

ERYTHEMA NODOSUM LEPROSUM E GRANULOMA RADIADO DE MIESCHER

PAULO HOMEM DE MELLO*

Em 1947, Miescher³ assinalou a presença de lesão histológica constante, singular e característica em casos de eritema nodoso de origem cibazólica e infecciosa. O autor argumenta que, a este quadro granulomatoso característico, não identificável com nenhuma formação até então conhecida ("*charakteristische granulomatöse Bildungen feststellen, welche sich mit keiner bisher bekannten Formation identifizieren liessen*"), seria razoável atribuir também uma etiologia específica. Assim, o eritema nodoso, éle próprio, seria elevado à categoria de processo infeccioso específico, cuja aparente poli-etilogia corresse à conta de um fenômeno de biotropismo. Como ocorre com o hérpes associado a certas infecções, o eritema nodoso seria "*eine infektiöse affektion sui-generis*", possivelmente uma virose condicionada ao fenômeno de Milian.

Porém, o que rios interessa fixar precisamente nesta nota é o quadro estrutural do chamado "granuloma histiocitário radiado" a fim de poder compará-lo com os achados de outros observadores.

Em publicação de 1950, Miescher⁴ assim o descreve: "Os nódulos são constituídos por histiócitos, pequenos e polimorfos, entremeados de leucócitos e restos leucocitários. Localizam-se no limite dermo-hipodérmico, nos septos conectivos interlobulares ou mesmo no interior dos lóbulos adiposos subcutâneos. Já podem ser vistos do primeiro ao terceiro dia da erupção. São encontrados em variados estádios de evolução, desde pequenos aglomerados de histiócitos com disposição radiada a nódulos providos de fissura central, limitada por histiócitos dispostos perpendicularmente em paliçada, e nódulos maiores de orientação pluricêntrica. Por vèzes, no centro dos nódulos, restos leucocitários, sinais de lesão protoplasmática ou leucócitos fagocitados por histiócitos. Os nódulos nunca faltam, embora em número variável, e nem se confundem com nenhuma outra formação conhecida. Além destas etapas evolutivas, observam-se todos estádios involutivos, que culminam com a invasão de gigantócitos (tipo Langhans ou de corpo estranho), o que, nos casos antigos, indica a fase final de reabsorção do processo".

Aceitando-se que as formações descritas por Miescher constituam efetivamente lesão estrutural patognomônica de eritema nodoso clássico, o achado delas no chamado eritema nodoso da lepra viria dirimir a antiga polêmica sobre a identidade desta condição. Os quatro estudos publicados no último decênio, repartiam-se igualmente entre comunicações positivas e comunicações negativas.

Coube a Portugal⁹ a prioridade de manifestar-se em 1950: "...demonstramos ter encontrado, em 3 casos de lepra aguda nodosa, um esboço do granuloma histiocitário radiado, descrito por Miescher como lesão específica do eritema nodoso. Posteriormente, mostramos ao Prof. Miescher nossos preparados, tendo dele a confirmação do nosso achado". Dois anos depois, Portugal, Carneiro & Zeo¹¹ relatam um caso de eritema nodoso leproso comprovado em criança, no qual encontraram também aglomerados histiocitários que corresponderiam ao granuloma de Miescher. Finalmente, em sim-

* Médico do D.P.L. (São Paulo). Encarregado da Secção de Anatomia Patológica e Patologia Experimental do Instituto de Pesquisas Científicas.

póio sôbre eritema nodoso da lepra (1956), Portugal¹⁰ resume suas observações sôbre o assunto nos seguintes termos : "Nosso material de estudo provém de 12 casos diferentes, sendo 10 de etiologia leprosa, um infantil (de origem tuberculosa) e outro de causa desconhecida. Nos dois últimos foram encontrados os nódulos típicos com todos os caracteres. Em 9 dos lepróticos observamos lesões que consideramos muito semelhantes às descritas por Miescher". E mais adiante: "O fato de não possuírem as formações histiocitárias, na lepra, a mesma disposição e estrutura dos nódulos de Miescher — sobretudo a ausência da fenda central — deve-se, a nosso ver, à existência de um elemento perturbador representado pelas antigas lesões lepromatosas e seus germes. O sistema retículo-endotelial, de onde provêm os histiócitos, estando quase totalmente bloqueado pelo *Mycobacterium leprae*, não pode responder ao estímulo causal de forma idêntica à dos outros casos".

Em duas publicações sucessivas sôbre a histologia do eritema nodoso leproso (1950-1), também Orbaneja & Perez⁶⁻⁷, examinando 14 espécimes, assinalaram a presença do granuloma radiado. Segundo estes autores a formação poderia ser vista na "fase inicial" e na "fase de estado" dos nódulos, desaparecendo depois. Insistem na observância da técnica usada por Miescher, especialmente na fixação dos fragmentos pelo Bouin, sem o que não conseguiram preparar adequadamente para a observação do granuloma.

Em 1953, Wade¹² apresentou ao Congresso de Madri interessante comunicação sobre a natureza dos surtos reacionais recidivantes nodulares. Em 23 espécimes, provenientes de lesões crônicas, refere não ter encontrado em nenhum deles o granuloma descrito por Miescher.

Concordam com os de Wade os resultados negativos obtidos por Pepler, Kooij & Marshall ⁸, que praticaram biopsias profundas (a fim de observar convenientemente a hipoderme) em 19 pacientes lepromatosos cujas lesões de eritema nodoso tinham todas, exceto uma, não mais do que 7 dias desde o aparecimento.

Vemos assim que os observadores dividiam-se igualmente entre verificações opostas: Portugal e Orbaneja & Perez pela afirmativa, Wade e Pepler, Kooij & Marshall pela negação. A estas observações é importante ajuntar o depoimento de Rath de Souza¹² que, em muitos anos de trabalho, tendo examinado algumas centenas de espécimes, diz-nos que: "Nas biopsias de reação leprótica que temos observado pessoalmente, nunca pudemos encontrar este tipo de lesão".

Recente trabalho de Helwig¹ (1961), estudo histológico comparativo entre o eritema nodoso da lepra e o comum, desperta de novo a atenção dos interessados pelo assunto. Doze lepromatosos em surto nodular foram biopsiados, cada um deles cinco vezes com intervalos de 2 em 2 ou 3 em 3 dias. Pois bem, nestes 60 espécimes declara o autor não ter encontrado nenhuma vez o granuloma histiocitário de Miescher. Parece, pois, que nos últimos tempos, ao menos no que toca à lepra, o granuloma de Miescher vem apresentando certa recalcitrância em deixar-se observar..

Há alguns anos têm sido objeto de nossos estudos 150 preparados histológicos de lesões de eritema nodoso leproso. Trata-se de espécimes colhidos por nós mesmos, conhecido o tempo entre o aparecimento da lesão e a excisão do fragmento. Nêles jamais chamou-nos a atenção a presença de "granulomas característicos, não identificáveis com nenhuma estrutura conhecida". Entretanto, como os não tivéssemos procurado deliberadamente e como autores mais bem sucedidos aconselham examinares-se espécimes recentes e profundos, decidimos destacar de nosso material 58 preparados provenientes de lesões colhidas entre o 1.º e o 15.º dia da erupção e retiradas com porção suficiente de hipoderme.

Reexaminando detidamente estes preparados, corados pela hematoxilina-eosina, após fixação em formol, nada encontramos que alterasse nossa opinião. Contudo, desbastamos os blocos e confeccionamos nova série. Este

terceiro exame resultou também negativo. Há, sem dúvida, certos aspectos dignos de reparo, embora destituídos de interesse para observadores tão experimentados como os citados. Dada a freqüência de vascularites (Orbaneja as considera como elemento primário fundamental do eritema nodoso leproso), por simples questão de orientação de corte pode pequeno vaso, de paredes infiltradas pelo processo inflamatório e luz obliterada pelo espessamento da íntima, simular estrutura radiada. O encontro eventual de pequenos aglomerados histiocitários não é de surpreender, pois as lesões lepromatosas associadas são elas próprias da mesma composição celular, nem nos parece razoável atribuir disposição radiada ao ajuntamento de algumas poucas células. Também, raramente, pudemos observar necrose de uma ou outra célula gordurosa com a presença de gigantócito de corpo estranho no foco.

"A impressão que tenho (diz Rath de Souza¹²) é de que, embora na reação leprótica se possam encontrar formações cujo aspecto sugere o de granuloma radiado de Miescher, elas não são, porém, absolutamente iguais a ele, ou, pelo menos, não se apresentam tão típicas". A análise detida de nosso material levamos a aceitar literalmente este depoimento, com exceção da última alternativa. Como sucedeu a Wade, Pepler e Helwig, não encontramos nenhuma formação que merecesse ao menos o nome ambíguo de "granuloma de Miescher atípico".

Se relemos com atenção os trabalhos de Portugal e de Orbaneja, saltam à vista as reservas com que os autores cercam o achado de formação que, segundo Miescher, é característica, inconfundível e sempre presente. Portugal repetidas vezes, que são outros tantos exemplos de rigor científico, exprime sua insatisfação: "...mostramos ao Prof. Miescher nossos preparados, tendo dele obtido a confirmação do nosso achado". .. demonstramos ter encontrado um esboço do granuloma radiado" — "...lesões muito semelhantes às descritas por Miescher" — e por fim chega a formular uma hipótese para explicar — "o fato de não possuírem as formações histiocitárias, na lepra, a mesma disposição e estrutura dos nódulos de Miescher", o que, com a devida vênia, constitui uma prova de "ignotum per ignotius". Quanto a Orbaneja limita a presença do granuloma radiado às primeiras fases do nódulo e coloca a evidência do granuloma na dependência do Bouin. A nosso ver, a documentação fotomicrográfica de ambos êstes autores é a melhor explicação das restrições que transparecem nas suas comunicações.

O desacordo entre os leprólogos não nos parecerá estranho quanto à análise da bibliografia, verificamos que a assiduidade, a natureza e a significação atribuídas por Miescher a estas formações são ainda motivo de controvérsia entre os estudiosos do eritema nodoso clássico.

Já 8 anos antes de Miescher, Wallgren & Gnosspelius¹⁴ assinalavam, no eritema nodoso comum, formações de aspecto histológico idêntico ao do granuloma de Miescher. Segundo os autores tratava-se de pequenos pseudotubérculos desenvolvidos em granulomas lipofágicos, reconhecendo, contudo, que podem, às vezes, apresentar "une structure vraiment élégante" — o centro da formação marcado sempre por lipócitos degenerados, nem sempre facilmente identificáveis, rodeados por abundantes células epitelióides de orientação radiada e núcleos alongados "em forma de pantufas".

Em 1949, Löfgren & Wahlgren², em 64 casos, nos informam: "In many cases belonging to whichever aetiological group in the sense defined above, the attention is attracted by peculiar, fairly discrete, minute agglomerations of histiocytes and lymphocytes. First and foremost these are found within the connective tissue septa or in their vicinity, but occasionally even in the adipose tissue proper. They occur most frequently in eruptions of from five to six days' duration; however, we have also observed them as early as two days after the onset of the eruption". E adiante: "After some time, these cell agglomerations will undergo central necrosis, and it

seems as if giant cells would develop out of remaining cellular elements. On the other hand, any pictures affording definite evidence in this respect were not noted by us".

E também importante notar que, se Wahlgren, Löfgren e Gnosspelius não aceitam a histogênese proposta por Miescher, outros autores têm encontrado dificuldades em achar o granuloma radiado no eritema nodoso comum (Nubé⁵ -- "In general I found the detection of the granulomas not so simple as Miescher's publications suggest."), ou não puderam convencer-se da existência dele (Helwig¹, em 68 casos de eritema nodoso clássico, diz que: "...only occasionally did we see them... The nodules were probably a nonspecific reaction to fat necrosis.").

Considerando as divergências sobre a importância das formações valorizadas por Miescher no eritema nodoso comum e, de outro lado, as dificuldades de encontrarem-se aspectos típicos das mesmas no eritema nodoso leproótico, parecidos, pois, injustificável pretender elevar tais achados à categoria de prova histológica de identidade entre as duas condições.

SUMMARY

To detect the presence of Miescher's granuloma in erythema nodosum leprosum, fifty eight specimens biopsied from recent lesions were carefully examined, but in none of them it was found. The author points out that, after the early positive reports of Portugal and Orbaneja, workers have repeatedly failed to observe the so-called radiated granulomas in erythema nodosum type of leprotic reaction. On the other hand, a review of the literature indicates that there is not yet, even in classical erythema nodosum, a general agreement regarding frequency, histogenesis and meaning of these structures. The author concludes, therefore, that the occasional histological findings quoted above must not be over emphasized as an evidence of the identity between these two conditions.

BIBLIOGRAFIA

1. HELWIG, E. B. - Identity of erythema nodosum leprosum. Simposium Research Leprosy, Baltimore, 1961. Transactions, pp. 28.
2. LÖFGREN, S. & WAHLGREN, F. - On the histopathology of erythema nodosum. Acta Dermatovener (Stockh.) 29:1-13, 1949.
3. MIESHER, G. - Zur Histologie des Erythema nodosum. Acta Dermatovener (Stockh.) 27:447-468, 1947.
4. MIESHER, G. - Zur Histopathologie and Ätiologie des Erythema nodosum. Bull. schweiz. Akad. med. Wissensch. (sup. 1) 6:172-175, 1950.
5. NUBÉ, M. J. - Miescher's granulomas in erythema nodosum. Dermatologica 101:80-84, 1950.
6. ORBANEJA, J. G. & PEREZ, A. G. - Eritema nodoso en la lepra. Actas Dermo-sifil., 42:258-272, 1950.
7. ORBANEJA, J. G. & PEREZ, A. G. - Eritema nodoso en la lepra. Rev. Clin. Esp. 41:14-23, 1951.
8. PEPLER, W. J.; KOOLJ, R. & MARSHALL, J. - The histopathology of acute panniculitis nodosa leprosa (erythema nodosum leprosum). Internat. J. Leprosy, 23:53-60, 1955.
9. PORTUGAL, H. - Istologia dell'eritema nodoso leprotico (Riassunto). XXXVII Riunione Soc. Ital. Dermat. Sif. Comunicazioni sulla Lepra. Firenze, 1950. Ed. Minerva Med., 1950.
10. PORTUGAL, H. - Estrutura histológica; Outros dados laboratoriais; Bacterioscopia (Tema B). Simpósio sobre Eritema Nodoso na Lepra, Rio de Janeiro, 1956. Bol. Serv. Nac. Lepra 15(nº especial):16-22, 1956.
11. PORTUGAL, H.; CARNEIRO, F. & ZEO, A. - Eritema nodoso leproótico em criança. An. Bras. Derm. Sif. 27:95-101, 1952.
12. RATH DE SOUZA, P. - Estrutura histológica; Outros dados laboratoriais; Bacterioscopia (Tema B). Simpósio sobre Eritema Nodoso na Lepra, Rio de Janeiro, 1956. Bol. Serv. Nac. Lepra (no especial):26-29, 1956.
13. WADE, H. W. - The nature of the erythema nodosum type of reaction lesions in lepromatous leprosy, with special reference to effects of repeated reactions. VI Cong. Int. Leprol., Madri, 1953. Memória, 1954, pp. 725-729.
14. WALLGREN, A. & GNOSSELIUS, A. - De la signification des bacilles tuberculeux démonstrables dans les nodules de l'érythème noueux. Acta Med. Scand. 103:341-371, 1940.