

TRADUÇÃO

PATHOLOGIA GERAL DA LEPROA

(Handbuch der pathogenen Mikroorganismen)

J. JADASSOHN

Tradução de RAUL MARGARIDO

Medico do Departamento de Prophylaxia da Lepra - São Paulo

VOL. V — PARTE II

(continuação do numero anterior).

Até aqui descrevi syntheticamnte a pathogenia de certo numero de manifestações leprosas. Apesar de todas as hypotheses sobre certos pontos, pisamos entretanto terreno relativamente firme a este respeito. Passemos agora a tratar das differenças que se apresentam na evolução global da lepra, sobretudo de ambas as formas principaes da doença, e, o quanto permittam os nossos conhecimentos, relacioná-las com a sua causa.

Si, uma doença com unidade etiologica (e que a lepra o é em todas as suas reconhecidas manifestações não pode ser negado) apresenta um decurso tão variavel e, sobretudo, si ella se manifesta por formas em principio tão diversas, isso só pode ser devido, abstracção feita de todos os factores accidentaes possiveis, infecções mistas, alterações de meio, etc., ao seguinte:

1. differensas do germe ou
2. do modo de infecção ou 3. da predisposição do individuo ou de seus diversos órgãos, de natureza congenita ou adquirida.

Naturalmente que se nos deparam amiudo opiniões a esse respeito. E' assim que Dom Sauton assignala os symptomas da lepra como dependentes dos diversos graos de susceptibilidade dos órgãos, da virulencia e da sede dos bacillos e de tudo que possa modificar estes factores.

Na lepra não se verificaram diferenças no bacillo. Não é também muito provavel que sejam ellas que condicionem, sozinhas ou essencialmente, as diversas modalidades evolutivas, especialmente as formas, tubercsa e nervosa. Sabemos, com effeito, que em todas as regiões onde ha lepra são observadas ambas as formas, si bem que em percentagens diversas, sabemos que ambas podem se transformar, reciprocamente, uma em outra (v, adiante e atras), e sabemos, finalmente, que por contagio quasi innegavel de casos tuberosos podem originar-se formas macula-anestheticsas. Apesar disso não podemos excluir, por razões de analogia, a possibilidade de poderem ter certa importancia diferenças de raça do germe da lepra, quer ellas já existam quando o bacillo penetra no organismo quer ellas só se originem por influencia deste. Podem fazer-se aqui as mesmas considerações que em relação a syphilis (raça neurotropical!), mas ellas são ainda de menor significação em virtude da falta de experimentação em animal e da, amiudo impossivel, verificacao da fonte de infecção, não se devendo esquecer, o que já ha muito accentuei em relação á syphilis, que, caso existam diferenças raciaes, estas podem manifestar-se não só em relação As duas formas extremas (neuro e dermatropica) como também em todas as outras intermediarias. Talvez que, sobretudo em relação á lepra, com as suas muitas formas intermediarias entre a tuberosa e a maculo-anesthetica, seja mais provavel a hypothese. Mas, clinica e epidemiologicamente nada esta por emquanto demonstrado.

Nada sabemos também no que diz respeito as diferenças no modo de infecção e a sua eventual importancia para a evolução da doença. Não é probante, a este respeito, o facto de ser o compromettimento da mucosa nasal mais raro na forma maculo-anesthetica. Isto, porque, a infecção poderia começar, nesta forma igualmente, no nariz, permanecer porem latente. Dever-se-ia também, nestes casos, excisar e examinar fragmentos da mucosa nasal. E de outro lado, existem também casos de lepra tuberosa sem compromettimento manifesto do nariz, sendo também negada a importancia primaria da lesão nasal (v. atras). Accrescente-se a isso a circumstancia de serem as primeiras manifestações descriptas de maneira muito diversa (v. cap. clinica) e de poderem ser ambas as formas iniciadas por maculas sem perturbações de sensibilidade, como tem sido especialmente accentuado (p. ex. Gomes, Avellano, Basa e Nicola). O numero de germes infectantes é naturalmente desconhecido. Poder-se-ia portanto attribuir as diferenças de formas ao numero de germes invasores somente por pura hypothese. Para fundamentar tal hypothese por analogia falta-nos porem, tanto quanto Posso julgar, material utilizavel. Mais adiante veremos que as diferenças no numero de bacillos encontrados nas diversas formas de lepra são muito melhor concebiveis como consequencia de diferen-

ças no modo individual de reagir, e certas circumstancias falam em favor de não existir esta differença nas erupções recentes de ambas as formas.

São muito insignificantes os factos que conhecemos e que podem ser levados em conta como causas das differenças entre as formas principaes de lepra. Affirmou-se (v. atrás) que nos antigos focos de lepra as formas maculo-anestheticsas são muito mais frequentes do que nos recentes (p. ex. Arning, Koch, Glück, Ziemmann), mas citam-se tambem excepções a esta regra (p. ex. Köbner para a Riviera), Pensou-se tambem, como já foi igualmente referido, que nos paizes do sul as formas tuberosas diminuem em relação ás maculo-anestheticsas (p. ex. Ehlers para a Noruega, Kreta, etc. Dohi para o Japão, Engel para o Egypto, Neeb para a ilha Oeliaser, etc.), e que as "formas frustras" são ahi mais frequentes (Arning, Neeb, v. Düring, Zambaco Pacha). Mas, isso não é tambem incontestavel (na China p. ex. a lepra nervosa pura é muito rara, a mista mais frequente [Wittenberg], nas ilhas Philipinas 27% de lepra tuberosa, 9% de nervosa, 69% de mista [Douglas], em Kreta 15,35,50% (Sey-farth.1). Para completar eu accrescento ainda (conf. pg.1129) Palan (ilhas dos mares do sul), 1,17,6% (Ikegami), Krutyje Rutschji (Russia) 380 de tuberosa, 114 de nervosa (Rajewskij) (para Pallop, ao contrario, 60 e 38%); Esthonia 41% de tuberosa, 35% de nervosa, 24% mista (Kupfer); Finlandia 18% tuberosa, 31% nervosa, 6% mista; Louisiana 30% tuberosa, 25% nervosa, 37% mista (Hoffmann), 60% tuberosa, 30% nervosa, 10% mista (Gercia). Togo 30,3% tuberosa, 67,1% nervosa, 2,6% mista (Cooke), No Japão $\frac{3}{4}$ dos casos seriam anestheticsos (Ito); Uchida dá as seguintes percentagens: 13,4% tuberosa, 29,7% nervosa, 5,9% mista, 50,7% maculosa, na Abyssinia 2|3 nervosa, 1|3 mista (Nägelsbach). Linhas atras eu já accentuei igualmente que não só a antiguidade da lepra em um paiz, como tambem o seu estado, podem ter importancia. As excepções a esta regra podem ser explicadas pelo facto de haver p. ex., nos paizes do sul, importação recente de lepra ou disseminação, por circumstancias externas, á parte da população até então poupada. Hansen tambem acredita que intemperies, modo de vida, occupação, têm uma influencia sobre a forma clinica em cada caso e sobre a predominancia desta ou daquella forma nas diversas regiões (no clima secco do oeste da Noruega forte predominancia da forma tuberosa).

Seja como fôr, não podemos até o momento attribuir essas differenças a variações do agente infectante ou do modo de infecção. *)

As primeiras differenças são muito pouco utilizaveis para esclarecimento desses factos porquanto deveriamos então admit-

*) Em favor da existencia de taes differenças falaria a observação ja mencionada, mas isolada, de que nas ilhas Marquezas e no Taiti a lepra anestheticsa já era de ha muito conhecida quando foi introduzida a forma tuberosa pelos chinezes (Buisson).

tir a occorrença de somente, ou quasi somente, uma ou outra forma de lepra. Opiniões occasionalmente expressas, de que as propriedades toxicas dos bacillos podem variar, de que elles produzem na lepra nervosa substancias de acção especial sobre o systema nervoso (p. ex. Neisser), ou de que elles têm nessa forma uma predilecção especial para os nervos (Mc Leod), ou de que em ambas as formas existem variedades de bacilos menos fixas, umas das quaes manifestam predilecção especial pelo systema nervoso sensitivo e ahi produzem em abundancia substancias neurotoxicas (Babes) — tudo isso é, na minha opinião, superfluo (v. adiante) e difficilmente sustentavel por causa da existencia de formas mistas e de transição. Hansen e Looft tambem admittiram que a acção toxica é diversa em ambas as formas: na lepra tuberosa muitos bacillos e pouca toxina, na nervosa o inverso, o facto da diversidade da acção toxica é certamente verdadeiro, entretanto ella pode ser tambem explicada (v. adiante) sem a necessidade de se admittir uma differença de virulencia, preexistente ou criada no organismo. Esta ultima é a hypothese de Hansen e Looft. Contra ella fala tambem a occorrença simultanea de ambas as formas.

Si, pois, Hansen e Looft opinam que a virulencia não é absolutamente constante mas está na dependencia do terreno, é que aquella é uma funcção deste; isso outra coisa não significa senão que a modalidade do processo leproso depende da predisposição variavel, originaria ou temporanea, as vezes mesmo variavel em pontos diversos do mesmo organismo. Com esse ponto de vista eu posso naturalmente concordar. Não pode vir a consideração uma affinidade especifica dos nervos, que poderia ser causada pelas toxinas bacillares (Klingmüller), porque elles, como a pelle, são compromettidos em ambas as formas de maneira essencialmente analoga. Affirmou-se, p. ex., no que diz respeito ao modo de infecção, que elle influencia a localização, pois que no sul são mais compromettidas as extremidades inferiores e no norte mais as superiores e a face.

A frequencia relativamente maior, nos antigos paizes de lepra, da forma maculo-anesthetica, que, segundo a opinião geral, é a forma mais benigna, poderia ser tambem attribuida maior exterminação dos individuos ou das familias mais predispostos pela mais intensa disseminação da endemia entre a população. Pensou-se tambem que as formas maculo-anestheticas poderiam ser concebidas como signal de certa immunização produzida pela doença ou preexistente em certos individuos dotados de maior resistencia opinião de numero de autores cada vez maior — immunização esta que poderia ser transmittida á prole, tornando assim cada vez mais numerosas as formas nervosas. Mas, como accentua p. ex. Noël, nesses paizes são tambem frequentes em crianças as formas tuberosas. Não fala tambem em favor desta concepção a escassa prole dos leprosos (v. adiante pg. 1138), o que lembra analogo raciocinio em relação á lues maligna. Certa modificação hereditaria do estado allergico é todavia possivel (conf. Wade), e, consequentemente, manifestações iniciaes tuberosas, isto é, ricas em bacilos, tornar-se-iam rapidamente anestheticas e o caso seria incluido nesta forma.

Chegamos portanto, por exclusão, á conclusão provavel de que são em realidade diferenças no modo de reagir que condicionam as diferenças de evolução da doença.

Estas diferenças podem ser:

1. congenitas e
2. adquiridas.

Nestas ultimas podem-se ainda differenciar: aquellas que nada tem que ver com a lepra e aquellas que podem ser determinadas de modo diverso pela lepra, que pertencem portanto ao grupo da "allergia especifica".

Devemos ainda separar: as diferenças na predisposição geral do organismo, daquellas de um órgão ou de um systema organico.

Quando nós indagamos quaes as differengas essenciaes do quadro morbido e da evolução, do ponto de vista da pathologia geral, que apresentam ambas as formas principaes de lepra, resaltam as seguintes:

1. o numero de bacillos nos productos pathologicos evoluidos,
2. a estructura tecidular.

No que diz respeito ás diferenças de localizações que resaltam no quadro clinico, foram ellas, tambem, postas em relevo como differenciaes, querendo dizer-se que os bacillos da lepra têm na forma maculo-anesthetica uma predilecção especial para os nervos (v. atrás). Isto e, porém, quasi impossivel de ser provado, depois que foi mostrada a frequencia com que os nervos são infectados tambem na lepra tuberosa. Não parece ser tambem a maior frequencia do compromettimento dos nervos na lepra dita nervosa que nella condiciona o relevo das manifestações nervosas, mas, antes, a peculiaridade do processo que, em principio, se manifesta de modo analogo na pelle e nos nervos.

Podemos portanto, em realidade, reconhecer corno caracteristicos essenciaes, como accentuei em 1913, apenas o numero de bacillos e a estrutura tecidular.

Já se tentou, diversamente, apellar para o numero de bacillos no esclarecimento das diferenças entre as duas formas principaes de lepra. Neisser opinava que elle podia ser influenciado por factores externos e occasionaes (do mesmo modo que a localização), não sendo possivel decidir si se trata de uma mais rapida proliferação ou destruição, nesta ou naquella forma. Ao lado de Voit, tambem Klingmüller, ponderou a importancia do numero de germes, porem accentuou que isso não basta, porque na lepra tuberosa, p. ex., com bacillos em massa, as manifestações destructivas são mais insignificantes. Elle acredita tambem na necessidade de se admittir diferenças qualitativas, em favor das quaes falam tambem as diferenças histologicas cutaneas. Não posso conceber, como o faz Klingmüller, como diferença estructural especifica, que as cellulas da forma maculo-

anesthetics não estão sujeitas a "degeneração leprosa typica", como também, que falta nella a formação de "cellulas leprosas typicas" (Neisser); pois as cellulas leprosas e sua degeneração nada mais são do que a consequencia da colossal proliferação bacillar. Klingmüller opinava anteriormente, que quantidades insignificantes de bacilos embolizados condicionam lesões texturales insignificantes, que por causa da reacção do organismo não ha uma exuberante proliferação bacillar e portanto as alterações histologicas permanecem chronicas e sem importancia. Nisso, na minha opinião, elle, como o fizera outrora, naturalmente, exaggerou a importancia do numero de bacillos inicialmente embolizados em um ponto, e desprezou a importancia da inflammação no primeiro estadio da macula leprosa.

Recentemente accentuam Rogers e Muir, entre outros, o contraste entre a pobreza de germes na lepra nervosa e sua abundancia na tuberosa, e pensam em diversas explicações possiveis, mesmo que se trate de formas diversas de vegetação. As difficuldades desaparecem quando se concebe a pobreza em germes e os productos morbidos anatomicos como consequencia da modalidade de reacção. Também a differença entre numero de bacillos e forma de molestia, no mesmo individuo, deve ser assim comprehendida. Cochrane, entre outros, refere que as perturbações nervosas podem regredir emquanto evoluem os symptomas tuberosos principaes. E assim deve mesmo ser quando reflectimos que de accordo com certas observações a maioria predominante dos casos começa com anesthasias (p. ex., segundo Wilson em 96% dos casos na Corea). Isto é perfeitamente explicavel admittindo-se que as perturbações da sensibilidade provenientes do compromettimento dos nervos cutaneos superficiaes são compensadas por regeneração nervosa e que pela evolução em forma tuberosa possa não haver durante muito tempo perturbações nervosas (v. adiante).

G. Herxheimer é, com algumas modificações, da opinião por mim defendida em 1913.

Portanto, em minha opinião, o numero de bacillos e a intensidade da reacção tecidular estão em relação muito intima, e com effeito, em proporção manifestamente invertida, isto é, a primeira reacção textural é tanto mais intensa quanto menor é ou se tornara o numero de bacillos, e, quanto mais insignificante este se tornar, sem chegar a zero, tanto mais chronicas e, amiudo também, tanto menos reparaveis serão as lesões tecidulares.

Frequentemente deparam-se-nos referencias acerca da importancia da predisposição, da capacidade de reacção, da immunização (Impey, Arning), para explicar as differenças entre ambas as formas de lepra, e eu terei occasião de citá-las aqui e acolá. Mais accentuadamente se refere Lie a reacção aguda dos nervos e da pelle na lepra nervosa; elle diz exactamente que o resultado da intensa inflammação (infiltração redondocellular) é "a destruição completa ou parcial dos bacillos, mas também das fibras nervosas e por compressão." Eu poderia, e vou fazê-lo, citar ainda alguns

factos a este respeito. Mas, para expor de modo completo essas relações, necessitamos conhecer as concepções que resultaram dos meus estudos acerca da tuberculose e da syphilis, em confronto com outras affecções cutaneas, aos quaes já me referi, em parte, anteriormente, sem entretanto delles ter tratado em conjunto (conf. minha monographia acerca da tuberculose da pelle no Tratado das doenças da pelle de Urack [1916] e "Contribuições syphilidologicas", A. f. Derm. Bd. 86, tambem "Tuberculide", ebenda Bd, 119). Desejo, por isso, em primeiro lugar expôr de modo muito synthético essas relações e em seguida entrar no estudo da sua applicação á lepra de modo especial *).

Quando germes pathogenicos são introduzidos em um tecido vivo e têm capacidade de ahi proliferar, isto é, quando não possuir esse tecido uma immunidad absoluta, em relação ao que queremos em primeiro lugar admittir que o organismo infectado nunca tenha estado anteriormente, de qualquer modo, sob a influencia do referido microorganismo, observamos as seguintes alternativas, caso o organismo não succumba á infecção:

1. ou uma reacção aguda em forma de inflammação mais ou menos violenta, sob cuja influencia (anticorpos especificos e não especificos, phagocytose, eliminacão mecanica por necrose e fluxo exsudativo) os germes infectantes são completamente destruidos (cura das infecções estaphylococcicas, etc.); ou

2. esta destruição não é complete, sobrevivendo, apesar da defesa organica mais ou menos aguda e energica, alguns germes especialmente resistentes, os quaes entretêm o processo inflammatorio sob forma chronica, granulosa ou não granulosa, p. ex., pela inoculação de culturas de bacillos da tuberculose na pele de animaes (Lewandowsky). Nos processos inflammatorios agudos desempenham papel principal a suppuração e a necrose aguda, na infiltração chronico-inflammatoria chronica, a formação de granulacão, a necrose ou tambem a esclerose. Quando as bacterias são aniquiladas lentamente com formação de anticorpos — assim synthetizou P. Lewandowsky nossas observações e ponderações communs — ha então tendencia á formação de estrutura tuberculoide. Para explicação das differenças reaccionaes pode admittir-se que na inflammação aguda as toxinas formadas, qualitativa e quantitativamente activas, que produzem a reacção vascular aguda, são, em virtude desta, rapidamente removidas. Na inflammação chronica, porem, as toxinas existentes, em quantidade ou toxicidade insignificantes (eventualmente, tambem, devido a alterações vasculares chronicas), podem ser retidas no seu ponto de formação e assim actuar de modo menos agudo, mas, entretanto, muito mais exuberante: frequencia de necrose em taes

*) Eu tirei estas considerações acerca de assumpto tão complexo, naturalmente não esgotantes, com muito pequenas alterações, da segunda edição, porque ellas me pareciam ainda correctas. A questão: numero de germes e reacção tecidular não encontrou até hoje consideração geral sufficiente.

processos inflammatorios chronicos. Ao lado disso, pode, tambem, naturalmente — em sentido mais geral — haver interferencia da allergia, no sentido de que um organismo depois de ter estado uma vez sob a influencia de uma infecção especifica não mais reage, absolutamente, da mesma maneira que outro organismo que nunca tenha sido infectado. A amiude intensa destruição, em caso de insignificante teer microbiano, não depende somente de necrose, mas, tambem, de inflamação granulosa que occupa exactamente o primeiro plano em muitos processos chronicos — na qual o tecido de granulação afasta o tecido fundamental e então determina a destruição amiude grandes massas de parenchyma, pela sua involução peculiar em tecido cicatricial. Si, sob a influencia de uma infecção que já persiste de ha muito, augmenta o teör em anticorpos, a modalidade reaccional caracteristica dos processos chronicos pode transformar-se, subita ou progressivamente, em aguda, que pode determinar então a destruição ou eliminção de muitos germes, ou mesmo a cura. Desta natureza é a experiencia de Koch na tuberculose (ao lado disso a differença entre o ponto primitivo de inoculação e o novo [Lewanwsky]).

3. Pode tambem acontecer que apesar da reacção aguda os microorganismos não são influenciados na sua energia proliferativa e continuam por isso a multiplicar-se com exuberancia, persistindo em principio a reacção aguda (o que alias quasi nunca acontece) ou — por habito, portanto, tambem por uma modalidade da allergia — transformando-se em chronica. Ou a reacção aguda pode, com effeito, condicionar uma diminuição mais ou menos accentuada de germes; quando porem a reacção se attenua podem ter-se modificado as propriedades do germe em face do organismo infectado (diante da subitaneidade das manifestações inflammatorias agudas sobrevivem apenas os germes resistentes e estes transmittem essas propriedades as gerações seguintes). Ou o organismo pode não mais reagir pelos seus proprios recursos aos germes sobreviventes do ataque anterior e esses continuam então a proliferar imperturbavelmente.

4. Finalmente, podem de inicio entrar em acção somente insignificantes defesas organicas, desenvolvendo-se os germes infecciosos sem obstaculo, ou quasi livremente, com a energia proliferante que lhes é peculiar em terreno vivo. Elles podem, então, ou persistir por muitos annos sobre um meio nutritivo inesgotavel ou sempre renovado, até mesmo o aniquilamento do individuo (muitas dermatomycoses, o pityriasis versicolor, p. ex.). Ou elles podem tambem morrer com o tempo por se lhes esgotar a energia proliferativa sobre um meio nutritivo sempre igual, apesar de continuamente renovado, ou porque o sua propria actividade tolha a sua vitalidade (por destruição daquelles componentes texturaes que alimentam a sua capacidade proliferativa, p. ex. dos pellos no favus), ou mesmo por immunização local (autocura das trichophytias superficiaes da pelle do corpo). Elles podem, alem disso, ser destruidos pelas manifestações defensivas do organismo vivo ou ao menos encontrar nellas obstaculo apreciavel a sua capacidade vegetativa; pois a capacidade de reacção do organismo ou mesmo apenas do tecido doente e sua circumvizinhança immediata pode modi-

ficar-se — as vezes só após largo lapso de tempo — no sentido dos processos chronicos, necrotisantes ou esderosantes, ja mencionados atrás (item 2). E estas modificações da capacidade reacdonal podem decorrer de modos muito diversos: por factores predisponentes congenitos ou por processos endogenos (p. ex., certas mycoses dos pellos desaparecem na puberdade) ou influxos exteriores (alterações de meio, affecções intercorrentes, etc.). Os germes podem ser tambem prejudicados — abstracção feita destas influencias que dizem respeito com a "allergia" por influencias mais accidentaes, em relação com os nossos esforços curativos, com infecções secundarias, e com outras influencias externas como as mudanças de temperatura com as suas consequencias (p. ex. o pityriasis versicolor pode curar-se no inverno porque diminue a sudoração que o favorece).

Estas possibilidades tão diversas no comportamento do organismo e do germe não são, naturalmente, em todos os seres vivos mesmo nos de uma mesma especie — uniformemente iguaes em relação a uma infecção; ha, porem, amiudo, um typo mais frequente em relação á respectiva especie, mas podem occorrer numerosas variações. A este respeito as infecções não se comportam de modo differente ao de todos os possiveis damnos e estímulos que incidem sobre o organismo, mesmo os medicamentosos p. ex. Pode tambem ser que não exista somente um typo, porem varios, isto é, que sejam mais ou menos frequentes diversas especies de capacidade reacconal organica. Sabemos alem disso que esses diversos typos reacconaes podem ser correlacionados por multiplas transições, o que é muito natural, pois o que denominamos predisposição é quantitativamente variavel e pode ainda ser o resultado de factores muito diversos que se combinam de modos muito differentes.

Deve ser ainda levado em conta que dentro de cada organismo não são somente os diversos ordgos e systemas organicos que podem comportar-se differentemente em face de um agente infectante, mas que podem occorrer differenças mesmo em um determinado órgão, o que se pode bem verificar especialmente na pelle, sendo explicadas, taes differenças, ora pela estrutura anatomica, ora pelas condições externas (humidade, calor, attrito), ora, porem, pela existencia de differenças biochimicas, naturaes, desconhecidas (conf. p. ex. a "idiosyncrasia", as vezes limitada a pontos isolados da pelle, para a antipyrina, o salvarsan, etc.).

Assim como determinados agentes infecciosos têm uma incontestavel predilecção especial para certos órgãos e tecidos, tambem os organismos apresentam una "locus minoris resistencieae" ora neste ora naquelle órgão, que se nos depara, aqui sob a forma de uma fraqueza geral do órgão, ali como uma affinidade especifica.

Devem ser mais uma vez accentuadas de modo muito particular as mutações que a reacção organica pode soffrer no de curso de uma doença infecciosa, mutações essas que em parte podem ser inespecificas, mas são em maior parte, indubitavelmente, especificas e de natureza "allergica". São ora diminuções ora augmentos da capacidade reacconal (hypo e hypersensibilidade), etc., até symptomas "anaphylactoides, de um la-

do, até passageira "anergia" infecciosa, imunidade infecciosa ou imunidade completa, de outro lado (cura temporaria ou definitiva). Essas transformações são em apparencia preferentemente determinadas por alterações histiogenicas e no seu decurso podem passar para o sangue quantidades muito variaveis de anticorpos.

Estas alterações da capacidade de reacção do organismo são tambem, indubitavelmente, muito variaveis de individuo para individuo. Elias mostram-se variaveis quanto a rapidez, a intensidade e a qualidade. Suas differenças individuaes determinam em grande parte as diversidades de evolução das doenças infecciosas, abstracção feita das intervenções therapeuticas e das diversas condições externas. A "predisposição" mostra-se, quando considerada de modo mais immediato, como um typo "allergizaver" peculiar, individual, familiar ou racial.

Eu dei a esta exposição um cunho a principio muito geral, para em seguida, apoiado nella, submeter a una exame especial o que se passa na lepra. Nesse exame é necessario cmeçar com a infecção geral, uma vez que da lesão inicial da lepra (Primaeraffekt), como foi dito, pouco sabemos. Entretanto existem alguns dados, segundo os quaes a estrutura da supposta lesão inicial differe da dos lepromas (menos bacillos, etc.). Quando — não importa de que ponto provenham — bacillos da lepra attingem a circulação, apparecem ao lado das manifestações geraes, cuja intensidade depende da importancia da disseminação no orgão em que clinicamente melhor podem observar-se os efeitos da infecção hematogenica, isto é, na pelle, maculas inflammatorias mais ou menos accentuadas. Estas podem apresentar histologicamente signaes inflammatorios perivasculares relativamente agudos e conter bacillos em quantidades variaveis segundo os diversos observadores, e, especialmente, segundo os doentes e os varios estadios da doença (conf. o cap. de anatomia pathologica). Estes ditos erythemas (em realidade trata-se de dermatites) podem involuir completamente: o organismo mostra sufficiente capacidade de reacção para destruir completamente as primeiras embolias bacillares (anticorpos preexistentes ou tambem formados em virtude da existencia de um fôco in-feccioso primario em um ponto qualquer?). Mas, tambem destas primeiras efflorescencias hematogenicas ou de surtos mais tardios, immediatamente ou em seguida a um estadia intermediario pobre em bacillos (v. atrás item), podem originar-se os lepromas tuberosos: a reacção do organismo não foi sufficiente para destruir os bacillos, "falta a allergia tecidular e as endoxinas não são libertadas ou só entram em acção em quantidade insignificante, correspondente á morte espontanea dos bacillos" (Arning). Estes podem desenvolver-se então quasi sem encontrar obstaculo da parte das manifestações defensivas. E' mesmo possivel que possa tambem faltar completamente a reacção inflammatoria mais intensa, e possam

então, os bacillos, de inicio, formar grandes colonias. Mesmo de accordo com a concepção de Arning "faz-se neste estadio (de exanthema maculoso) a differenciação" em ambas as formas principaes "segundo a quantidade e a capacidade de adaptação da toxina, de um lado, e a energia defensiva do organismo, de outro". Lie acredita que o apparecimento agudo de nodulos seja apenas apparente e que se trate em realidade de uma inflammação reaccional aguda de antigos lepromas não observados ou que só tenham merecido pouca attenção. Isto poderia ser exacto si, somente pela vegetação latente dos bacillos no corpo, e sua produção antigenica, pudesse ser desencadeada a formação de anticorpos, a qual, então — em um determinado momento — se tornaria sufficientemente grande para provocar a reacção de fôcos latentes ou até então despercebidos. Si a reacção do organismo for "sufficiente", posto que não totalmente bactericida, os germes são em maior parte destruidos, sobrevivendo apenas alguns poucos: ao lado disso, insignificante inflammação perivasculare "não especifica". Esta absolutamente de accordo com esta concepção a observação de Lie, de forte reacção peculiar "a lepra anesthesica, em contraste com a tuberosa, nos primeiros estadios das maculas, e o facto de que, segundo Hansen e Looft, Darier, Leloir, v. Bergmann, Babes, v. Düring, Jeanselme, etc., em opposição especialmente a Neisser e Klingmüller, não existe em principio nenhuma differença entre nodulos e maculas. Mas, tambem Neisser accentua que nas erupções maculosas os bacillos parecem ser destruidos rapidamente e por sua acção toxica despertam processes incaracteristicos e sem importancia (isto é, differentes dos da lepra tuberosa), tornando assim muito difficil decidir acerca do momento da completa destruição bacillar. Como estadio de transição deste processo, cuja frequencia não podemos ainda dizer qual seja, mas, que, evidentemente, perdura bastante e por isso pode as vezes manifestar-se clinica ou ao menos histologicamente, desejo considerar por enquanto a forma tuberculoide. Deste modo (v. anatomia pathologica) a lepra tuberculoide estaria pois ligada a maculo-anesthesica, ao passo que Klingmüller não pode ainda estabelecer uma correlação entre ambas. Seria, porem, bem possivel, que o estadio tuberculoide tambem occorresse como intermediario entre as "maculas" e os tuberculos e mesmo entre os tuberculos e a lepra anesthesica "post tuberosa". Em favor disto falam certas observações, ás quaes já me referi syntheticamente em pagina anterior (v. pg. 1156). Este meu conceito, que já exprimi em 1913, é tambem acceito por Klingmüller. Si considerarmos a forma tuberculoide (v. abaixo) como a expressão de um estadio allergico, é natural que. ella possa occorrer sob diversas condições, uma vez que não passa de uma mutação da modalidade reaccional, determinada por factores geraes e locaes. Esta phase de allergia pode

instalar-se: na transição das maculas precoces ricas em bacillos para as maculas anesthesicas pobres em bacillos, ou mesmo para a forma anesthesica! Não se esta autorizado a acceitar, com Reissner p. ex., que, sempre, quando se encontram bacillos em maculas erythematosas, nellas se desenvolverão mais tarde tuberculos. Acontece tambem que formas bacilliferas, e, algumas mesmo, ricas em bacillos, se transformam na forma maculo-anesthesica (conf. p. ex. Hansen e Looft, Houtum), e parece exacto o que affirma Blaschko, isto é, que as maculas da lepra são ricas em bacillos quando recentes ou quando devem transformar-se em lepra tuberosa. Tambem Arning accentua a surprehendentemente frequente presença de bacillos no interior dos capillares das maculas do periodo de erupção.

Baseado no desenvolvimento do processo leproso, é evidente que o bacillo da lepra tem uma predilecção muito especial para a pelle e as mucosas circumvizinhas, boca, nariz, etc., e para os nervos. Em seguida vem, de accordo com muitas observações novas, os ganglios lymphaticos e os testiculos (localização de muitos casos de lepra latente). Para os ganglios lymphaticos não entra em consideração somente a invasão de origem cutanea; a frequencia da infecção leprosa dos ganglios inguinaes, com integridade das extremidades inferiores, prova p. ex. a predisposição especial do tecido dos ganglios (v. atras Wade, tambem Takenaka). Askanazy accentuou com razão que a lepra "representa um interessante paradigma da localização electiva de germes pathogenicos no nosso corpo, da fixação chimico-especifica delles em determinados tecidos". Não está ainda decidido si têm ou não importancia nessa electividade fixadora analogias chemicas entre nervos e bacilos. Não fala, em todo caso, a favor disto, o facto de os bacillos parecer preferirem a parte sensivel dos nervos periphericos (p. ex. F. Lewandowsky) e atacarem tão pouco o systema nervoso central. Affinidades analogas nos são conhecidas tambem nos nervos (conf. poliomyelite) e especialmente na pelle (localização dos exantheas hematogenicos, dermatoses toxicas). Pela predilecção cutanea fala toda a evolução da doença na forma tuberosa, e tambem na maculo-anesthesica e os achados necropsicos que revelam serem mais recentes (Thoma), e amiude estarem em plano secundario, as lesões dos orgdos internos. As localizações visceraes na lepra maculo-anesthesica cabe um papel muito mais insignificante, em primeiro lugar porque muitas lesões não são verificadas pela sua insignificancia ou pela rapida regressão em virtude da reacção (o que evidencia p. ex. o achado de Jeanselme e outros autores de esclerose vascular e intersticial nos orgãos internos, e também o de Lie de nodulos tuberculoides tambem nas formas maculo-anesthesicas — v. anatomia pathologica); em segundo lugar porque na forma tube-

rosa, em virtude da existencia permanente de uma grande quantidade de bacillos, um maior numero delles pode ser repetidamente transportado para as visceras. Os bacillos podem, mesmo nas formas anesthesicas, attingir os ganglios pelos vasos lymphaticos e serem ahi encontrados mesmo depois de terem desaparecido da pelle (Hansen) .

Que os nervos representam um ponto de predilecção para os bacillos da lepra, mesmo pela infecção hematogenica, não pode ser posto em duvida; isto desempenha, tambem na opinião de Askanazy, um papel não insignificante. E' certo que os nervos não offercem nenhuma difficuldade á invasão local dos bacillos e do processo leproso, e que elles por isso ahi se multiplicam facilmente. Prova isso a circumstancia de em ambas as formas principaes de lepra (e tambem na tuberculoide) a proliferação cellular leprosa da cutis e subcutis se propagar de preferencia aos nervos, primeiramente aos finos ramusculos das glandulas (Lie, Klingmüller) e em seguida em sentido centripeto. Os processos cutaneos, syphiliticos e tuberculosos, habitualmente tão semelhantes, proliferam tambem até as proximidades dos nervos, ao redor e mesmo através delles, as vezes os destroem localmente, mas nunca, ou só raramente, se propagam pelos nervos. Quando atacam os nervos e mesmo a medulla, conservam os processos leprosos, em geral, o caracter que tinham na pelle: inflammação tuberosa, isto é, rica em bacillos, com cellulas leprosas, etc., na forma tubercusa; inflammação pobre em bacillos, de apparencia não especifica ou tuberculoide, necrotizante, atrophiante, na forma maculo-anesthesica. Este modo de vêr apoia-se em um grande numero de verificações. Mas, deve ser ainda posto em relevo, que Lie designa o teor bacillar do systema nervoso, na lepra nervosa, como apenas um tanto mais pobre, e não considera como muito grande a differença de reagibilidade de ambos os processos, nervoso e cutaneo.

A menor relevancia dos symptomas nervosos na forma tuberosa, ao menos por longo prazo, depende possivelmente de soffrerem os nervos relativamente menos nessa forma devido ao crescimento lento dos lepromas, á pouca tendencia delles á cicatrizaçào espontanea, á sua maior molleza (Neisser), o que torna possível a adaptaçào ao menor espaço, e a regeneraçào de maior numero de fibras (Nonne). Na forma maculo-anesthesica e o processo, no inicio, provavelmente, muito agudo (dóres! conf. Neisser em Ziemssen), a infiltraçào redondocellular intensa, as fibras nervosas são damnificadas agudamente e por isso intensivamente, ha necrose e pela regressão desta um processo cirrhotico atrophico ou este se installa de inicio; d'ahi a destruição relativamente mais rapida e completa dos elementos nervosos e a consequente degeneraçào des-

cedente. A atrophia consequente ao processo pobre em bacilos nos é tambem conhecida na pelle, mas aqui ella não produz naturalmente symptomas especiaes de perda da funcção como no estreitamente limitado tubo nervoso. Assim se explica o facto de permanecerem por muito tempo relativamente insignificantes as perturbações funcçionaes nervosas na lepra tuberosa, apesar da massa bacillar existente nos nervos, em contraste com as proporções exactamente inversas que se observam na lepra nervosa (conf. Arning, Nonne, Neisser). As mesmas differenças parecem existir tambem na medulla. O desenvolvimento do processo leproso em uma das duas directrizes das formas principaes, depende evidentemente da capacidade de reacção do organismo, originaria ou adquirida. Quando ella é pequena desenvolve-se a forma tuberosa, quando ella é mais consideravel a forma maculo-anesthetica. A maior sensibilidade se mostra neste caso, como acontece as vezes, sob a forma de propriedade protectora do organismo contra maiores destruições. Si a lepra nervosa é tida com razão como "a forma attenuada" de lepra (Ehlers), deve o organismo isso a si proprio, á sua mais intensa capacidade de reacção. Mas, apesar disso, a perda de substancia funcçionante pode ser muito consideravel e produzir do ponto de vista clinico manifestações bem graves.

A occorrença de casos nervosos sem manifestações cutaneas tem sido varias vezes commentada (em sentido affirmativo por Zambaco, v. Düring, em sentido negativo por Looft, Dehio), Naturalmente que a ausencia real (principalmente no inicio da doença) nunca pode ser provada (Unna). A affirmação de Jeanselme de que os bacillos da forma tuberosa são isentos ao passo que na nervosa são ricos em toxina, especialmente activa contra os nervos, já foi contradictada por Marchoux. Eu já accentual linhas atras que as differenças entre as formas principaes são antes attribuiveis a differenças da reacção allergica. A questão da existencia de lepra sem exanthema não tem quasi nenhuma importancia geral porquanto podem existir alterações histologicas cutaneas, p. ex. em pontos anestheticos, que não se exteriorizam macroscopicamente. Wade accentua que a necropsia de casos aparentemente de lepra nervosa pura mostra o compromettimento anterior da pelle e de outros órgãos. Eu mesmo ja havia anteriormente designado a forma tuberosa como a mais aguda, a maculo-anesthetica como a mais chronica. Lie accentua, pelo contrario, que as "maculas", de um modo geral, se desenvolvem mais agudamente do que os nodulos, os quaes só aparentemente se originam de modo agudo e por reagirem nos verdadeiros surtos lepromas antigos (v. atrás), O caracteristico das manchas seria a intensidade da reacção em relação com a pobreza (de inicio?) de bacillos. De accordo com a minha concepção actual eu diria: a lepra maculosa decorre mais chronicamente porque a reacção aos bacillos é a principio mais aguda. Lie opinava (1904) que por causa da maior capacidade de reacção na lepra nervosa, ás vezes occorreria nella "a cura", na forma tuberosa muito mais raramente, mesmo quando ella se iguala á forma anesthetica.

Poder-se-iam encontrar bacilos ainda após 50 annos. Isto, porém, é em principio certamente possível nos casos iniciaes, não só tuberosos como maculo-anesthetics. Si, na lepra nervosa, "a cura" é relativamente mais frequente, é isso devido a que nessa forma o processo já começa, na minha opinião, com o estadio de capacidade de reacção, o qual só é atingido na forma tuberosa após annos; por isso Hansen dizia que os tuberosos se curavam, transformando-se em maculo-anesthetics, "quando conseguiam isso". De accordo com esta concepção nós não necessitamos de admittir a immunidadade da pelle na forma maculosa, como o fazia Unna originariamente (como também Neisser); não precisamos também, com Lie, supôr que os bacilos encontram na pele um terreno nutritivo mais desfavoravel do que nos nervos e por isso desaparecem nela depressa (como Pollitzer, Philippson, Jeanselme), ou que todos os tecidos são immunizados com excepção dos nervos (Impey), ou que (segundo Darier) o resultado das embolias bacillares dependeria de serem ellas produzidas por muitos bacilos mortos ou diversos virulentos. Não necessitamos também admittir que os leprosos anesthetics são, por si, resistentes aos bacillos porem não á suas toxinas (conf. Nonne), ou que o bacillo desaparecem da pelle e "se recolhem aos nervos" porque estes não possuem a forte capacidade de reacção da pelle. O processo cutaneo é em regra mais antigo do que o dos nervos. Babes acredita que só adoecem com a forma nervosa os individuos com predisposição peculiar, nos quaes os bacillos ao lado de insignificante capacidade proliferativa têm a propriedade de determinar nos nervos uma inflammação chronica, e nos quaes o systema nervoso offerece-lhes condições mais favoraveis de vida do que o resto do organismo. O numero pequeno de bacillos indica, segundo Babes, que na lepra nervosa a toxina contribue para a proliferação tecidular; mas esta toxina existe também na lepra tuberosa; ella actua nessa forma, localmente pouco, como alias era todos os outros processos ricos em germes (vide atrás). A marcha da forma maculo-anesthetica é de um modo geral sufficientemente esclarecida por embolias bacillares cutaneas e infecção dos nervos, por via hematogenica e por contiguidade, ao lado de forte capacidade de reacção e de processos curativos com atrophia e esclerose, devido á pobreza em bacillos. Os casos sem manifestações cutaneas visiveis (definitiva ou temporariamente) não offerecem, como acredita Lie, difficuldades especiaes porque, como sabemos (v. atrás), pode haver na forma maculo-anesthetica superficie de pelle aparentemente intacta, mas histologicamente compromettida e contendo mesmo bacillos. Não me parece também autorizada a concepção de Samgin de que o desaparecimento dos bacillos no infiltrado do nervo está em relação immediata com a "transformação do tecido conjuntivo". Porque, então, são os bacillos também destruidos nas formas cutaneas analogas, nas quaes esta esclerose não tem entretanto importancia, e porque se conservam elles durante tanto tempo em tuberculos fortemente esclerosados? Lewandowsky reconhece a concordanda geral entre o processo cutaneo e nervoso na lepra maculo-anesthetica; elle é de opinião, porem, que "a toxina libertada" pela destruição bacillar não actua sobre a pelle intensamente mas possui uma "affinidade especifica"

para o tecido nervoso e por isso o damnifica gravemente. Esta hypothese não é também necessaria, porquanto o mesmo processo pode (v. atrás) damnificar muito mais o tecido nervoso, dotado de menor capacidade de reacção e encerrado em um tubo estreito, do que a pelle, sem a necessidade de uma toxicidade nervosa especifica.

Tambem Rogers e Muir, como já mencionei, chegaram a accentuar a importancia do numero de bacillos. Elles parecem admittir que, quanto menor é esse numero tanto mais se desenvolvem os symptomas nervosos. Na minha opinião, porem, isto é devido a que "em virtude do estado de allergia da lepra anestesica as manifestações cutaneas tornam-se insignificantes ou desaparecem talvez tambem porque a pelle como orgão propenso especialmente as funcções allergicas os destroem completamente", ao passo que nos nervos cites continuam a proliferar e ahi a degeneração nervosa persiste ou pode mesmo progredir apos a eliminação completa dos bacillos. Rogers e Muir põem ainda em relevo, de um modo geral, que certos pacientes reagem com accentuado erythema a um pequeno numero de bacillos, e que, pelo contrario, quando os symptomas são nitidos, existem bacillos em maior numero etc. Isto corresponde aos muitos ensinamentos adquiridos no dominio das doenças infecciosas. Si a reacção é forte, pode la actuar sobre o numero de germes reduzindo-o. Capacidade de reacção e numero de germes influenciam-se reciprocamente. A escassez de bacillos no começo e depois no fim da doença (Rogers e Muir) é explicada pela capacidade de reacção originaria, pela dessensibilização e em seguida de novo pela sensibilização. Nas reacções mais intensas os symptomas nervosos podem se destacar. Os focos de reacção podem (segundo Wade) ester isentos de bacillos (serem somente inflammatorios); isto fala tambem, segundo Wade, em favor da sua natureza allergica. Entretanto isso nem sempre se da (conf. p. ex, o caso de Kyrie de reacção mais aguda). Tudo depende do grão de allergia e do estadio em que é feita a pesquisa.

Não podemos ainda dizer, em relação á lepra como em relação á maioria das doenças, em que se apoiam as diferenças de predisposição originaria ou, melhor expresso, "de allergização." Mas, não é por isso que esta concepção se transforma em uma "paraphrase" (Neisser); ella representa apenas uma hypothese indispensavel sempre que se trata de explicar diferenças nosologicas, e baseado nella se pode edificar quasi sem lacuna toda a pathologia da lepra. A investigação da causa das diferenças de predisposição deve ser proseguida.

(continua no proximo numero).