

ESTUDO DO FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA (TNF α) EM PACIENTES COM REAÇÃO HANSÊNICA TIPO 1 E 2

Augusto Wagner Santos Nunes ¹
Aline de Araújo Freitas ²

INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma doença crônica causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) um bacilo intracelular obrigatório que apresenta tropismo por macrófagos de pele e células de Schwann dos nervos periféricos (CARNEIRO *et al.*, 2021). Sendo, portanto, uma doença crônica, debilitante, predominantemente do sistema nervoso periférico, caracterizada pelo comprometimento dos nervos periféricos e consequente perda sensorial (KOLLA *et al.*, 2021).

A hanseníase pode ser classificada segundo a classificação de Ridley e Jopling de 1966 a qual se baseia em achados clínicos, baciloscópicos, histopatológicos e imunológicos classificando a hanseníase em dois polos estáveis; tuberculoide (TT) e lepromatoso (LL) e três apresentações instáveis, bordeline-tuberculoide (BT), borderline-borderline (BB) bordeline-lepromatoso (BL). Outro sistema de classificação utilizado é o da OMS que se baseia no número de lesões de pele, podendo ser classificados em paucibacilares (PB), até 5 lesões de pele, e em geral correspondem as formas TT e BT, e multibacilares (MB), que apresentam mais de 5 lesões de pele, e em geral correspondem as formas BL e LL (CARNEIRO *et al.*, 2021).

Além das formas clínicas clássicas da hanseníase os pacientes podem desenvolver episódios agudos imuno-inflamatórios denominados reações hansenícas. As reações podem ocorrer antes, durante ou após a MDT, interrompendo o curso crônico da doença. Existem dois tipos de reação hanseníca: Reação tipo 1 (RT1) também chamada de reação reversa (RR) e Reação tipo 2 (RT2) ou Eritema Nodoso

¹ Universidade Evangélica de Goiás-UniEVANGÉLICA, E-mail: agosto.w.s.n@gmail.com

² Universidade Evangélica de Goiás-UniEVANGÉLICA, E-mail: alinefreitas2@gmail.com

Hansênico (ENH). Alguns estudos têm confirmado a presença de altos níveis de citocinas pró-inflamatórias durante a vigência dos episódios reacionais, diante disso, esse estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre o papel da citocina TNF - α na patogênese da reação hansênica tipo 1 e 2 a fim de investigar a correlação desta com a ocorrência de reações hansênicas tipo 1 e tipo 2.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, uma linha de pesquisa que permite a síntese de diversos estudos publicados, possibilitando conclusões a respeito de uma área específica. A questão norteadora da pesquisa foi: “Qual é a relação da citocina TNF α com a ocorrência de reações hansênicas e lesão neural?”. Para responder tal questionamento, foram selecionados artigos científicos publicados entre 2017 a 2022, os quais foram consultados nas bases de dados PubMed e SciELO, utilizando os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) nas buscas: “Leprosy reaction and TNF - α ” e seus correspondentes na língua portuguesa. Os critérios de exclusão foram de estudos que não contemplem a questão norteadora do estudo. Os estudos foram selecionados inicialmente pela leitura do título e resumo, e posterior leitura na íntegra para colher os dados necessários para as análises dos fatores propostos.

RESULTADOS

A hanseníase é uma doença que cursa com perda de sensibilidade e lesões associadas com perda de mielina em células de Schwann. (DE SOUSA; SOTTO; QUARESMA, 2017). Na neuropatia associada à hanseníase, a presença do bacilo nos nervos periféricos e células de Schwann induzem uma resposta imune mediada por macrófagos e outras células que eventualmente levam ao aparecimento das lesões imuno-mediadas. Sendo assim, o TNF- α (uma citocina pró-inflamatória que participa de vários processos biológicos, incluindo a regulação das respostas imunes inatas e adaptativas) apresenta-se como importante citocina envolvida na medição de dano neural (CARNEIRO *et al.*, 2021; SANTOS *et al.*, 2021; MORIMOTO *et al.*, 2017).

O fato é que, ao superar algumas barreiras físicas e alcançar as células de Schwann, o *M. leprae*, inicialmente causa lesão intrínseca da célula, causando uma desmielinização inicial para estabelecer a infecção e colonizar as células. Posteriormente desencadeia uma resposta imune via TNF- α que vai promover a apoptose das células de Schwann. Nesse sentido, a célula perde suas principais funções de mielinização e exportação de metabólitos (lactato e piruvato) do axônio. Evidências recentes sugerem ainda, que a desmielinização do axônio ocorre em função da interação do PGL-1 (antígeno específico do *M. leprae*) com a glia mielinizante. A desmielinização e o dano axonal são iniciados por macrófagos infectados que patrulham os axônios. O PGL-1 induz óxido nítrico sintase em macrófagos infectados que resulta em axônios danificados (PINHEIRO *et al*, 2018; YONEMOTO *et al*, 2022).

Foi demonstrado ainda, que diferentes que compõem o *M. leprae* podem ser caracterizadas como ligantes e potenciais simuladores de receptores Toll-Like (TLR), principalmente do TLR2. Nesse sentido, estudos vem relacionando, também, a ativação e expressão de TLR2, em pacientes com hanseníase, com a indução da apoptose em células de Schwann. Outro receptor que parece ter relação com o dano neural, são os receptores intracelulares e plasmáticos NOD, já que foi observado a produção de TNF em células que expressavam NOD 1 e NOD 2 e estimuladas pelo *M. leprae*, citocina essa que parece ter papel fundamental na lesão neural como já descrito (PINHEIRO *et al*, 2018).

Segundo Carneiro *et al.*, 2021, as reações hansênicas podem ocorrer antes, durante ou após a terapia contra a hanseníase, sendo caracterizados por uma resposta imune exagerada do hospedeiro à infecção pelo *M. leprae* e sua prevalência gira em torno de 30 a 50% dos pacientes diagnosticados.

São classificadas em Reação do Tipo I ou Reação Reversa (RR) e em Reação do tipo II ou Eritema Nodoso Hansênico (ENH). A Reação do tipo I é representada por reações locais de hipersensibilidade tardia (DTH) caracterizadas pela infiltração de células T CD4+ e inflamação granulomatosa responsável pelas lesões neurais (GELUK, 2018; KHADILKAR, PATIL, & SHETTY, 2021). Sendo assim, está associada ao aumento abrupto da imunidade celular, e à secreção tecidual de citocinas Th1 (IL-

2 e IFN γ) e outras citocinas pró-inflamatórias, como o TNF - α , IL-12, IL-1, além da quimiocinas MCP-1 (FROES JR; TRINDADE; SOTTO, 2020).

A Reação do tipo II desenvolvem resposta Th2 associada com presença de imunocomplexos circulantes e depositados nos tecidos (GELUK, 2018; KHADILKAR, PATIL; SHETTY). Dessa forma, a RT2 relaciona-se com deposição de complexos imunes cuja formação pode estar associada com a alta carga bacilar e grande produção de anticorpos, resposta típica do perfil Th2. Sua imunopatogênese tem sido associada com altas concentrações de TNF - α , infiltração neutrofílica e ativação do sistema complemento (FROES JR; TRINDADE; SOTTO, 2020).

Assim sendo, pode-se afirmar que a altos níveis de IFN e TNF- α parecem funcionar como uma faca de dois gumes, pois, produz o efeito benéfico de eliminação dos bacilos, entretanto, também causa desmielinização e subsequente perda ou comprometimento da função nervosa. Neste contexto, citocinas como TNF - α , IL-6 e IL-17, contribuem para a evolução da lesão neural e deformidades que são típicas de algumas formas da hanseníase (ANGST *et al.*, 2020; CARNEIRO *et al.*, 2021; AARÃO *et al.*, 2018).

CONCLUSÃO

A hanseníase é uma doença infecciosa crônica que apresenta tropismo por macrófagos de pele e células de Schwann dos nervos periféricos. Há de ressaltar os episódios imuno-inflamatórios agudos denominados reações hansênicas, que tem íntima relação com algumas citocinas inflamatórias, sendo a principal delas o TNF - α . O fato é que o TNF - α apresenta um efeito paradoxal, pois, está envolvida nos mecanismos responsáveis pela eliminação dos bacilos, mas em contrapartida pode causar comprometimento da função nervosa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AARÃO, T. L. S. *et al.* Nerve growth factor and pathogenesis of leprosy: Review and update. **Frontiers and Immunology**, v.9, p. 1-8, May 2018.

ANGST, D. B. M. *et al.* Cytokine levels in neural pain in leprosy. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 23, 2020.

CARNEIRO, S. A. M. *et al.* Lesão neural hansênica: Papel da neurotrofina NGF e da citocina TNF α . **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, 2021.

CARRA, B. B. G. Avaliação da polarização de macrófagos em coculturas com células de Schwann infectadas pelo *Mycobacterium leprae*. 2018. (CARRA, 2018)

CASTRO, N. C.; COLL, H. S.; SÁENZ, L. A. Micronutrientes: un eslabón clave en la inmunopatogénesis de la lepra. **Salud (i) Ciencia**, v. 23, n. 5, p. 1-10, 2019.

DE SOUSA, J. R.; SOTTO, M. N.; QUARESMA, J. A. S. Leprosy as a complex infection: Breakdown of the Th1 and Th2 immune paradigm in the immunopathogenesis of the disease. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 8, n. NOV, p. 18–21, 2017.

FROES JR, L. A. R.; TRINDADE, M. A. B.; SOTTO, M. N. Immunology of leprosy. **International Reviews of Immunology**, v. 41, n. 2, p. 72-83, 2020.

GELUK, A. Correlates of immune exacerbations in leprosy. **Seminars in immunology**. Academic Press. p. 111-118, 2018.

KHADILKAR, S. V.; PATIL, S. B.; SHETTY, V. P. Neuropathies of leprosy. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 420, 2021.

KOLLA, V. K. *et al.* A study on the impact of genetic polymorphisms of cytokines TNF α , IFN γ and IL10 in South Indian leprosy patients. **Indian Journal of Dermatology**, v. 66, n. 2, p. 138, 2021.

MORIMOTO, A. *et al.* Inflammatory serum cytokines and chemokines increase associated with the disease extent in pediatric Langerhans cell histiocytosis. **Cytokine**, v. 97, p. 73-79, 2017.

PINHEIRO, R. O. *et al.* Innate immune responses in leprosy. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 518, 2018.

SANTOS, E. C. *et al.* Study of TNF-a, IFN-c, TGF-b, IL-6, and IL-10 Gene Polymorphism in Individuals from the Leprosy-Endemic Area in the Brazilian Amazon. **Journal Of Interferon e Cytokine Research**, v. 41, n 3, 2021.

YONEMOTO, A. C. F. *et al.* Fisiopatologia da hanseníase: resposta imunológica relacionada às formas clínicas. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 9, 2022.