de bacilos nos granulomas e ramos nervosos (FLEURY, 1989).

O espectro polar da hanseníase poderia ser atribuído à variação genética do patógeno. Entretanto, sequenciamento do genoma do *Mycobacterium leprae* mostrou 99,99% de homologia entre as cepas oriundas de diversos continentes, de origem contemporânea e arqueológica, indicando que a diversidade clínica deve-se exclusivamente ao comportamento do sistema imune do hospedeiro (MAIDEN, 2009).

### **3.2 Formas Clínicas da Hanseníase**

#### **3.2.1 Forma Indeterminada (I)**

Na forma indeterminada comumente, a lesão inicial se expressa como uma área de hipostesia definida ou não por uma lesão visível, nas quais os bacilos são escassos (figura 1). São formas benignas que podem evoluir, para um dos pólos do espectro, permanecer indefinitivamente como I, ou, evoluir para a cura espontânea.



**Figura 1:** Forma Indeterminada- lesão de pele única bem definida. Fonte: FUAM (Fundação Alfredo da Matta).

### 3.2.2 Forma Tuberculoide (TT)

Na forma tuberculoide geralmente há poucas lesões de pele, anestésicas, bem delimitadas, com distribuição assimétrica e com tendência à cura espontânea (figura 2). O granuloma tuberculoide é constituído por agregado de células fagocitárias mononucleares com diferenciação epitelióide bem evidente, participação de células gigantes multinucleadas tipo Langerhans e linfócitos que formam um halo denso contornando este granuloma (FLEURY, 1989). Raramente são encontrados bacilos nestas lesões. A resposta humoral aos antígenos de *Mycobacterium leprae* é geralmente ausente ou fraca (BRITTON e LOCKWOOD, 2004).

Uma forte reação imune celular pode ser evidenciada pela resposta proliferativa de células T frente a antígenos de *Mycobacterium leprae* in vitro, bem como a reatividade na reação de Mitsuda (MODLIN e REA, 1987).



**Figura 2:** Forma Tuberculoide- lesão de pele, anestésicas, bem delimitada e assimétrica. Fonte: FUAM (Fundação Alfredo da Matta)

### 3.2.3 Forma Virchowiana (VV)

Na forma virchowiana os pacientes apresentam lesões de pele amplamente distribuídas, pouco delimitadas, algumas vezes envolvendo toda a superfície corporal e acompanhadas por anestesia acrodistal simétrica, mostrado na figura 3 (RIDLEY e JOPLING, 1966). A lesão histológica mostra um extenso

infiltrado celular, composto de histiócitos e macrófagos contendo numerosos bacilos, com grande quantidade de lipídios em sua parede, conferindo-lhe o aspecto de células espumosas (células de Virchow) e às vezes multivacuoladas. Nestas lesões não se encontram linfócitos T ou granulomas organizados (BRITTON e LOCKWOOD, 2004).



**Figura 3:** Na forma virchowiana - lesões de pele amplamente distribuídas, pouco delimitadas, infiltrado no pavilhão auricular e madarose. Fonte: FUAM (Fundação Alfredo da Matta).

A forma virchowiana é caracterizada pela ineficácia da resposta imune celular, demonstrada in vivo pela negatividade do teste intradérmico de Mitsuda, e in vitro, pela ausência de blastogênese de células T em resposta aos antígenos de *Mycobacterium leprae* (MODLIN e REA, 1987). Nessa forma apesar da exacerbação e especificidade da resposta humoral, esta é ineficaz para eliminação dos bacilos, e ocorre extensa multiplicação bacilar e disseminação da infecção para vísceras e tecido nervoso (TALHARI, 1984).

### 3.2.4 Formas Intermediárias (BT, BB, BV).

Nas formas intermediárias da hanseníase, as manifestações clínicas são semelhantes, principalmente nas formas BB e BV apresentando em geral, lesões papulosas, eritematosas, edematosas de limites internos bem definidos e externos imprecisos, centro hipocrômico e anestesia local (figura 4). Quando se aproxima ao pólo tuberculoide observam-se lesões mais delimitadas, anestésicas e de superfície seca, cuja pesquisa de bacilos mostra raridade ou ausência de bacilos. Por outro lado, à proximidade do pólo virchowiano observa-se lesões cutâneas numerosas, brilhantes, com menor delimitação,

com menor comprometimento da sensibilidade e cuja pesquisa mostra maior presença de bacilos. Podemos observar desde reação intradérmica de Mitsuda positiva, com bacilos raros ou ausentes, na forma BT, até ausência de resposta à reação de Mitsuda, com presença de numerosos bacilos, na pesquisa usual de esfregaço de linfa e cortes histológicos de tecido na forma BV (FOSS, 1999).



**Figura 4:** Nas formas - Borderline Tuberculóide, Borderline Borderline e Borderline Virchowiana, lesões papulosas, eritematosas, edematosas de limites internos bem definidos e externos imprecisos, centro hipocrômico e anestesia local, pouco delimitadas. Fonte: FUAM (Fundação Alfredo da Matta).

### 3.3 Estados Reacionais da Hanseníase

O curso crônico da hanseníase pode ser afetado em qualquer momento da infecção, seja antes, durante ou após tratamento adequado da doença, por episódios agudos de inflamação, denominados estados reacionais ou reações hansênicas, localizados ou sistêmicos, que afetam pele e nervos. As reações hansênicas são complicações frequentes, imunomediadas, que ocorrem em 30 a 50% dos pacientes com hanseníase (SAMPAIO; SARNO, 1998; BRITTON; LOCKWOOD, 2004). A morbidade dos estados reacionais é consequência, principalmente, do comprometimento agudo e agressivo dos nervos periféricos. A reação inflamatória neurológica pode desencadear alterações permanentes das funções, dos nervos acometidos, denominada seqüela neurológica da hanseníase. Clinicamente as seqüelas se apresentam de formas variadas, com dor neuropática crônica, paresias ou deformidades físicas incapacitantes. No entanto, os fatores precipitantes e mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desencadeamento de ambos os tipos de reação permanecem ainda mal definidos (LOCKWOOD, 1996; SAMPAIO et al., 2000; SCOLLARD et al., 2006). Contudo, uma série de

variáveis clínicas foi associada, em maior ou menor grau, com a ocorrência, persistindo algumas controvérsias. Fatores como infecções intercorrentes, vacinação, gravidez, puerpério, medicamentos iodados e/ou estresse físico e emocional (RIDLEY e JOPLING, 1966; WALKER; LOCKWOOD, 2007).

Esses quadros reacionais são classificados em: reação tipo 1 e reação tipo 2, cada um apresentando particularidades inerentes à fisiopatologia, ao quadro clínico e à terapêutica (RIDLEY e JOPLING, 1966). A reação do tipo 1 ou a reação reversa (RR) ocorre frequentemente na forma borderline e está associada ao aumento da resposta imune mediada por células contra os antígenos do *Mycobacterium leprae* (YAMAMURA et al., 1992). Os episódios recorrentes de inflamação aguda nas lesões de pele e nervos infectados pelos bacilos são considerados uma reação de hipersensibilidade do tipo tardio aos antígenos bacilares. Essas reações resultam na eliminação de bacilos e representam um avanço em direção ao pólo tuberculóide. Embora a eliminação de bacilos seja desejável, a neurite resultante do processo inflamatório é frequentemente rápida e grave, podendo levar à incapacidade física por dano permanente do nervo (LIENHARDT e FINE, 1994).

A reação do tipo 2, ou eritema nodoso hansênico (ENH), ocorre predominante em pacientes da forma clínica VV, e algumas vezes em pacientes da forma BV. Caracteriza-se por uma reação inflamatória sistêmica em resposta à deposição extravascular de imunocomplexos com infiltração de neutrófilos e ativação do Sistema Complemento, classificada como reação tipo III de Coombs-Gell ou Hipersensibilidade do tipo III (RIDLEY e RIDLEY, 1983; JOPLING e MACDOUGALL, 1991; NAAFS, 1994; BRITTON e LOCKWOOD, 2004). A participação de imunocomplexos é evidenciada pela presença simultânea de fragmentos antigênicos do bacilo, imunoglobulinas dos isotipos G ou M, e componentes do Complemento no espaço extravascular, na vizinhança de macrófagos e mesmo dentro de polimorfonucleares (neutrófilos) que são característicos do estágio agudo da reação tipo ENH (RIDLEY e RIDLEY, 1983).

Na pele, o eritema nodoso se caracteriza por lesões eritematosas, dolorosas, de tamanho variado incluindo pápulas e nódulos localizados em qualquer região do corpo. Os episódios de

ENH são frequentemente acompanhados por febre e comprometimento do estado geral. Em alguns casos, ocorrem neurite, orquite, epididimite, irite, iridociclite, artrite, mãos e pés reacionais, linfadenite e dano hepático (TALHARI et al., 2006; WALKER e LOCKWOOD, 2007). Pode surgir, ainda, episódio reacional com dor espontânea ou por compressão de tronco nervoso acompanhado ou não de espessamento, sem associação ao quadro cutâneo da reação tipo 1 ou tipo 2, sendo considerado um terceiro tipo de reação, denominada neurite isolada (LIENHARDT e FINE, 1994).

### **3.4. Resposta imune específica ao *Mycobacterium leprae***

O desenvolvimento de resposta antígeno-específica das células T frente a antígenos bacterianos depende de fatores relacionados ao parasita e ao hospedeiro que determinam a progressão da doença e o prognóstico clínico.

O bacilo *Mycobacterium leprae* quando fagocitado pelo macrófago pode ou não ser processado, resultando em sua destruição, forma TT, ou em sua multiplicação, como ocorre na forma VV (OTTENHOFF, 1994). Além dos macrófagos, as células dendríticas (DC), que são células apresentadoras de antígenos (APC) para linfócitos T virgens, desempenham um papel fundamental na modulação da resposta imune inicial no local da invasão pelo *Mycobacterium leprae* (De SOUZA et al., 2011). As DC são provavelmente as primeiras células do sistema imune a entrar em contato com *M. leprae* (MODLIN et al., 1984) e podem apresentar antígenos proteicos via MHC de classe I e II ou antígenos lipídicos ou glicolipídicos, via CD1, para linfócitos T  $\gamma:\delta$  (SIELING et al., 1999).

A captura dos bacilos, o processamento deste antígeno que serão apresentados aos linfócitos TCD4<sup>+</sup> virgens e a produção subsequente de citocinas pelas células dendríticas induzem a polarização da resposta imune para T<sub>H</sub>1 ou T<sub>H</sub>2 (De SOUZA et al., 2011) ou outra linhagem de linfócitos T<sub>H</sub> ainda não definida. As DC de pacientes com hanseníase da forma TT, assim como seus macrófagos ativados, podem produzir citocinas pró-inflamatórias, como a IL-12, que induzirão uma resposta imune do tipo T<sub>H</sub>1. Já, as DC de pacientes infectados com *Mycobacterium leprae* na forma VV, na presença de IL-4, polarizam a resposta para a linhagem T<sub>H</sub>2 (MAEDA et al., 2003). Na forma VV, a produção

dos antígenos glicolipídeo fenólico-1 (PGL-1) e lipoarabinomanana (LAM) pelo bacilo, no interior do macrófago, favorecem o seu escape à oxidação intramacrofágica. Esses antígenos têm capacidade de inibir a atividade do macrófago ajudando a disseminação do bacilo. Foss, em 1999, atribuiu a alta carga bacilar, na forma VV, o papel na indução in vivo da tolerância imunológica. Porém, Santos et al., 2001, demonstrou que a expressão de proteínas coestimuladoras como a B7.1, nas DC, está diminuída em pacientes na forma VV, o que pode explicar a tolerância imune ao *Mycobacterium leprae*.

De Souza e colaboradores (2011) observaram grande expressão da enzima indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), a qual suprime a apresentação de antígenos do *Mycobacterium leprae* para células T, em pacientes com a hanseníase na forma BB. Algumas linhagens de DC diferenciam-se a partir de precursores mieloides, um processo que pode ser interrompido por receptores inibitórios que detectam fosfolipídios oxidados, em excesso, e esses receptores são encontrados nas lesões de pacientes na forma VV (LEE et al., 2007). Por isso, monócitos periféricos de pacientes VV não se diferenciam em DC CD1+ (KRUTZIK et al., 2005). As lesões de pacientes na forma VV/BV apresentam um déficit acentuado de células dendríticas tanto na derme quanto na epiderme (SIELING et al., 1999; MODLIN, 2010).

A participação de células dendríticas plasmocitoides (DCp) na hanseníase, pela detecção de CD123, foi investigada em biopsia de pele em todas as formas da doença, porém só foram observadas em dois pacientes que apresentavam episódios reacionais tipo ENH. No entanto, o anti-CD123 também pode se ligar ao receptor IL-3 $\alpha$ , que é expresso em basófilos, mastócitos e macrófagos dificultando a identificação conclusiva de células dendríticas plasmocitoides, pois essas outras linhagens celulares podem também estar presentes no infiltrado que caracteriza o ENH (MASSONI et al., 2010).

A origem da deficiência da resposta imune não está totalmente esclarecida, porém a ocorrência de agregação familiar e a alta concordância em gêmeos monozigóticos sugerem participação genética. Os genes não determinam a susceptibilidade à hanseníase, *per se*, mas, influenciam a forma clínica que os indivíduos irão desenvolver após a exposição ao bacilo. Os indivíduos com HLA-DR2 e HLA-DR3

desenvolvem mais frequentemente a forma TT, enquanto os com HLA-DQ1, a forma virchowiana (DE VRIES; 1991). Estudos imuno-histoquímicos têm confirmado a predominância de células CD4<sup>+</sup> sobre CD8<sup>+</sup> nas lesões tuberculoides, enquanto nas lesões VV há reduzido número de linfócitos, com proporções semelhantes de células T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> (MODLIN et al., 1988; BRITTON, 1993).

### 3.5. Padrão T<sub>H1</sub>-T<sub>H2</sub> e T<sub>reg</sub> na Hanseníase

Tem sido proposto que as duas formas polares estáveis da hanseníase representem a dominância de uma das duas subpopulações de células T auxiliar, T<sub>H1</sub> ou T<sub>H2</sub>. O espectro da hanseníase refletiria o balanço entre as linhagens de linfócitos T<sub>H1</sub> ou T<sub>H2</sub> ativados pela micobactéria, definindo o padrão de citocinas produzido por cada uma dessas populações de células.

Os pacientes com hanseníase apresentam diversas formas clínicas que estão diretamente associadas com a resposta imune desenvolvida, por exemplo, indivíduos na forma TT apresentam resposta imune celular eficiente, do tipo hipersensibilidade tardia frente aos antígenos bacterianos, com perfil predominante de citocinas séricas de T<sub>H1</sub> (INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-2), resultando na contenção bacilar. Em contraste, na doença disseminada VV, as citocinas detectadas nos pacientes são as do padrão T<sub>H2</sub> (IL-4 e IL-5) e, embora contribuam para o aumento da produção de anticorpos, resultam em uma ineficiente resposta imune celular, com falha da ativação de macrófagos e, conseqüente, falha na eliminação do bacilo (YAMAMURA et al., 1991).

Essa diferença entre subtipos de linfócitos T é direcionada pelas citocinas produzidas no local da lesão. Estudos que avaliaram a expressão local de citocinas na forma TT mostraram a predominância das citocinas IL-2, IL-12, IL-18, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , caracterizando esse pólo com resposta celular do tipo T<sub>H1</sub>. Na forma VV observou-se a presença de resposta humoral, com produção de citocinas do padrão T<sub>H2</sub>, tais como, IL-4 e IL-5 (MOUBASHER et al., 1998).

Apesar de descritas as respostas T<sub>H1</sub> e T<sub>H2</sub> para as formas TT e VV da hanseníase, vários aspectos imunes desta doença precisam ainda ser elucidados, por exemplo, o envolvimento de outras linhagens de linfócitos T<sub>H</sub>.

Estudos anteriores atribuíam a liberação de IL-10 aos linfócitos da linhagem T<sub>H2</sub> (YAMAMURA et al., 1991; MOUBASHER et

al.,1998) porém, hoje, sabe-se que esta citocina anti-inflamatória e sintetizada pelos linfócitos T reguladores ou T<sub>reg</sub> (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> FOXP3), os quais também produzem outras citocinas anti-inflamatórias como a TGF- $\beta$  e a IL-35 (VIGNALI et al., 2008). Os linfócitos T<sub>reg</sub> participam na regulação da resposta inflamatória induzida pelos linfócitos T<sub>H1</sub>. Por isso, no sangue periférico as células T<sub>reg</sub> encontram-se elevadas em pacientes TT, nos quais há predomínio da resposta T<sub>H1</sub>, e diminuídas em pacientes VV e em estado reacional ENH (ATTIA et al., 2010). No tecido, a Imunohistoquímica revelou a presença de FoxP3 positivo em 95% dos casos de hanseníase estudados, sendo a sua distribuição não relacionada à área granulomatosa. Entre as formas clínicas da doença, não houve diferença estatística da presença de FoxP3, mas esta linhagem celular encontrava-se novamente diminuída em pacientes em estado reacional ENL (MASSONE et al., 2010).

Estudos de Da Motta-Passos e colaboradores (2012) verificaram a participação de linfócitos T<sub>H17</sub> detectando os níveis séricos e em biópsia da lesão das citocinas IL-6, IL-17 e IL-23, em pacientes portadores de hanseníase com diferentes formas clínicas e em indivíduos sem hanseníase, os controles. Os autores não detectaram as citocinas IL-17 e IL-23 no sangue periférico tanto nos pacientes quanto nos controles, porém a IL-6 estava aumentada nos pacientes VV. Quando avaliados a expressão dessas citocinas na biópsia da lesão dos pacientes de hanseníase, todas as formas clínicas apresentaram baixa expressão de IL-17, IL-23 e IL-6 em comparação aos controles, demonstrando que os linfócitos T<sub>H17</sub> não participam da resposta imune de indivíduos com hanseníase crônica.

### 3.6 Manifestações Articulares

As diversas queixas clínicas relacionadas à hanseníase, muitas vezes se assemelham a outras enfermidades de evolução clínica insidiosa, tornando um desafio o diagnóstico nos primeiros meses e anos, da hanseníase.

O comprometimento osteoarticular na hanseníase foi descrito pelos chineses desde 600 a.C.. No curso da hanseníase, classicamente, foram descritos três tipos de acometimento osteoarticular: as artropatias neuropáticas ou de Charcot acometendo as extremidades; a osteíte ou as artrites sépticas específicas decorrentes da presença do bacilo intra-articular e a osteíte ou



artrites sépticas não específicas, secundárias à infecção piogênica originada nas ulcerações cutâneas (BONVOISIN et al., 1983). Além dos mecanismos acima descritos também foi relatada artropatia inflamatória no curso da hanseníase, independente da presença do agente infeccioso, sugerindo que a inflamação articular possa ser causada por outros mecanismos (MARAZZI, 1962).

Na hanseníase a artrite ocorre mais frequentemente na vigência de episódios reacionais, sobretudo no ENH e foram Karat e colaboradores (1967) os primeiros autores a descreverem esta associação. A artrite relacionada ao ENH geralmente tem início súbito, é predominantemente poliarticular, acometendo principalmente joelhos, tornozelos, punhos, metacarpofalangeanas (MCF) e interfalangeanas proximais (IFP), de forma semelhante à doença reumatoide de início agudo. A poliartrite é acompanhada por dor intensa e evolui na maioria das vezes sem deixar sequelas clínicas ou radiológicas, remetindo com a instituição da terapêutica antimicobacteriana ou antirreacional (BONVOISIN et al., 1983; CHAVEZ-LEGASPI et al., 1985; ATKIN et al., 1989). Casos com comprometimento mono ou oligoarticular também foram descritos, apesar de remitir com o tratamento do quadro reacional ou da hanseníase; e é frequentemente recorrente e alguns autores descreveram como artrite de longa duração (LELE et al., 1965; ALBERT et al., 1980; CHAVEZ-LEGASPI et al., 1985).

Artropatia associada a outros estados reacionais, como reação reversa na forma BB e BT também têm sido relatadas (BONVOISIN et al., 1983; SALGADO, 1984; PERNAMBUCO, 1988).

Vários autores também descreveram artrite crônica em pacientes com todas as formas de hanseníase, sem relação com quadros reacionais. Muitos dos pacientes já haviam terminado o tratamento específico da hanseníase há vários anos (LELE et al., 1965; ALCOCER et al., 1979; ATKIN et al., 1987; COSSERMELLI et al., 1998). Este fato sugere que a artrite hanseníase possa ser perpetuada mesmo após a eliminação do bacilo, uma vez que o *Mycobacterium leprae* íntegro, na maioria das vezes, não é encontrado na sinóvia. Entesites e sacroiliítes também foram descritas (COSSERMELLI et al., 1998). Recentemente um estudo avaliando a frequência de manifestações articulares em 1.257 pacientes

com hanseníase, com diversas formas clínicas, encontrou a presença de dor articular relacionada à hanseníase em 79 (6,3%) pacientes, sendo artralgia em 24 (2,1%) e artrite em 55 (4,4%) (PEREIRA et al., 2009).

O mecanismo fisiopatológico da artrite hanseníase seria semelhante ao das artropatias reativas crônicas associadas a agentes infecciosos (ALCOCER et al., 1979; HOLLA et al., 1983; MISSI et al., 1985). Portanto, nestas formas, a injúria articular seria causada pelas reações imunológicas desencadeadas pelos antígenos micobacterianos.

Os autores descrevem o fenômeno de Lucio da hanseníase na forma VV, manifestações isquêmicas vasculares, que essas em diversos casos, mesmo sem isquemia e necrose evidentes, evoluem em nódulos palpáveis e dolorosos, que na biópsia demonstram vasculite e necrose (ROVERANO et al., 2000).

### 3.7 Autoanticorpos na Hanseníase

A origem dos autoanticorpos na hanseníase e em outras doenças infecciosas crônicas ainda não é bem conhecida, podendo ser devida à ativação policlonal das células B por componentes da bactéria, presença de reação cruzada entre antígenos bacterianos e autoantígenos, ou, à lesão tecidual crônica e exposição de antígenos habitualmente ocultos (BONFÁ et al., 1987; McADAM et al., 1984; CHAVEZ-LEGASPI et al., 1985; MEDINA et al., 1998; MILLER et al., 1987).

Pacientes com hanseníase podem desenvolver uma variedade de autoanticorpos, incluindo anticorpos antinucleares (AANs), fator reumatoide (FR), anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP), anticorpos anti-DNA nativo (anti-dsDNA), anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), anticorpos aCL, anticorpos anti- $\beta_2$ GPI, anticorpos contra proteínas do citoesqueleto, tireoglobulina, células T e antígenos testiculares (SCHOENFELD; ISENBERG, 1988; ATKIN et al., 1989; PRADHAN et al., 2004; EDINGTON et al., 2007; GUEDES-BARBOSA et al., 2008; RIBEIRO et al., 2008; RIBEIRO et al., 2011). Estes anticorpos são mais frequentes nos indivíduos com a forma VV, entretanto, na literatura, sua frequência é bastante variada. Na forma tuberculoide, paucibacilar, a resposta imune celular é eficiente e a presença de autoanticorpos é menos frequente (GARCIA-DE LA TORRE, 1993; NAAFS, 1994;

OTTENHOFF, 1994). A grande variabilidade da frequência destes autoanticorpos, encontrados na hanseníase, pode ser atribuída a fatores como etnia, forma clínica, tempo de doença, número de episódios reacionais, efeito da poliquimioterapia (PQT) e diferença nos métodos utilizados para a detecção dos autoanticorpos (BONFÁ et al., 1987; GARCIA-DE LA TORRE, 1993).

Na literatura há poucos estudos sobre prevalência avaliando diferentes autoanticorpos em mesmo paciente na hanseníase (GUEDES-BARBOSA et al., 1996; PRADHAN et al., 2004; RIBEIRO et al., 2009).

Além da grande variabilidade na positividade de diferentes autoanticorpos em pacientes com hanseníase referida na literatura, há poucos trabalhos correlacionando a presença de autoanticorpos em geral e manifestações articulares nessa doença (DHOPE, 1972; ATKIN et al., 1987; SINGH et al., 1994; DACAS et al., 2000, RIBEIRO et al., 2009).

### **3.8 Anticorpos Antifosfolípeos (aFL)**

#### **3.8.1 Anticorpos Anticardiolipina (aCL) e Anti- $\beta_2$ Glicoproteína I (Anti- $\beta_2$ GPI)**

Anticorpos antifosfolípeos são imunoglobulinas autoreativas estreitamente relacionadas entre si que reagem com fosfolípeos aniônicos. Esses anticorpos são chamados de lúpus anticoagulante (LA) quando prolongam o tempo de coagulação dependente de fosfolípeo ou denominados anticorpos aCL quando reagem com o fosfolípeo cardiolipina. Estes anticorpos constituem um grupo heterogêneo de autoanticorpos descritos em diversas doenças autoimunes, particularmente na SAF primária e no LES, estando frequentemente associados a fenômenos trombóticos e morbidade gestacional (ASHERSON e CERVERA, 2003; MCNEIL et al., 1991).

A ocorrência da SAF em doenças autoimunes como no LES e na SAF primária, por exemplo, passou a ser explicada a partir da descrição de um cofator, o  $\beta_2$ GPI ( $\beta_2$ glicoproteína I e também conhecido como apolipoproteína h). Estudos da década de 90, do século XX, sugeriram que a ligação de aFL à cardiolipina, em doenças autoimunes como no LES e na SAF primária, seria dependente desse cofator, enquanto aFL "não-trombogênicos" não dependeriam de  $\beta_2$ GPI (GALLI et al., MATSUURA et al., MCNEIL et al., 1990, PIERANGELI et al., 1992,

McNALLY et al., 1995). Já os anticorpos aCL de doenças infecciosas, até esta época descritos, ligam-se à cardiolipina em fase sólida e líquida, na ausência de  $\beta_2$ GPI. O requerimento, ou não, de  $\beta_2$ GPI tem sido considerado elemento de clara distinção entre os dois grupos de anticorpos aFL (ORDI et al., 1993; FORASTIERO et al., 1996). Nessa época, os aFL foram divididos em "autoimunes", ou  $\beta_2$ GPI-dependentes, e "infecciosos", ou  $\beta_2$ GPI-independentes. No entanto, esta distinção não tem se mostrado como absoluta (ROUBEY et al., 1995). A literatura é também controversa quanto à participação da  $\beta_2$ GPI, sendo sugerido que a própria  $\beta_2$ GPI expressaria o epítipo contra o qual o anticorpo é dirigido (ROUBEY, 1999).

A  $\beta_2$ glicoproteína I ( $\beta_2$ GPI), presente no plasma, apresenta massa molecular de 50 kDa e está em uma concentração elevada variando entre 50 a 400 mcg/ ml. A proteína é constituída por 326 aminoácidos organizados em cinco domínios repetidos, com "motif" denominado proteína de controle do complemento (CCP) ou superfamília do "domínio-Sushi" (ICHINOSE et al., 1990; KATO e ENJYOJI, 1991). Os domínios I- IV consistem cada um de 60 aminoácidos. Domínios III e IV são altamente glicosilados contendo, respectivamente, um e três locais de N-glicosilação. O quinto domínio é diferente dos outros domínios, apresenta uma ponte dissulfeto adicional às duas pontes encontradas em cada um dos quatro domínios, possui 82 aminoácidos contendo um loop hidrofóbico o qual se insere na bicamada da membrana e atua estabilizando a ligação do  $\beta_2$ GPI à superfície dessa membrana (SCHWARZENBACHER et al., 1999; STEINKASSERER et al., 1992; BOUMA et al., 1999). Estudos têm demonstrado que o domínio V é importante para a ligação de  $\beta_2$ GPI ao fosfolípeo e, conseqüentemente, para a expressão da atividade do cofator (LAUER et al., 1993; HUNT e KRILIS, 1994). A ligação de  $\beta_2$ GPI aos fosfolípeos poderia gerar um neoepítipo entre a proteína e o fosfolípeo, ou ainda epítipos crípticos na estrutura de  $\beta_2$ GPI ou do fosfolípeo, aos quais os anticorpos aFL ligar-se-iam (AMENGUAL et al., 1996).

A  $\beta_2$ GPI é uma proteína com função inibidora natural da coagulação sanguínea e um importante cofator no teste de aCL. Embora anticorpos aCL sejam considerados marcadores da SAF, em alguns estudos, anticorpos anti- $\beta_2$ GPI

mostraram maior especificidade diagnóstica (DETKOVA, et al., 1999; OBERMOSER et al., 2004) e, em 3 a 10% de pacientes com SAF, anti- $\beta_2$ GPI pode ser o único teste positivo (EBELING et al., LEE et al., 2003; NASH et al., 2004). De acordo com essas observações, a presença de anticorpos anti- $\beta_2$ GPI, independentemente do isotipo (IgG ou IgM), foi incluída nos critérios laboratoriais para a classificação da síndrome antifosfolípeos (MIYAKIS et al., 2006).

Sendo que a maioria dos estudos SAF revelou uma relação entre os isotipos de IgG para anticorpos anti- $\beta_2$ GPI e trombose venosa e à falta de associação com isotipo IgM (McNALLY et al., 1995, CABIEDES et al., 1995, SANMARCO et al., 1997; DETKOVA et al., 1999; VOSS et al., 2001). No entanto, a associação entre os isotipo IgM para anticorpos anti- $\beta_2$ GPI e trombose arterial, perda fetal e trombocitopenia também têm sido relatadas na SAF (TEIXÍDO et al., 1997; VOSS et al., 2001).

Na SAF, eventos trombóticos são normalmente associados com o isotipo IgG de anticorpos aCL e anti- $\beta_2$ GPI (MOLINA et al., 1997). Os anticorpos anti- $\beta_2$ GPI da classe G desempenham importante papel, pois são especificamente dirigidos contra um epítipo de carga positiva, presente no primeiro domínio de  $\beta_2$ GPI, e correlacionados com trombose, enquanto os anti- $\beta_2$ GPI direcionados para outros domínios da molécula não parecem ser patogênicos (de LAAT et al., 2005).

ARVIEUX e colaboradores (2002) mostraram que anticorpos anti- $\beta_2$ GP de pacientes com hanseníase são dirigidos contra domínio V de  $\beta_2$ GPI, enquanto os de pacientes com SAF são dirigidos contra domínio I.

### **3.8.2 Anticorpos Antifosfolípeos em Doenças Infecciosas.**

As doenças infecciosas com frequência causam dor, impotência funcional de membros, artrite, entesite, lombalgia, lesões de pele e fenômenos trombóticos que se assemelham ao observado em outras enfermidades reumatológicas, inclusive na SAF.

Diversos estudos em doenças infecciosas evidenciam positividade para anticorpos aFL, como sífilis, malária, tuberculose, hanseníase, em algumas infecções virais como retrovírus, hepatites, parvovirose B19 e mononucleose (SANTIAGO et al., 1989; LOIZOU et al., 1997; LEROY et al., 1998; De LARRAÑAGA et

al., 1999; De LARRAÑAGA et al., 2000; LOIZOU et al., 1997; VON LANDENBERG et al., 2003; HUH et al., 2011; RIBEIRO et al., 2011; BEN-CHETRIT et al., 2013) e, também, após exposição a algumas drogas (CERVERA e ASHERSON, 2003). Nestas condições, usualmente, anticorpos aFL não estão associados às complicações clínicas atribuídas à SAF (ROUBEY, 1996), sendo frequentemente transitórios e podendo desaparecer com o tratamento da infecção (DE LARRAÑAGA et al., 1999; CARRERAS et al., 2000).

Vários estudos sugerem que anticorpos anti- $\beta_2$ GPI seriam marcadores mais específicos de SAF, apresentando maior associação com as complicações típicas da SAF e menor frequência em doenças infecciosas (CABIEDES et al., CABRAL et al.; MARTINUZZO et al., McNALLY et al., 1995; FORASTEIRO et al., 1997; GUERIN et al., 1999).

### **3.8.3 Anticorpos Antifosfolípeos em Hanseníase**

Os estudos com paciente portadores de hanseníase de anticorpos aFL não mostraram associação entre presença deste anticorpos e manifestações trombóticas (DE LARRAÑAGA et al., 2000; ARVIEUX et al., 2002; LOIZOU et al., 2003; FORASTIERO et al., 2005., RIBEIRO et al., 2011).

#### **3.8.3.1 Anticorpos Anticardiolipina**

Anticorpos aCL em pacientes com hanseníase são relatadas em diversos estudos, em frequência variando de 20 a 98% utilizando a técnica de ELISA, principalmente nas formas multibacilares (FURUKAWA et al., 1986; SANTIAGO et al., 1989; HOJNIK et al., THAWANI et al., 1994; FIALLO et al., 1998a, 1998b; De LARRAÑAGA et al., ELBEIALY et al., 2000; REPKA et al., 2001, ARVIEUX et al., 2002; LOIZOU et al., 2003; FORASTIERO et al., 2005, RIBEIRO et al., 2011). Nas formas paucibacilares a positividade relatada foi menor, variando de 7% a 39,5% (THAWANI et al., 1994; REPKA et al., 2001).

Com relação ao isotipo de anticorpos aCL, ocorre predomínio de IgM (SANTIAGO et al., 1989; DE LARRAÑAGA et al., 2000., RIBEIRO et al., 2011). Entretanto, há estudos com maior prevalência da classe G, que foram descritos pelos autores, Thawani et al. (1994); Hojnik et al. (1994); Fiallo et al. (1998b) e, em um único



trabalho, com pacientes negros da África do Sul, foi encontrada maior prevalência de IgA (LOIZOU et al., 2003).

Na literatura há dois estudos que avaliaram estados reacionais e títulos de aCL. Um com poucos pacientes, todos apresentavam a forma clínica *borderline*, nos quais a presença de altos títulos de aCL estava associada com risco aumentado de surtos reacionais (FIALLO et al. 1998a). No outro estudo foram avaliados um grande número de pacientes pareados de acordo com a forma clínica (TT, BT, BB, BV e VV) e o tipo de reação (neurite isolada, RR e ENH) e não foram encontradas associações com altos títulos de aCL e episódios reacionais (RIBEIRO et al., 2011).

Há alguns relatos de casos associando aCL do isotipo IgM a fenômenos trombóticos em pacientes com hanseníase (BAKOS et al., 1996; AKERKAR e BICHILE, 2005; AZULAY-ABULAFIA et al., 2006; WALLIN et al., 2009).

### 3.8.3.2 Anti- $\beta_2$ glicoproteína I (anti- $\beta_2$ GPI)

A literatura mostra estudos discordantes com relação a anticorpos anti- $\beta_2$ GPI em pacientes com hanseníase. Alguns estudos referem positividade baixa, como: 18% por Hojnik et al. (1994) e 2,9 % por Elbeialy et al. (2000), enquanto outros vão de 39 até 89% (DE LARRAÑAGA et al., 2000; ARVIEUX et al., 2002; LOIZOU et al., 2003; FORASTIERO et al., 2005; RIBEIRO et al., 2011).

O isotipo IgM foi o mais frequentemente encontrado por vários autores (DE LARRAÑAGA et al., 2000; LOIZOU et al., 2003; RIBEIRO et al., 2011). Entretanto, Arvieux et al. (2002), estudando pacientes multibacilares da forma VV, não encontraram predomínio de um dado isotipo.

### 3.8.4 Persistência de Anticorpos Antifosfolípidos

Em doenças infecciosas a positividade de curta duração do anticorpo aFL tem sido demonstrado, tais como mononucleose infecciosa aguda (BEN-CHETRIT et al., 2013) e da infecção da hepatite B (HUH et al., 2011).

Na hanseníase há um trabalho relatando a persistência de anticorpos anti- $\beta_2$ GPI em cinco de seis pacientes com hanseníase, por dois anos, após a avaliação inicial (ARVIEUX et al., 2002).

Recentemente em nosso estudo avaliamos a persistência de anticorpos aFL em 38 pacientes com hanseníase tratados, em um intervalo de tempo entre a primeira e a segunda coleta da amostra foi de 5 anos e 6 meses. Desses pacientes, 7/37 (18.9%) continuavam positivos para aCL e 31/37 (83.7%) para anti- $\beta_2$ GPI, sendo que todos apresentavam altos títulos de IgM, porém sem eventos trombóticos (RIBEIRO et al., 2014).

### 3. Conclusão

Nesta revisão foram abordados os aspectos clínicos e da resposta imune induzida pelo *Mycobacterium leprae*, sendo o enfoque principal os anticorpos naturais e autoanticorpos circulantes, encontrados em pacientes infectados por esse bacilo. Em nossa revisão bibliográfica foram encontrados poucos artigos que mostram a origem (linfócitos B1 ou B2 ou da zona marginal do baço), persistência e significado clínico desses anticorpos na hanseníase, demonstrando a necessidade de mais estudos para melhor entendimento dessa doença.

### Agradecimentos

Ao CNPq pela concessão da Bolsa de Produtividade (No. 303786/2013-2) à Maria Cristina dos Santos.

### Divulgação

Este artigo é inédito e não está sendo considerado para qualquer outra publicação. O(s) autor (es) e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista Scientia Amazonia detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação, deste artigo, por meio eletrônico.

### Referências

- AKERKAR, S.M; BICHILE L.S. Leprosy & gangrene: a rare association; role of anti-phospholipid antibodies. **BMC Infect Dis.** 5:74, 2005.
- ALBERT, D.A; WEISMAN, M.H; KAPLAN, R. The rheumatic manifestations of leprosy (Hansen disease). **Medicine (Baltimore).** 59(6):442-448, 1980.
- ALCOCER J.; HERRERA, R.; LAVALLE C.; GUDIÑO J. Fraga A. Inflammatory arthropathy in leprosy. **Arthritis Rheum.** 22:587, 1979.
- AMENGUAL, O.; ATSUMI, T.; KHAMASHTA, M.; HUGHES, G. Clinical significance of anti-beta 2-



glycoprotein I antibodies. **Ann. Med. Interne (Paris)**. 147, suppl.1:15-17, 1996.

ARVIEUX, J.; RENAUDINEAU, Y.; MANE, I.; PERRAULT, R.; KRILIS, S.A, YOUINOU, P. Distinguishing features of anti-beta2 glycoprotein I antibodies between patients with leprosy and the antiphospholipid syndrome. **Thromb Haemost.** 87(4):599-605, 2002.

ASHERSON, R.A, CERVERA, R. Antiphospholipid antibodies and infections. **Ann Rheum Dis.** 62(5):388-393, 2003.

ATKIN, S.L.; EL-GHOBAREY, A.; KAMEL M.; OWEN, J.P.; DICK, W.C. Clinical and laboratory studies of arthritis in leprosy. **BMJ.** 298:1423-1425, 1989.

ATKIN, S.L.; WELBURY, R.R; STANFIELD, E.; BEAVIS, D.; IWAIS, B.; DICK, W.C.; Clinical and laboratory studies of inflammatory polyarthritis in patients with leprosy in Papua New Guinea. **Ann Rheum Dis.** 46(9):688-690, 1987.

ATTIA E.A; ABDALLAH M.; SAAD, A.A; AFIFI, A.; EL TABBAKH, A.; EL-SHENNAWY, D.; et al. Circulating CD4 + CD25 high FoxP3 + T cells vary in different clinical forms of leprosy. **Int J Dermatol.** 49(10):1152-1158, 2010.

AZULAY-ABULAFIA, L.; PEREIRA SPINELLI, L.; HARDMANN, D.; KAWA KAC, B.; LEVY, R.A.; TALHARI, C.; RUZIICKA, T.; Lucio-Phänomen Vaskulitis oder okklusive Vaskulopathie? **Hautarzt.** 57(12):1101-1105, 2006.

BAKOS, L.;CORREA, C.C.; BERGMANN, L.; BONAMIGO, R.R.; MULLER, L.F. Antiphospholipid antibodies thrombotic syndrome misdiagnosed as Lucio's phenomenon. **Int J Lepr Other Mycobact Dis.** 64(3):320-323, 1996;

BEN-CHETRIT, E.; WIENER-WELL, Y.; FADEELA, A.; WOLF, D.G. Antiphospholipid antibodies during infectious mononucleosis and their long term clinical significance. **J Clin Virol.** 56(4):312-315, 2013.

BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO. Manaus: Fundação Alfredo da Matta (anual), 2012.

BONFÁ, E.; LLOVET, R.; SCHEINBERG, M.; SOUZA, J.M.; ELKON, K.B. Comparison between autoantibodies in malaria and leprosy with lupus. **Clin Exp Immunol.** 70(3): 529-537, 1987.

BONVOISON B, MARTIN JM., BOUVIER M, BOCQUET M, BOULLIAT J, DUIVON JP. Les manifestations articulaires de la lepre. **Sem Hôp Paris.** 9:302-305, 1983.

BOUMA, B.; de GROOT, P.G.; VAN DEN ELSEN, J.M.; et al. Adhesion mechanism of human beta(2)-glycoprotein I to phospholipids based on its crystal structure. **Embo J.** 18: 5166-5174, 1999.

BRASIL/SINAN/DATASUS/MS. Secretaria de Vigilância: **Guia de vigilância epidemiológica.** 7ª Ed. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. São Paulo. p. 436, 2012.

BREIGUELMAN, B. Genética e Hanseníase. **Ciência & Saúde.** 7:117-128, 2002.

BRITTON, W.J, Lockwood DN. **Leprosy. Lancet.** 363 (9416):1209-1219, 2004.

BRITTON, W.J. Immunology of leprosy. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 87(5): 508-514, 1993.

CABIEDES, J.; CABRAL, A.R.; ALARCÓN-SEGOVIA D. Clinical manifestations of the antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus associate more strongly with anti-beta 2-glycoprotein I than with Antiphospholipid antibodies. **J Rheumatol.** 22:1899-1906 , 1995.

CABRAL, A.R.; CABIEDES, J.; ALARCÓN-SEGOVIA D. Antibodies to phospholipid-free beta 2-glycoprotein-I in patients with primary antiphospholipid syndrome. **J Rheumatol.** 22(10):1894-1898.1995.

CARRERAS, L.O.; FORASTIERO, R.R.; MARTINUZZO, M.E.; Which are the best biological markers of the antiphospholipid syndrome? **J Autoimmun.** 15(2):163-172, 2000.

CERVERA, R.; ASHERSON, R.A. Clinical and epidemiological aspects in the antiphospholipid syndrome. **Immunobiol.** 207(1): 5-11, 2003.

CHAVEZ-LEGASPI, M.; GOMEZ-VASQUEZ, A.; GARCÍA-DE LA TORRE I. Study of rheumatic manifestations and serologic abnormalities in patients with lepromatous leprosy. **J Rheumatol.** 12(4):738-741, 1985.

COSSERMELLI-MESSINA, W.; FESTA NETO, C.; COSSERMELLI, W. Articular Inflammatory manifestations in patients with different forms of leprosy. **J Rheumatol.** 25(1): 111-119, 1998.

CUA, DJ; TATO, CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. **Nat Rev Immunol.** 10(7): 479-489, 2010.

DA MOTTA-PASSOS, I.; MALHEIRO, A.; GOMES, N.F.; DE SOUZA PASSOS, LF.; RIBEIRO, DE B.C.C.; DA GRAÇA, S.C.M.; PÔRTO, DOS S.M.; VILLAROUÇO, S. G.A.; SILVA, F.L.; DE PAULA, L. Decreased RNA expression of interleukin 17A in



skin of leprosy. **Eur J Dermatol.** 22(4):488-494, 2012.

DACAS, P.; PICANSO M.; MOUCHAILEH, G.; PERCEGONA, L.; SCHULTZ, M.T.; SILVA, MGB.; SKARE, T.L. Auto-anticorpos e manifestações reumáticas em pacientes com mal de Hansen. **An Bras Dermatol.** 75(5): 553-561. 2000.

DE LAAT, H.B., DERKSEN, R.H.; URBANUS, R.T.; DE GROOT, P.G. IgG antibodies that recognize epitope Gly 40-Arg43 in domain I of beta2-glycoprotein I cause LAC, and their presence correlates strongly with thrombosis. **Blood.** 105:1540-1545, 2005.

DE LARRAÑAGA, G.F.; FORASTIERO, R.R.; MARTINUZZO, M.E.; CARRERAS, L.O.; TSARIKTSIAN, G.; STURNO, M.M.; ALONSO, B.S. High prevalence of antiphospholipid antibodies in leprosy: evaluation of antigen reactivity. **Lupus.** 9(8): 594-600, 2000.

DE LARRAÑAGA, G.F.; FORASTIERO, R.R., CARRERAS, L.O., ALONSO, B.S. Different types of antiphospholipid antibodies in AIDS: a comparison with syphilis and the antiphospholipid syndrome. **Thromb Res.** 96(1):19-25, 1999.

DE SOUZA, S.J.; LARA, F.A., AMADEU, T.P., DE OLIVEIRA, F.T., DA COSTA NERY, J. A.; SAMPAIO, E.P.; PINHEIRO, R.O.; AND SARNO, E.N. The role of indoleamine 2, 3- dioxygenase in lepromatous leprosy immunosuppression. **Clin. Exp. Immunol.** 165(2):251-263, 2011.

DE VRIES, R.R.; Genetic control of immunopathology induced by Mycobacterium leprae. **Am J Trop Med Hyg.** 44(4, part 2)12-16, 1991.

DETKOVA, D.; GIL-AGUADO, A.; LAVILLA, P.; CUESTA, M.V.; FONTAN, G.; PASCUAL-SALCEDO, D. Do antibodies to beta2-glycoprotein 1 contribute to the better characterization of the antiphospholipid syndrome? **Lupus.** 8: 430-438, 1999.

DHOPLE, A.M. Possible autoimmune phenomenon in leprosy. **Jpn J Exp Med.** 42(2):125-129, 1972.

EBELING, F.; PETTERSSON, T.; MUUKKONEN, L.; VAHTERA, E.; RASI, V. Beta-2-glycoprotein I antibodies in patients with thrombosis. **Scand J Clin Lab Invest.** 63: 111-118, 2003.

EDINGTON, F.L.; BACELLAR, M.O.; MACHADO, P.R.; BARBOSA, L.; REIS, E.; REIS, M.; SANTIAGO, M.B. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in leprosy. **Clin Rheumatol.** 26(2):208-210, 2007.

ELBEIALY, A.; STRASSBURGER-LORNA, K.; ATSUMI, T.; BERTOLACCINI, M.L.; AMENGUAL, O.; HANAFI, M.; KHAMASHTA, M.A.; HUGHES, G.R. Antiphospholipid antibodies in leprosy: a correlation with disease manifestations. **Clin Exp Rheumatol.** 18(4):492-494, 2000.

FAVALORO, E.J.; SILVESTRINI, R. Assessing the usefulness of anticardiolipin antibody assays: a cautious approach is suggested by high variation and limited consensus in multilaboratory testing. **Am J Clin Pathol.** 118:548-545, 2002.

FIALLO, P.; NUNZI, E.; CARDO, P.P. Beta2-glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies as risk factor for reactions in borderline patients. **Int J Lepr Other Mycobact Dis.** 66(3):387-388, 1998a.

FIALLO, P.; TRAVAGLINO, C.; NUNZI, E.; CARDO, P.P.  $\beta$ 2-glycoprotein I-dependence of anticardiolipin antibodies in multibacillary leprosy patients. **Lepr Rev.** 69(4):376-381, 1998b.

FINE, P.E. Leprosy: The epidemiology of a slow bacterium. **Epidemiol. Rev.** 4:161-188, 1982.

FLEURY, R.N. Dificuldade no emprego da classificação de Ridley e Jopling: uma análise morfológica. **Hansen. Int.** 14(2):101-106, 1989.

FORASTIERO, R.; MARTINUZZO, M.; KORDICH, L.; CARRERAS, L. Reactivity to beta 2 glycoprotein I clearly differentiates anticardiolipin antibodies from antiphospholipid syndrome and syphilis. **Thromb Haemost.** v.75, p. 717-20, 1996.

FORASTIERO, R.R.; ARTINUZZO, M.E.; DE LARRAÑAGA, G.F.; Circulating levels of tissue factor and proinflammatory cytokines in patients with primary antiphospholipid syndrome or leprosy related antiphospholipid antibodies. **Lupus.** 14(2): 129-136, 2005.

FORASTIERO, R.R.; MARTINUZZO, M.E.; CERRATO, G.S.; KORDICH, L.C.; CARRERAS, L.O. Relationship of anti beta2-glycoprotein I and anti prothrombin antibodies to thrombosis and pregnancy loss in patients with antiphospholipid antibodies. **Thromb Haemost.** 78(3): 1008-1014, 1997.

FOSS, NT. Hanseníase: aspectos clínicos, imunológicos e terapêuticos. **An Bras. Dermatol.** 74: 113-119, 1999.

FURUKAWA, F.; KASHIHARA, M.; IMAMURA, S.; OHSHIO, G.; HAMASHIMA, Y. Evaluation of anticardiolipin antibody and its cross-reactivity in sera of patients with lepromatous leprosy. **Arch Dermatol Res.** 278(4): 317-319, 1986.



GALLI, M.; COMFURIUS, P.; MAASSEN, C.; HEMKER, H.C.; DE BAETS, M.H.; VAN BREDA-VRIESMAN, P.J.; BARBUI, T.; ZWAAL, R.F.; BEVERS, E.M.I. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. **Lancet**. 335: 1544-1547, 1990.

GARCIA-DE LA TORRE I. Autoimmune phenomena in leprosy, particularly antinuclear antibodies and rheumatoid factor. **J Rheumatol**. 20(5):900-903, 1993.

GUEDES BARBOSA, L.S.; GILBRUT, B.; SHOENFELD, Y.; SCHEINBERG, M.A. Autoantibodies in leprosy sera. **Clin Rheumatol**. 15(1): 26-8, 1996.

GUEDES-BARBOSA, L.S.; MANGUEIRA, C.; SCHEINBERG, M. Anticitrulline peptide antibodies (CCP3) in leprosy sera: a negative association. **Clin Rheumatol**. 27(4):515-516, 2008.

GUERIN, V.; RYMAN, A.; COUCHOURON, A. Transitory anti beta 2-glycoprotein I antibodies in infections. **Lupus**. 8(6):490-491, 1999.

HARRIS, N.E.; GHARAVI, A.E & BOEY, M.L. Clinical and serological features of the "antiphospholipid syndrome" (APS). **Br J Rheumatol**. 26:19, 1987.

HOJNIK, M.; GILBURD, B.; ZIPOREN, L.; BLANK, M.; TOMER, Y.; SCHEINBERG, M.A.; TINCANI, A.; ROZMAN, B.; SHOENFELD, Y. Anticardiolipin antibodies in infections are heterogenous in their dependency on beta 2-glycoprotein I: analysis of anticardiolipin antibodies in leprosy. **Lupus**. 3(6):515-521, 1994.

HOLLA, V.V.; KENETKER, M.V.; KOLHATKAR, M.K.; KULKARIN, C.N. Leprous synovitis. A study of fifty cases. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**. 51(1):29-32, 1983.

HUH, J.Y.; Y.I.; D.Y.; HWANG, S.G.; CHOI, J.J.; KANG, M.S. Characterization of antiphospholipid antibodies in chronic hepatitis B infection. **Korean J Hematol**. 46:36-40, 2011.

HUNT, J.; KRILIS, S. The fifth domain of beta 2-glycoprotein I contains a phospholipid binding site (Cys281-Cys288) and a region recognized by anticardiolipin antibodies. **J. Immunol**. v.152, p. 653-659, 1994.

ICHINOSE, A.; BOTTENUS, R.E; DAVIE, E.W. Structure of transglutaminases. **J. Biol. Chem**. v.265, p.13411-1314,1990.

JOPLING, W.H.; MACDOUGALL, A.C. Reações lepróticas. In: Jopling WH, MacDougall AC

**Manual de Hanseníase Atheneu**. p. 89-98 : 4ª ed. Rio de Janeiro,1991.

KARAT, A.B.; KARAT, S.; JOB, C.K.; FURNESS, M.A. Acute exudative arthritis in leprosy-rheumatoid-arthritis-like syndrome in association with erythema nodosum leprosum. **Br Med J**. 3:770-772, 1967.

KATO, H.; ENJYOJ, I.K. Amino acid sequence and location of the disulfide bonds in bovine beta 2 glycoprotein I: the presence of five Sushi domains. **Biochemistry**. 30: 11687-11694, 1991.

KRAHENBUHL JL, TRUMAN RW, WILLIAMS DL. The continuing challenges of leprosy. **Clin Microbiol Rev**. 19(2):338-381, 2006.

KRUTZIK, S.R.; TAN, B.; LI, H.; OCHOA, M.T.; LIU, P.T.; SHARFSTEIN, S.E.; GRAEBER, T.G.; SIELING, P. A.; LIU, Y.J.; REA, TH.; BLOOM, B.R. AND MODLIN, R.L. TLR activation triggers the rapid differentiation of monocytes into macrophages and dendritic cells. **Nat. Med**. 11(6): 653-660, 2005.

LAUER, S.; HEMPEL, U.; GRIES, A.; FRANK, K. Amino acid sequence of the region of beta 2-glycoprotein 1 (gp1) which mediates binding of autoantibodies to the cardiolipin-gp1 complex in humans. **Immunology**. 80: 2-8, 1993.

LEE, D.J.; SIELING, P.A.; OCHOA, M.T.; KRUTZIK, S.R.; GUO, B.; HERNANDEZ, M.; REA, T.H.; CHENG, G.; COLONNA, M.; AND MODLIN, R.L. LILRA2 activation inhibits dendritic cell differentiation and antigen presentation to T cells. **J. Immunol**. 179(12): 8128-8136, 2007.

LEE, E.Y.; LEE, C.K.; LEE, T.H.; CHUNG, S.M.; KIM, S.H.; CHO, Y.S.; YOO, B.; MOON, H,B. Does the anti-beta 2-glycoprotein I antibody provide additional information in patients with thrombosis? **Thromb Res**. 111: 29-32, 2003.

LELE, R.D.; SAINANI, G.S.; SHARMA, K.D. Leprosy presenting as rheumatoid arthritis. **J Assoc Physicians India**. 13:275-277, 1965.

LEROY, V.; ARVIEUX, J.; JACOB, M.C.; MAYNARD-MUET, M.; BAUD, M.; ZARSKI, J.P. Prevalence and significance of anticardiolipin, anti-beta2 glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in chronic hepatitis C. **Br J Haematol**. 101(3):468-474, 1998.

LIENHARDT, C.; FINE, P.E. Type 1 reaction, neuritis and disability in leprosy. What is the current epidemiological situation? **Lepr Rev**. 65(1):9-33, 1994.



- LOCKWOOD, D.N.J. The management of erythema nodosum leprosum: Current and future options (Editorial). **Leprosy Review**. 67: 253-259, 1996.
- LOIZOU, S.; CAZABON, J.K.; WALPORT, M.J.; TAIT, D.; SO, A.K. Similarities of specificity and cofactor dependence in serum antiphospholipid antibodies from patients with human parvovirus B19 infection and from those with systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum**. 40(1):103-108, 1997.
- LOIZOU, S.; SINGH, S.; WYPKEMA, E.; ASHERSON, R.A. Anticardiolipin, anti-beta (2)-glycoprotein I and antiprothrombin antibodies in black South African patients with infectious disease. **Ann Rheum Dis**. 62(11):1106-1111, 2003.
- Madrid Congress Number. **Int J Lepr**. 21(4):504-510, 1953.
- MAEDA, Y., GIDOH, M., ISHII, N., MUKAI, C., AND MAKINO, M. Assessment of cell mediated immunogenicity of Mycobacterium leprae-derived antigens. **Cell Immunol**. 222(1), 69-77, 2003.
- MAIDEN, MCJ. Putting leprosy on the map. **Nat Genet**. 41(12): 1264–1266, 2009.
- MANOUSSAKIS, M.N.; TZIOUFAS, A.G.; SILIS, M.P.; PANGE, P.J.E.; GOUDEVENOS, J.; MOUTSOPOULOS, H.M. High prevalence of anti-cardiolipin and other autoantibodies in a healthy elderly population. **Clin. exp. Immunol**. 69: 557-565, 1987.
- MARAZZI, G. Reumatismo inflamatorio in corso di lebbra. [Inflammatory rheumatism during leprosy]. **Reumatismo**. 14:39-43, 1962.
- MARTINUZZO, M.E.; FORASTEIRO, R.R.; CARRERAS, L.O. Anti beta 2 glycoprotein I antibodies: detection and association with thrombosis. **Br J Haematol**. 89(2):397-402, 1995.
- MASSONE, C.; NUNZI, E.; RIBEIRO-RODRIGUES, R.; TALHARI, C.; TALHARI, S. SCHETTINI, A.P. et al. T regulatory cells and plasmacytoid dendritic cells in hansen disease: a new insight into pathogenesis? **Am J Dermatopathol**. 32(3):251-256, 2010.
- MATSUURA, E.; IGARASHI, Y.; FUJIMOTO, M.; ICHIKAWA, K.; KOIKE, T. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. **Lancet**. 336:177-178, 1990.
- MCADAM, K.P.W.J.; MUDD, D.; SHOENFELD, Y. Autoantibodies to DNA in leprosy: Antigenic similarities between DNA and mycobacterial phospholipids defined by human monoclonal antibodies. **Int J Lepr (Suppl)**. 52:597, 1984.
- MCNALLY, T.; PURDY, G.; MACKIE, I.J.; MACHIN, S.J.; ISENBERG, D.A. The use of an anti-beta2-glycoprotein-I assay for discrimination between anticardiolipin antibodies associated with infection and increased risk of thrombosis. **Br J Haematol**. 91(2): 471-473, 1995.
- MCNEIL, H.; CHESTERMAN, C.; KRILIS, S. Immunology and clinical importance of antiphospholipid antibodies. **Adv. Immunol**. 49:193-280, 1991.
- MCNEIL, H.P.; SIMPSON, R.J.; CHESTERMAN, C.N.; KRILIS, AS. Anti-phospholipid antibodies are direct against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: beta-2-glycoprotein I (apolipoprotein H). **Proc Natl Acad Sci USA**. 87: 4120-4124, 1990.
- MEDINA F.; CAMARGO A.; MORENO J.; ZONONANACACH A.; ACEVES-AVILA J.; FRAGA A. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies in Leprosy. **Br J Rheumatol**. 37(3):270-273, 1998.
- MISSI SM, ALMEIDA NETO E, SCHAFF S, GONÇALVES CR, RODRIGUES CJ, MARGARIDO LC. Contribuição ao estudo das artrites específicas em pacientes hansenianos. **Rev Hosp. Clin Fac Med São Paulo**. 40(1): 22-26, 1985.
- MIYAKIS, S.; LOCKSHIN, M.D.; ATSUMI, T.; BRANCH, D.W.; BREY, R.L.; CERVERA, R.; DERKSEN, R.H.; DE GROOT, P.G.; KOIKE, T.; MERONI, P.L.; REBER, G.; SHOENFELD, Y.; TINCANI, A.; VLACHOYIANNOPOULOS, P.G.; KRILIS, S.A. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). **J Thromb Haemost**. 4(2):295-306, 2006.
- MODLIN, R. L., HOFMAN, F. M., HORWITZ, D. A., HUSMANN, L. A., GILLIS, S., TAYLOR, C. R., AND REA, T. H. In situ identification of cells in human leprosy granulomas with monoclonal antibodies to interleukin 2 and its receptor. **J. Immunol**. 132(6), 3085-3090, 1984.
- MODLIN, R.L. The innate immune response in leprosy. **Curr Opin Immunol**. 22(1): 48-54, 2010.
- MODLIN, R.L.; MELANCON-KAPLAN, J.; YOUNG, S.M.; PIRMEZ, C.; KINO, H.; CONVIT, J.; REA, T.H.; BLOOM, B.R. Learning from lesions: patterns





of tissue inflammation in leprosy. **Proc Natl Acad Sci (USA)**. 85 (4): 1213-1237, 1988.

MODLIN, R.L.; REA, T.H. Leprosy: new insight into an ancient disease. **J Am Acad Dermatol**. 17(1):1-13, 1987.

MOLINA, J.F.; GUTIERREZ-UREÑA, S.; MOLINA, J.; URIBE, O.; RICHARDS, S.; DE CEULAER, C.; GARCIA, C.; WILSON, W.A.; GHARAVI, A.E.; ESPINOZA, L.R. Variability of anticardiolipin antibody isotype distribution in 3 geographic populations of patients with systemic lupus erythematosus. **Rheumatol**. 24(2):291-296, 1997.

MOUBASHER, A.D.; KAMEL, N.A.; ZEDAN, H.; RAHEEM, D.D. Cytokines in leprosy, I. Serum cytokine profile in leprosy. **Int J Dermatol**. 37(10):733-740, 1998.

NAAFS, B. Leprosy reactions. **Trop Geogr Med**. 46(2): 80-84, 1994.

NASH, M.J.; CAMILLERI, R.S.; KUNKA, S.; MACKIE, I.J.; MACHIN, S.J.; COHEN, H. The anticardiolipin assay is required for sensitive screening for Antiphospholipid antibodies. **J Thromb Haemost**. 2: 1077-1081, 2004.

NOUSSITOU, F.M.; SANSARRICK, H.; WALTER, J. Leprosy in children. WHO. **Geneva: witzerland**, 28p, 1976.

OBERMOSER, G.; BITTERLICH, W.; KUNZ, F.; SEPP, N.T. Clinical significance of anticardiolipin and anti-beta2-glycoprotein I antibodies. **Int Arch Allergy Immunol**. 135(2): 148-153, 2004.

OPROMOLLA, D.V.A. **Noções de Hanseologia**. 2. ed. Bauru: Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, 2000.

ORDI, J.; SELVA, A.; MONEGAL, F.; PORCEL, J.; MARTINEZ-COSTA, X.; VILARDELL, M. Anticardiolipin antibodies and dependence of a serum cofactor. A mechanism of thrombosis. **J Rheumatol**. 20:1321-1324, 1993.

OTTENHOFF, THM. Immunology of leprosy: lessons from and for leprosy. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**. 62(1):108-121, 1994.

PEREIRA, H.L.; RIBEIRO, S.L.; PENNINI, S.N.; SATO, E.I. Leprosy related joint involvement. **Clin Rheumatol**. 28(1): 79-84, 2009.

PERNAMBUCO, J.C.A. Artropatia inflamatória hansênica: estudo clínico-evolutivo, laboratorial e radiográfico [tese]. São Paulo: **Escola Paulista de Medicina**; 1998.

PETRI, M. Epidemiology of the Antiphospholipid Antibody Syndrome. **Review Article Journal of Autoimmunity**. 15:145-151, 2000.

PIERANGELI, S.S.; HARRIS, E.N.; DAVIS, S.A.; DE LORENZO, G. Beta 2-glycoprotein 1 (beta 2GP1) enhances cardiolipin binding activity but is not the antigen for antiphospholipid antibodies. **Br J Haematol**. 82(3):565-570, 1992.

PRADHAN, V.; BADAHERE, S.S.; SHANKAR KUMAR, U. Increased incidence of cytoplasmic ANCA(c-ANCA) and other autoantibodies in leprosy patients from western India. **Lepr Rev**. 75 (1): 50-56, 2004.

PREVEDELLO, F.C.; MIRA, M.T. Hanseníase: uma doença genética? **Anais Brasileiros de Dermatologia**. 82(5): 451-459, 2007.

REPKA, J.C.D.; SKARE, T.L.; SALLES, G. JR.; PAUL, G.M. Anticorpo anticardiolipina em pacientes com mal de Hansen. **Rev Bras Reumatol**. 41(1):1-6, 2001.

RIBEIRO, S.L.; PEREIRA, H.L.; SILVA, N.P.; NEVES, R.M.; SATO, E.I. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in leprosy patients with articular involvement. **Braz J Med Biol Res**. 41 (11) :1005-1010, 2008.

RIBEIRO, S.L.; PEREIRA, H.L.; SILVA, N.P.; SOUZA, A.W.; SATO, E.I. Anti-β2-glycoprotein I antibodies are highly prevalent in a large number of Brazilian leprosy patients. **Acta Reumatol Port**. 36(1): 30-37, 2011.

RIBEIRO, S.L.E; HLA PEREIRA, H.L.A.; SILVA, N.P.; SATO, E.I.; PASSOS, L.F.S.; MC DOS-SANTOS, M.C. Long-term persistence of anti- β2 glycoprotein I in treated leprosy patients. *in press Lupus* . 2014.

RIBEIRO, S.L.E; PEREIRA, H.L.A; SILVA, N.P; AND SATO, E.I. Autoantibodies in leprosy patients, with and without joint involvement, in the state of Amazonas. **Bras J Rheumatol**. 49 (5):547-561, 2009.

RIDLEY, D.S.; JOPLING, W.H: Classification of Leprosy according to immunity. A five group system. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**. 34(3):255-273, 1966.

RIDLEY, M.J.; RIDLEY, D.S. The immunopathology of erythema nodosum leprosum: the role of extravascular complexes. **Lepr Rev**. 54(2):95-107, 1983.

ROUBEY, R.A. Immunology of the antiphospholipid syndrome: antibodies, antigens,



and autoimmune response. **Thromb Haemost.** 82(2):656-661, 1999.

ROUBEY, R.A.; EISENBERG, R.A.; HARPER, M.F.; WINFIELD, J.B. 'Anticardiolipin' autoantibodies recognize beta 2-glycoprotein I in the absence of phospholipid. Importance of antigen density and bivalent binding. **J Immunol.** 154(2):954-960, 1995.

ROUBEY, R.A. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. **Arthritis Rheum.** 39(9):1444-1454, 1996.

ROVERANO, S.; PAIRA, S.; SOMMA, F. Lucio's Phenomenon: Report of two cases and review of the literature. **Journal of Clinical Rheumatology.** 6, p. 210 -213, 2000.

SALGADO, M.C. Manifestações reumatológicas da hanseníase. **Rev Bras Reumatol.** 24(3):97-104, 1984.

SAMPAIO, E.P.; OLIVEIRA, R.B.; WARWICK-DAVIES, J.; FARIA-NETO, R.B.; GRIFFIN, G.E.; SHATTOCK, R.J. T Cell-Monocyte Contact Enhances Tumor necrosis Factor- $\alpha$  Production in Response to Mycobacterium leprae. **The Journal of Infectious Diseases.** 182:1463-1472, 2000.

SAMPAIO, E.P.; SARNO, N. Expression and cytokine secretion in the states of immune reactivation in leprosy. **Braz J Med Biol Res.** 31(1):69-76, 1998.

SANMARCO, M.; SOLER, C.; CHRISTIDIES, C.; RAOULT, D.; WEILLER, P.J.; GEROLAMI, V.; BERNARD, D. Prevalence and clinical significance isotype of IgG anti-beta 2-glycoprotein I antibodies in antiphospholipid syndrome: a comparative study with anticardiolipina antibodies. **J Lab Clin Med.** 29:499-506, 1997.

SANTIAGO, M.B.; COSSERMELLI, W.; TUMA, M.F.; PINTO, M.N.; OLIVEIRA, R.M. Anticardiolipin antibodies in patients with infectious diseases. **Clin Rheumatol.** 8(1):23-28, 1989.

SANTOS, D.O.; SANTOS, S.L.; ESQUENAZI, D.; NERY, J.A.; DEFUYT, M.; LORRE, K.; AND VAN, H.H. Evaluation of B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) costimulatory molecules and dendritic cells on the immune response in leprosy. **Nihon Hansenbyo. Gakkai Zasshi.** 70(1), 15-24, 2001.

SCHWARZENBACHER, R.; ZETH, K.; DIEDERICHS, K.; GRIES UM.; KOSTNER GM, LAGGNER P.; PRASSL R. Crystal structure of human beta2-glycoprotein I: implications for phospholipid binding and the antiphospholipid syndrome. **Embo J.** 18: 6228-6239, 1999.

SCOLLARD DM, ADAMSLB, GILLIS TP, SHI, W.; KRILIS, S.A.; CHONG, B.H.; GORDON, S.; CHESTER-MAN, C.N. Prevalence of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a healthy population. **Aust N Z J Med.** 20:231-236, 1990.

SIELING, P.A.; JULLIEN, D.; DAHLEM, M.; TEDDER, T.F.; REA, T.H.; MODLIN, R.L.; AND PORCELLI, S.A. CD1 expression by dendritic cells in human leprosy lesions: correlation with effective host immunity. **J. Immunol.** 162(3), 1851-1858, 1999.

SINGH, I.; KAUR, S.; KHANDELWAL, N.; KAUR, I.; DEODHAR, S.D. Arthritis in leprosy: clinical, laboratory and radiological assessments. **Int J Lepr. Other Mycobact Dis.** 62(3):428-433, 1994.

STEINKASSERER, A.; BARLOW, P.N.; WILLIS, A.C, et al. Activity, disulphide mapping and structural modelling of the fifth domain of human beta 2-glycoprotein I. **FEBS Lett.** 1992; 313: 193-7.

TALHARI, S.; NEVES, R.G. Hansenologia. **Manaus, Brasil.** 1ª edição, p.108, 1984.

TALHARI, S.; NEVES, R.G.; PENNA, G.O.; OLIVEIRA, M.L.V. **Dermatologia Tropical: hanseníase**, 2006, 4. ed. Manaus: Editora Tropical.

TEIXIDÓ, M.; FONT, J.; REVERTER, J.C.; CERVERA, R.; TÀSSIES, D.; INGELMO, M.; ESCOLAR, G.; ORDINAS, A. Anti-beta 2-glycoprotein I antibodies: a useful marker for the antiphospholipid syndrome. **Br J Rheumatol.** 36(1):113-136, 1997.

THAWANI, G.; BHATIA, V.N.; MUKHERJEE A. Anticardiolipin antibodies in leprosy. **Indian J Lepr.** 66 (3): 307-314, 1997.

VALVERDE, C.R.; CANFIELD, D.; TARARA, R.; ESTEVES, M.I.; GORMUS, B.J. Spontaneous leprosy in a wild-caught cynomolgus macaque. **Int J Lepr Other Mycobact Dis.** 66(2): 140-148, 1998.

VIGNALI DA, COLLISON L.W.; WORKMAN C.J. How regulatory T cells work. **Nat Rev Immunol.** 8(7):523-532, 2008.

VON LANDENBERG, P.; LEHMANN, H.W.; KNÖLL, A.; DORSCH, S.; MODROW, S. Antiphospholipid antibodies in pediatric and adult patients with rheumatic disease are associated with parvovirus B19 infection. **Arthritis Rheum.** 48(7):1939-1947, 2003.



VOSS, A.; JACOBSEN, S.;HEEGAARD, N.H. Association of beta2-glycoprotein I IgG and IgM antibodies with thrombosis and thrombocytopenia. **Lupus**. 10(8): 533-538, 2001.

WALKER, S.L.; LOCKWOOD, D.N.J. Leprosy. **Clinics in Dermatology**. 25:165-72, 2007.

WALLIN, L.; BECKHAUSER, A.P.; HAIDER, O.; ARAUJO, F.; SILVA, M.B.; SKARE, T.L. Mal de Hansen, Anticorpos antifosfolípidos e obstrução das artérias fibulares. **Rev Bras Reumatol**. 49 (2): 181-187, 2009.

WHO/World Health Organization. Global leprosy situation, beginning of 2012. **Wkly Epidemiol Rec**. 87(34): 317-328, 2012.

YAMAMURA, M.; UYEMURA, K.; DEANS, R.J.; WEINBERG, K.; REA, T.H.; BLOOM, B.R.; MODLIN,R.L. Defining protective responses to pathogens: cytokines profiles in leprosy lesions. **Science**. 254 (5029): 277-279, 1991.

YAMAMURA, M.; WANG, X.H.; OHMEN, J.D.; UYEMURA, K.; REA, T.H.; BLOOM, B.R.; MODLIN, R.L. Cytokine patterns of immunologically mediated tissue damage **J Immunol**. 149(4): 1470-1475, 1992.