

**PP02 - Manifestações de padrão tuberculóide reacional na hanseníase dimorfa: estudo histoquímico e imuno-histoquímico comparativo, em biópsias cutâneas, entre reações tipo 1 ocorridas antes e durante a poliquimioterapia\***

*Manifestations of reactional tuberculoid pattern in borderline leprosy: comparative, histochemical and immunohistochemical study, in skin biopsies, between type 1 reactions occurred before and during multidrugtherapy\**

Jaison Antonio Barreto<sup>1</sup>  
Cleverson Teixeira Soares<sup>4</sup>

Andrea de Faria Fernandes Belone<sup>2</sup>  
José Roberto Pereira Lauris<sup>5</sup>

Raul Negrão Fleury<sup>3</sup>

**Resumo:** FUNDAMENTOS - Na hanseníase dimorfa é comum a ocorrência de reações tipo 1 antes, durante ou depois da poliquimioterapia (PQT). Trabalhos recentes sugerem que a reação tipo 1 seria um desequilíbrio imunológico entre citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias.

OBJETIVOS - Compreender melhor a fisiopatologia das reações tipo 1.

MÉTODOS - Estudaram-se biópsias cutâneas de 10 indivíduos com hanseníase dimorfa-tuberculóide reacional não tratada (DTR) e 10 dimorfos em reação reversa após o início da PQT (DRR), comparando-se os parâmetros morfológicos e imunológicos por meio de colorações HE e Faraco-Fite, e técnicas imuno-histoquímicas (CD4, CD8, CD20, CD79a, CD57, iNOS, IL-10, LAM e BCG).

RESULTADOS - Houve, nos DRR, mais macrófagos multivacuolados, maior marcação nos macrófagos para a enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e menos linfócitos T CD8+ ( $p < 0,05$ ). A fora a presença de bacilos típicos nos DTR e sua ausência nos DRR, não houve diferenças na baciloscopia ou na marcação para antígenos micobacterianos (LAM e BCG) entre os grupos. O número de células IL-10+ foi similar nos dois grupos, porém houve correlação negativa entre essa citocina e a proporção CD4/CD8 apenas nos pacientes DRR ( $p < 0,05$ ). Houve tendência à redução do infiltrado específico e ao maior número de células NK nos DRR.

CONCLUSÃO - Na presença de muitos bacilos viáveis em um paciente sem imunidade celular plena, haveria tendência à piora imunológica (*downgrading*). A PQT, ao reduzir a carga bacilar, melhoraria a imunidade celular (*upgrading*), com posterior desvio da imunidade adquirida para a inespecífica (resposta Th3), evoluindo para a cura.

Palavras-chave: Antibióticos combinados; Citocinas; Contagem de células; Granuloma; Hanseníase dimorfa; Óxido nítrico

**Abstract:** BACKGROUND - Type 1 reactions are common in borderline leprosy, and can occur before, during or after multidrugtherapy (MDT). Recent papers suggest that these reactions could be a result of an imbalance between proinflammatory and anti-inflammatory cytokines.

OBJECTIVE - To understand better the physiopathology of type 1 reactions.

METHODS - We studied skin biopsies from 10 non-treated patients with reactional borderline tuberculoid leprosy (BTR) and 10 from borderline leprosy with reversal reactions after the beginning of MDT (BRR), to compare morphological and immunological parameters by routine staining (H-E and Faraco-Fite) and immunohistochemical technics (CD4, CD8, CD20, CD79a, CD57, iNOS, IL-10, LAM and BCG).

RESULTS - We found, in BRR group, stronger staining for iNOS into macrofages, fewer CD8+ T cells and more multivacuolated macrofages than BTR group ( $p < 0,05$ ). Despite the presence of viable bacilli in BTR and its absence in BRR, there weren't differences in bacilloscopy and staining for mycobacterial antigens (LAM and BCG) between the groups. The number of IL-10+ cells was similar in both groups, but there was a negative correlation between this cytokine and the CD4:CD8 ratio only in BRR group ( $p < 0,05$ ). It was seen a tendency for a decreased specific infiltrate and increased number of NK cells in BRR group.

CONCLUSIONS - The presence of many viable bacilli in a patient with partial cellular immunity could worse the immunological status (*downgrading*). Once started MDT, the reduction bacilli charge would improve cellular immunity (*upgrading*), with latter shift to innate immunity (Th3 response), evolving to cure.

Keywords: Antibiotics, combined; Cytokines; Cell count; Granuloma; Leprosy, borderline; Nitric oxide

\* Trabalho realizado no Instituto Lauro de Souza Lima - Bauru (SP), Brasil.

<sup>1</sup> Mestre, médico dermatologista do Instituto Lauro de Souza Lima de Bauru - Bauru (SP), Brasil.

<sup>2</sup> Doutora, pesquisadora científica do Instituto Lauro de Souza Lima de Bauru - Bauru (SP), Brasil.

<sup>3</sup> Doutor, médico anatomopatologista do Instituto Lauro de Souza Lima de Bauru - Bauru (SP), Brasil.

<sup>4</sup> Doutor, médico anatomopatologista do Instituto Lauro de Souza Lima de Bauru - Bauru (SP), Brasil.

<sup>5</sup> Doutor, bioestatístico e professor doutor do Departamento de Odontologia Social da Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo, (SP), Brasil.

## INTRODUÇÃO

A hanseníase é doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, bacilo álcool-ácido resistente atóxico que tem tropismo por pele e ramos nervosos periféricos.<sup>1,2</sup> As manifestações clínicas da doença dependem do grau de imunidade do hospedeiro, ou seja, indivíduos anérgicos desenvolvem a hanseníase virchoviana, a qual cursa com comprometimento visceral; aqueles com imunidade celular parcial desenvolvem a hanseníase dimorfa, forma instável e sujeita a vários episódios reacionais antes, durante ou após a poliquimioterapia; e indivíduos com imunidade celular plena evoluem para a hanseníase tuberculóide, em que as reações são incomuns, porém extremamente destrutivas dos nervos.<sup>3,4</sup> Há várias hipóteses para a fisiopatogenia das reações tipo 1 (reações de hipersensibilidade mediada por células), variando desde reações auto-imunes à proliferação de bacilos quiescentes em local imunologicamente protegido, como os ramos nervosos.<sup>5,6</sup> Trabalhos recentes têm mostrado que nessas reações há, ao lado do aumento da resposta imunocelular (resposta Th1), também uma resposta imunossupressora/imunomoduladora (resposta Th2/Th3), mediada principalmente pela interleucina 10 (IL-10), a qual impediria destruição mais relevante dos tecidos por processos de hipersensibilidade.<sup>7</sup> No intuito de entender melhor os mecanismos da reação tipo 1, foi realizado este trabalho.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Foram selecionados, dos arquivos do Instituto Lauro de Souza Lima, 10 biópsias de casos de hanseníase dimorfa tuberculóide reacional não tratada e 10 de casos de hanseníase dimorfa com reação reversa, cuja clínica e histopatologia mostravam padrão francamente tuberculóide. As lâminas foram cortadas de forma seriada, submetidas às colorações hematoxilina-eosina e Faraco-Fite, e avaliadas conforme os critérios de Ridley.<sup>4</sup> Outras 10 lâminas foram cortadas para a contagem da população celular linfocitária (linfócitos T, B e NK) e avaliação da marcação para citocinas (interleucina-10 e iNOS), por meio de técnicas imuno-histoquímicas, na respectiva ordem: CD3, CD8, CD3 e CD8 (dupla coloração) (Figura 1), CD20, CD79, CD57 (NK), IL-10, iNOS (óxido nítrico sintase induzível), LAM (lipoarabinomanana), BCG. Devido à dificuldade de imunomarcagem para CD4 em material parafinado, optou-se pela dupla coloração para CD3 e CD8, tendo as células duplamente marcadas (*fast red* e DAB) sido consideradas CD8+, e as marcadas apenas pelo *fast red*, CD4+. Lâminas coradas apenas pelo CD3 ou pelo CD8 foram realizadas para confirmação da dupla coloração. A contagem de linfócitos T, NK e de células IL-10+ foi realizada quantitativa-

mente (células por mm<sup>2</sup>), e o restante semiquantitativamente, em todos os níveis do derma (superficial, médio e profundo), a saber: LAM e BCG - 0 a 6+; iNOS - 0 a 3+; linfócitos B - 0 a 4+. As leituras das lâminas foram feitas por três observadores independentes. Os resultados foram submetidos aos testes de Kruskal-Wallis, Mann-Whitney e correlação de Pearson. O nível de significância estatística adotado foi de 5%.

## RESULTADOS

Os resultados das avaliações quantitativas dos linfócitos T CD4+ e CD8+, NK (CD57+), células IL-10+ e das avaliações semiquantitativas das baciloskopias (Faraco-Fite), das células iNOS+, linfócitos B CD20+ e CD79+ e dos antígenos micobacterianos (LAM e BCG) estão na tabela 1. Na figura 2, em maior aumento, vê-se quadro histológico típico de reação na faixa tuberculóide. Foram encontrados, em níveis significativamente estatísticos ( $p < 0,05$ ), no grupo DRR, maior presença de macrófagos multivacuolados (apenas nos dimorfos tratados), maior marcação nos macrófagos para a enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS) (Figura 3) e menor número de linfócitos T CD8+. Afora a presença de bacilos típicos nos DTR e sua ausência nos DRR (Figura 4), não houve diferenças na bacilosopia ou na marcação para antígenos micobacterianos (LAM e BCG) (Figuras 5 e 6) entre os dois grupos. Os linfócitos B CD20+ e CD79+ (Figura 7) tenderam à localização perivascular nos dois grupos, porém também estavam dispersos na periferia dos granulomas. As células NK (CD57+) (Figura 8) e IL-10 positivas (Figura 9) estavam localizadas dentro e entre os granulomas. O número de células IL-10+ foi

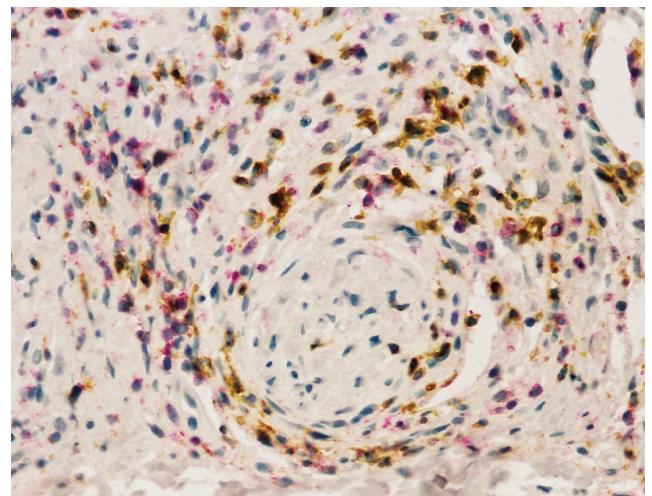


FIGURA 1: Infiltrado inflamatório mostrando linfócitos T CD4 e CD8 entremeados agredindo ramo nervoso. Imuno-histoquímica (Dupla coloração CD3 e CD8 - 200x)

**TABELA 1:** Avaliação quantitativa e semiquantitativa da população celular linfocitária T, B e NK, células IL-10+, células iNOS+, baciloscopia e antígenos micobacterianos em pacientes DTR e DRR (10 pacientes por grupo)

Parâmetro		Grupos	
		DTR	DRR
BACILOSCOPIA *	Média ± DP	3,1 ± 1,2	2,9 ± 1,52
	Mediana	3	3
LAM *	Média ± DP	3,5 ± 1,58	3,6 ± 1,58
	Mediana	3,5	3,5
BCG *	Média ± DP	3,6 ± 1,65	3,8 ± 1,62
	Mediana	3,5	4
CD4 **	Média ± DP	1289,90 ± 372,33	1105 ± 161,85
	Mediana	1340	1085
CD8 **	Média ± DP	1011,80 ± 223,01	792,60 ± 144,94
	Mediana	1004	824,5
CD4:CD8 **	Média ± DP	1,29 ± 0,34	1,41 ± 0,17
	Mediana	1,26	1,4
CD20 *	Média ± DP	2,70 ± 0,48	2,40 ± 0,52
	Mediana	3	2
CD79 *	Média ± DP	2,40 ± 0,70	2,40 ± 0,52
	Mediana	2,5	2
CD 57 **	Média ± DP	133,70 ± 118,99	299 ± 351,20
	Mediana	90,5	207,5
IL-10+ **	Média ± DP	66,50 ± 50,95	65 ± 23,12
	Mediana	47	61
iNOS+ *	Média ± DP	1,63 ± 0,74	2,30 ± 0,48
	Mediana	1,5	2

\* - Avaliação semiquantitativa

\*\* - Análise quantitativa

semelhante nos dois grupos, porém houve correlação negativa entre essa citocina e a proporção CD4/CD8 nos pacientes DRR ( $p < 0,05$ ). Houve tendência à redução do infiltrado específico (T CD4+ e B CD20+) e ao aumento do número de células NK no grupo DRR.

## DISCUSSÃO

Na hanseníase dimorfa, diferentemente da tuberculóide e da virchoviana, há sempre maior grau de alterações inflamatórias nas lesões granulomatosas (congestão, edema intersticial e intracelular e deposição de fibrina), provavelmente porque a capacidade imunocelular parcial leva à demora no reconhecimento antigênico, permitindo proliferação bacilar inicial maior. Quando o nível antigênico local é suficiente para estimular a reação imune, esta já demonstra sinais de hipersensibilidade. Principalmente nos dimorfos próximos ao pólo tuberculóide, ou seja, dimorfo-dimorfo (DD) e dimorfo-tuberculóide (DT)

com reação tipo 1 *ab initio* (antes do início da PQT), os níveis altos de antígenos frente a uma imunidade celular parcial levam aos fenômenos de hipersensibilidade mediada por células. Porém, como essa capacidade de destruição bacilar é parcial, há sempre uma percentagem de bacilos que permanecem viáveis, se multiplicam e podem passar a exercer efeito imunossupressor. Enquanto esse efeito imunossupressor não for suficiente para bloquear a imunidade celular, há episódios reacionais. Ao lado desse processo, no sentido de manter a homeostasia local, frente a uma agente atóxico, o organismo lança mão das citocinas imunomoduladoras/imunossupressoras, como a IL-10 e o TGFβ,<sup>8</sup> que suprimem temporariamente a resposta Th1, e o paciente vai piorando progressivamente a cada surto reacional, ou seja, tende a evoluir em direção ao pólo virchoviano.<sup>4,9</sup>

Em qualquer etapa dessa evolução de degradação, o início da poliquimioterapia promove a destruição bacilar.<sup>10</sup> Em cerca de metade dos dimorfos há evo-



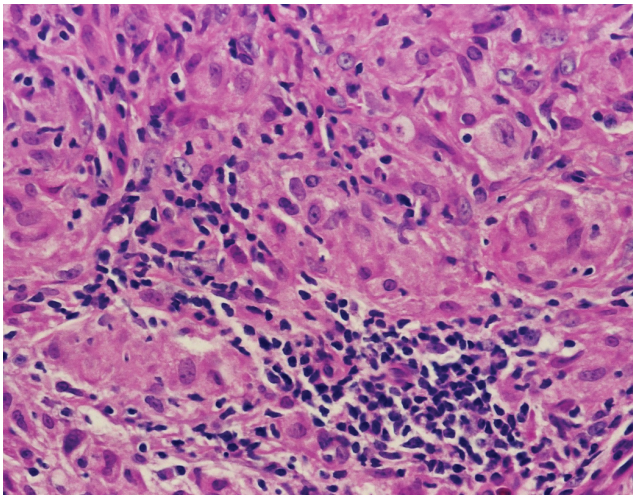


FIGURA 2: Granulomas de padrão tuberculóide com células epitelióides predominando e acúmulo focal de linfócitos (HE - 400x)

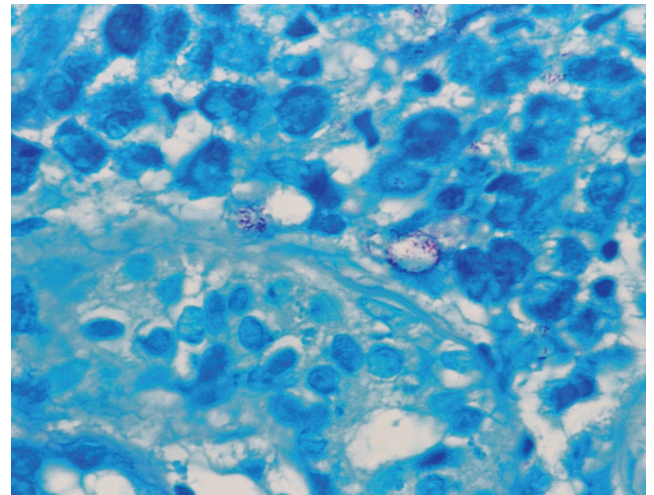


FIGURA 4: Baciloscopia da biópsia típica de quadro dimorfo em reação reversa: grumos de bacilos granulosos em macrófagos vacuolizados em meio a células epitelióides (3+ na escala de Ridley) (Faraco-Fite - 1000x)

lução natural para a cura, mas outros pacientes apresentam fenômenos reacionais antes da cura ou, mesmo, depois (notadamente os dimorfo-*virchovianos*).<sup>11</sup> Durante esses episódios, o quadro granulomatoso torna-se de padrão mais tuberculóide, com sinais de hipersensibilidade, e há redução da carga bacilar.<sup>12</sup> O exame morfológico (HE) de uma biópsia nessa fase dificilmente permite definir o caráter reverso, a não ser por meio de informações clínicas e/ou histopatológicas sobre a forma clínica prévia. Às vezes, porém, o achado de macrófagos multivacuolados, típicos da hanseníase na faixa *virchoviana* (DV e *virchovianos* subpolares), em meio a esse quadro francamente tuberculóide evidencia a degradação prévia e permite o diagnóstico de reversão (*upgrading*).<sup>4</sup>

Qual seria a causa da reação tipo 1 em dimorfos durante o tratamento? Uma primeira possibilidade seria a de que a ação bactericida da PQT, ao destruir os bacilos, eliminaria a secreção de LAM e PGL-1, sabidamente imunossupressores.<sup>13,14</sup> Essa redução de fatores supressores, frente à imunidade parcial dos dimorfos, poderia desequilibrar a balança no sentido da resposta Th1, provocando reações de hipersensibilidade aos antígenos no tecido.<sup>15</sup> Por que isso não ocorre em todos os indivíduos? Sabe-se que o grupo dimorfo é instável e que há um equilíbrio delicado entre imunidade celular e antígenos micobacterianos, que estão, em sua maioria, em localização intracelular (macrófagos, ramos nervosos, músculo eretor do pêlo, endotélio).<sup>3</sup> O que romperia esse equilíbrio? É

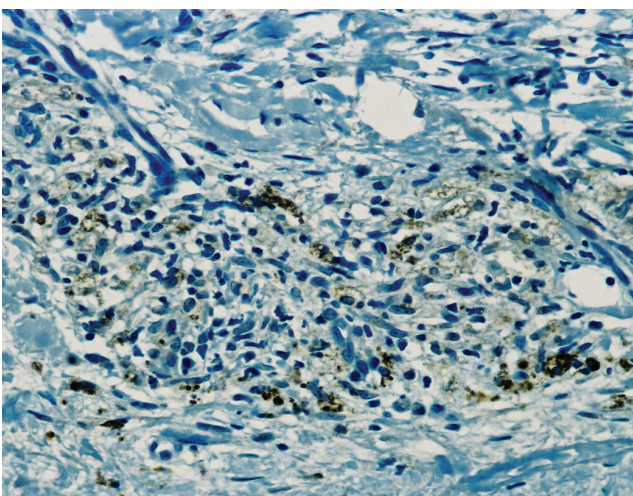


FIGURA 3: Reação granulomatosa mostrando células marcadas positivamente para a enzima óxido nítrico sintase induzível (3+ na escala semiquantitativa). Imuno-histoquímica (iNOS - 400X)

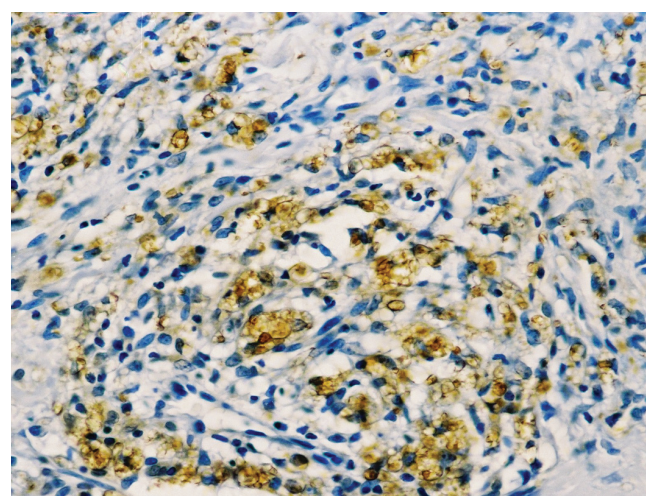


FIGURA 5: Macrófagos contendo grande quantidade de lipoarabinomanana superficial (5+ na escala semiquantitativa). Imuno-histoquímica (LAM - 400X)



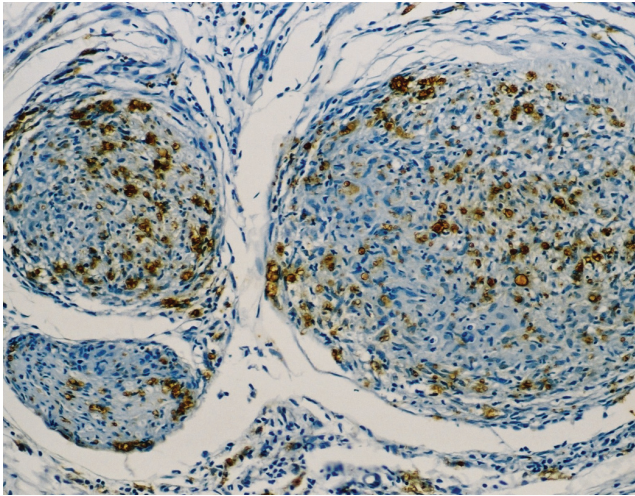


FIGURA 6: Ramo nervoso do derma profundo mostrando forte marcação para anticorpo antiMycobacterium bovis (6+ na escala semiquantitativa). Imuno-histoquímica (BCG - 200X)

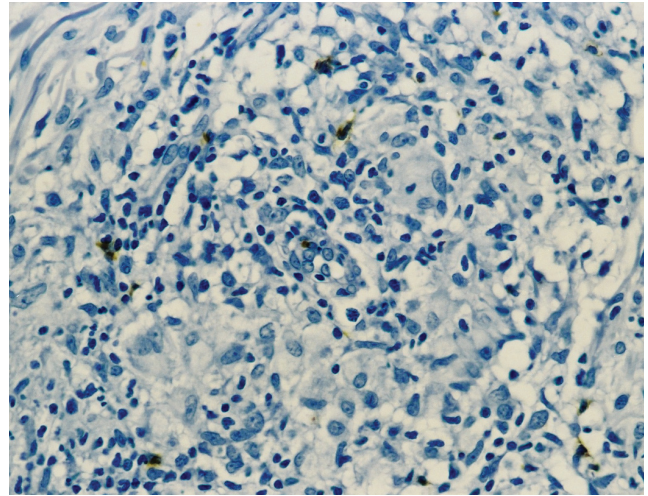


FIGURA 8: Células NK dispersas em meio à reação granulomatosa. Imuno-histoquímica (CD57 - 400X)

provável que uns poucos bacilos quiescentes, alojados em locais protegidos (como ramos nervosos, por exemplo), venham a proliferar, em condições adequadas, e que alguns deles morram, quer pela imunidade parcial do indivíduo dimorfo, quer pelo pobre metabolismo bacilar, até o ponto de estimular novamente a imunidade celular.<sup>16</sup> Quando a reação imune se faz no seio de um granuloma regressivo, há rotura de macrófagos e liberação de antígenos, potencializando a resposta Th1 e gerando o quadro reacional.<sup>6</sup>

A avaliação da população celular e de citocinas, bem como dos antígenos bacilares, revelou que nos pacientes DTR, em relação aos DRR, houve presença de bacilos típicos em meio ao granuloma epitelióide, indicando tendência à degradação; menor marcação

para a iNOS, indicando incapacidade destrutiva plena dos bacilos e menor resposta ao estímulo das citocinas Th1; maior quantidade de linfócitos T CD8+ (provavelmente supressoras, devido aos parâmetros acima); ausência de macrófagos multivacuolados, devido a o estado de degradação estar no início; e os níveis de IL-10 não tiveram correlação com a correlação CD4:CD8, indicando processo ativo, já que, na ausência de tratamento, essa correlação não se altera nas diversas formas clínicas. Todos esses dados são consistentes com o estado de degradação do grupo DTR.

Nos DRR, as biópsias e/ou histórias clínicas prévias foram compatíveis com as formas DD, DV e virchoviana subpolar, na maioria dos casos. A comparação dos padrões histológicos prévios com o padrão

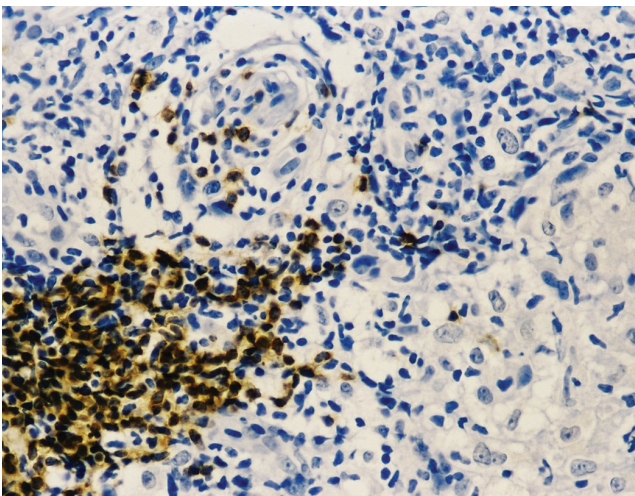


FIGURA 7: Linfócitos B ativados e plasmócitos formando acúmulos na periferia de granuloma. Imuno-histoquímica (CD79 - 400X)

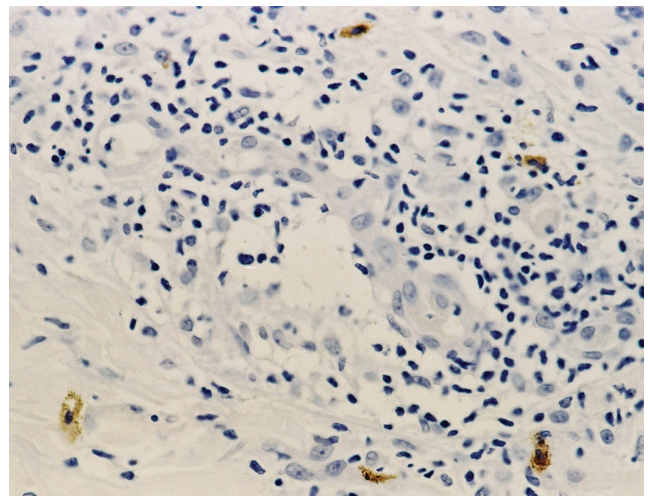


FIGURA 9: Células mononucleares imunomarcadas para IL-10 em meio ao infiltrado linfo-histiocitário perivascular. Imuno-histoquímica (IL-10 - 400X)

reacional dos DRR revela reação reversa. De fato, foram encontrados macrófagos multivacuolados (células de Virchow) em meio às células epitelióides apenas no grupo DRR ( $p < 0,05$ ), caracterizando degradação prévia. Em relação ao grupo DTR, a ausência de bacilos típicos, a menor quantidade de linfócitos T CD8+ e a maior marcação das células para a iNOS demonstram reatividade imune mais eficiente em relação aos não tratados. Além disso, o fato de haver, apenas no grupo tratado, correlação negativa entre o número de células IL-10+ e a relação CD4:CD8, e de haver tendência à diminuição também de linfócitos B associada ao aumento do número de células NK, em relação ao grupo DTR, significa imunomodulação. Na ausência de bacilos viáveis e presença de bacilos granulomas, uma proliferação bacilar pequena poderia ser contida pela imunidade celular local; ao expor antígenos intracelulares, desencadearia resposta Th1, por vezes com hipersensibilidade. No intuito de manter a homeostase, linfócitos CD4 reguladores, estimulados pela IL-2 através do IL-2r (CD25), produziram IL-10. Caso não restassem mais bacilos típicos após a reação, haveria desvio para a imunidade inespecífica, caracterizada pelo aumento de células NK e redução do infiltrado específico (linfócitos T e B), com reação autolimitada e evolução para a cura.<sup>17</sup>

## CONCLUSÕES

a. A presença de grupamentos de macrófagos multivacuolados (células de Virchow) em meio às células epitelióides, em biópsias de reação tipo 1, é indicativa de que esse indivíduo portador de hanseníase dimorfa sofreu prévia degradação em direção ao pólo virchoviano.

b. A presença de bacilos típicos no interior de granulomas de padrão DTR em lesão estabelecida é a marca da resistência imune parcial desses indivíduos, os quais são incapazes de destruir e processar todos

os bacilos. É provável que a permanência e progressiva proliferação desses bacilos típicos, pelas modificações imunossupressoras que induzem nos granulomas e que resultam no aumento do número e extensão das lesões cutâneas, seja responsável pela degradação dos dimorfos no sentido do pólo virchoviano.

c. Não há diferenças morfológicas consistentes entre os granulomas DTR e D-RR, sugerindo mecanismos imunes semelhantes para o desenvolvimento das reações tipo 1.

d. Como já relatado em trabalhos prévios, demonstrou-se coexistência de padrões Th1 e Th2/Th3 nas biópsias de lesões de pacientes dimorfos com reação tipo 1, sugerindo que sempre há necessidade de resposta moduladora, a qual pode tornar-se imunossupressora, caso haja a influência local da imunossupressão induzida pelo bacilo.

e. As diferenças encontradas nos estudos imuno-histoquímicos, entre os dois grupos estudados, na população celular e no número de células imunomarcadas para iNOS e IL-10, sugere que no primeiro grupo (DTR) a IL-10 teria um papel imunossupressor, devido à proliferação progressiva de bacilos íntegros. Já no grupo D-RR, na ausência de bacilos viáveis, a IL-10 atuaria como imunomoduladora, desarmando a imunidade adaptativa e desviando para a resposta inespecífica. Assim, a reação tipo 1 em paciente dimorfo representa uma manifestação da imunidade celular, embora essa possa ocorrer de forma desequilibrada, gerando destruição tecidual, principalmente em nervos. Para a manutenção da homeostase, o organismo lança mão dos mecanismos reguladores, como a IL-10. Havendo bacilos viáveis e incapacidade do sistema imune de destruí-los, essa tentativa de regulação acaba convertendo-se em imunossupressão (DTR). Caso todos os bacilos sejam mortos, a regulação faz com que a resposta adaptativa seja progressivamente substituída pela resposta inespecífica, autolimitando a reação e evoluindo para □

## REFERÊNCIAS

1. Shepard CC, McRae DH. Mycobacterium leprae in mice: minimal infectious dose, relationship between staining quality and infectivity, and effect of cortisone. *J Bacteriol.* 1965; 89:365-72.
2. Srinivasan H. Disability deformity and rehabilitation. In: Hastings RC, editor. *Leprosy.* 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1994. p.411-47.
3. Job CK. Pathology of leprosy. In: Hastings RC, editor. *Leprosy,* 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 193-224.
4. Ridley DS. *Skin biopsy in leprosy,* 2nd ed. Switzerland: CIBA-GEIGY; 1987.
5. Ottenhoff THM. Immunology of leprosy: new developments. *Trop Geogr Med.* 1994; 46:72-80.
6. Opromolla DVA. As reações tipo I [Editorial]. *Hansen Int.* 2001; 26: 89-90.
7. Atkinson SE, Khanolkar-Young S, Marlowe S, Jain S, Reddy RG, Suneetha S, et al. Detection of IL-13, IL-10, and IL-6 in the leprosy skin lesions of patients during prednisolone treatment for type 1 (T1R) reactions. *Int J Lepr.* 2004; 72:27-34.
8. Starlz TE, Zinkernagel RM. Antigen localization and migration in immunity and tolerance. *N Engl J Med.* 1998; 339:1905-13.
9. Belone AFF. Hanseníase na faixa tuberculóide: estudo comparativo entre manifestações tórpidas e reacionais através de avaliações de antígenos micobacterianos e de parâmetros representativos de hipersensibilidade mediada por células, em biópsias cutâneas.[Tese]. São Paulo: Universidade Estadual Paulista - UNESP; 2004.
10. Trindade MAB. Evolução histológica de reativações da hanseníase durante ou após o tratamento. [Tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina - UNIFESP;1996.
11. Naafs B, Wheate HW. The time interval between the start of anti-leprosy treatment and the development of reactions in borderline patients. *Lepr Rev.* 1978; 49:153-7.
12. Pfaltzgraff RE, Ramu G. *Clinical Leprosy.* In: Hastings, RC, editor. *Leprosy.* 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1994. p. 237-87.
13. Silva CL, Faccioli LH, Foss NT. Suppression of human monocyte cytokine release by phenolic glycolipid-1 of Mycobacterium leprae. *Int J Lepr.* 1993; 61:107-8.
14. Roitt I, Brostoff J, Male D. Imunidade às bactérias e aos fungos. In: *Imunologia.* 5a ed. São Paulo: Manole; 1999. p. 229-42.
15. Khanolkar-Young S, Snowdon D, Lockwood DNJ. Immunocytochemical localization of inducible nitric oxide synthase and transforming growth factor-beta (TFG-β) in leprosy lesions. *Clin Exp Immunol.* 1998; 113:438-42.
16. Shetty VP, Wakade A, Antia NH. High incidence of viable Mycobacterium leprae in post-MDT recurrent lesions in tuberculoid leprosy patients. *Lepr Rev.* 2001; 72:337-44.
17. Weiss E, Mamelak AJ, La Morgia S, Wang B, Feliciani C, Tulli A, et al. The role of interleukin 10 in the pathogenesis and potential treatment of skin diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50:657-75.

---

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Jaison Antonio Barreto  
 Rodovia Comandante João Ribeiro de Barros,  
 Km 225/226  
 Caixa Postal 3.021  
 17034-971 - Bauru - SP  
 Tel./Fax: (14) 3103-5910 / 3103-5914  
 E-mail: jaisonbarreto@yahoo.com.br