

TRADUÇÃO

PATHOLOGIA GERAL DA LEPRO

(Handbuch der pathogenen Mikroorganismen).

J. JADASSOHN

Tradução de RAUL MARGARIDO

Medico do Departamento de Prophylaxia
da Leprosia de S. Paulo

Vol. V — Parte II

(Conclusão)

Mas, como já foi posto em relevo, não existe somente lepra tuberosa e maculo-anesthetica (e tuberculoide), como também casos mais ou menos numerosos de lepra "mista" ou "completa". Até que ponto, 1.º) elles são mistos de inicio ou 2.º) só se tornam mistos em phase mais ou menos avançada da evolução da doença, parece-me de difficil decisão com o material existente. Para os primeiros casos deveriamos admittir que as differentes partes da pelle, p. ex., possuem uma capacidade de reacção differente, o que não contradiz em absoluto as concepções e observações geraes. Poderia ser, também, que este ou aquelle ponto é attingido por maior numero de bacillos e por isso é despertada uma reacção local mais intensa, havendo pois uma "adaptação do processo" ao numero de germes e á estrutura histologica, e originando-se assim a forma maculo-anesthetica. Nos pontos, porém, em que se depositam bacillos em menor numero, a reacção seria menor, e exactamente por isso offerecer-se-ia aos bacillos a possibilidade de proliferar até attingir as proporções proprias da forma tuberosa". Em todo caso a occorrença de ambas as formas no mesmo individuo (ou em uma familia) não serve absolutamente de base (como quer KLINGMÜLLER) para se pôr em duvida a importancia da capacidade de reacção no desenvolvimento do processo leproso (compare p. ex, com a syphilis).

Para os segundos casos — nos quaes uma forma se combina progressivamente com outra — occorrem ambas as possibilidades:

a) juntam-se symptomas maculo-anesthetics aos tuberosos e

b) vice-versa. Podemos a este respeito fazer abstracção da anes-thesia, porquanto ella pode ser explicada, mesmo nos processos tuberosos, por perturbação nervosa parcial, e, segundo as obser-vações de ROGERS e MUIR, entre outras, nos primeiros estadios da lepra apparecem manchas muito frequentemente. Si, porém, aos processos pobres em bacillos, não "lepromatosos", cutaneos e nervosos, se juntarem processos ricos em bacillos, ou si lepromas isolados se transformarem em processos pobres, seremos forçados a admittir antes uma mutação da capacidade reaccional do organismo, de um órgão, ou de uma parte de um órgão. Esta é augmentada pela proliferação mais rapida ou mais demorada do germe; sobrevem uma hypersensibilidade "allergica" e esta condiçiona nos velhos focos, e, eventualmente, tambem nos novos, a adaptação característica do processo maculo-anesthetics. Que tal mutação não tenha lugar simultaneamente em todo o corpo, e que, igualmente, ella se processe com rapidez diversa de individuo para individuo, são manifestações já bem conhecidas em outras doenças. Assim se pode dar a combinação de elementos tuberosos com "não tuberosos" (maculosos ou — de um modo geral para todos os órgãos — pobres em bacilos, inflammatorios, não especif-icos) e com tuberculoides. Nessas circumstancias, ou os elementos tuberosos são os mais antigos e os não tuberosos os mais recentes, originados após a mutação reaccional do organismo, ou os ultimos é que são mais antigos, porque productos da transformação immediate dos tuberosos. Si reflectirmos que tambem na experimentação em animal os bacillos mortos da lepra podem permanecer por muito tempo inalterados no ponto de inoculação, é claro que tambem no caso de já se achar alterada a capacidade de reacção do organismo, focos tuberosos com a sua riqueza bacillar característica poderão permanecer como taes durante muito tempo. Lembro aqui a coexistencia de alterações tuberosas e tuberculoides em órgãos internos, coexistencia essa que foi ao menos tornada muito provavel. Dada a supposição de se confirmar a natureza leprosa das ultimas (v. atrás SCHAEFFER) a concepção que acaba de ser enunciada nos faria comprehender tambem esse facto sur-prehendente. Si a capacidade de reacção augmentar cada vez mais sob a influencia da infecção, pode sobrevir a transformação completa de uma lepra tuberosa em maculo-anesthetics, o que se-ria a regra, segundo a opinião de HANSEN acima citada, caso os leprosos tuberosos sobrevivessem o tempo necessario para isso (segundo LIE e GLÜCK isso seria, ao contrario, a excepção). Deveria ser também explicado de maneira analogo o facto de ser

a lepra nervosa pura muito mais frequente do que a lepra cutanea pura, porque esta ultima se torna mista mais tardiamente (e então eventualmente anesthesica) (confronte com HOPKINS). De accordo com esta concepção torna-se tambem comprehensivel porque são os casos maculo-anesthesicos aquelles em que, segundo a opinião de muitos auctores, sobrevem de preferencia a cura completa, naturalmente com defeito. Desse modo seria tambem explicavel, porque após longo e completo periodo de repouso do processo, pode sobrevir um novo surto por augmento da capacidade de reacção, e porque após a cura real completa, isto é, após a destruição ou o total encapsulamento dos bacillos por restabelecimento progressivo do "statu quo", não se pode excluir tambem a possibilidade de uma neo-infecção (IMPEY).

A segunda possibilidade do segundo caso consiste no desenvolvimento de focos tuberosos em casos maculo-anesthesicos de inicio (no sentido acima enunciado). Isto parece "a priori" de difficil comprehensão. Entretanto nós sabemos que não só pela acção especifica de uma infecção, como tambem por influencias não especificas, pode diminuir a capacidade de reacção de um organismo e augmentar a capacidade proliferativa do germe infectante. Na lepra parece ser isso mais raro do que o augmento da capacidade de reacção. Ao menos, como tenho observado, os autores mais experimentados são de opinião que a transformação da forma tuberosa na maculo-anesthesica ocorre com mais frequencia do que o inverso (segundo LELOIR, NEISSER, H. FOX, AUGIER, BIEHLER, entre outros, é rara a ultima occorrença, segundo PETRINI ella não ocorre nunca, segundo DOBRI ella não é rara no estadia terminal da lepra nervosa o que faz lembrar as minhas observações acerca da evolução de um lupus em tuberculose cutanea rica em bacillos, em caso de tuberculose interna grave — segundo KLINGMÜLLER seria mesmo mais frequente, o que elle no entretanto põe em duvida, serem os symptomas anesthesicos determinados por alterações histologicas de natureza tuberosa; IMPEY observou frequentemente desenvolverem-se tubérculos em casos muito chronicos de lepra nervosa, o que elle attribue a reinfecção).

A transformação local de focos maculosos, com sua inflammção paucibacillar, não granulosa, em lepromas verdadeiros, o que foi por UNNA interpretado como embolização de "neuroleprides", foi tambem verificada por KLINGMÜLLER. Elle vê "no crescimento autonomo do leproma, independente da extensão das leprides, uma differença fundamental, baseada em diversidades histologicas entre as duas formas de lepra", eu porém enxergo nisso apenas a possibilidade de se transformar uma forma na outra, mesmo "in loco", por mutação da capacidade de reacção.

Na "lepra mista" vem portanto a consideração, em primeiro lugar, a allergia cambiante, Esta prepondera também nas combinações da forma tuberculoide com outras, e nas diferenças de desenvolvimento das manifestações nos diversos órgãos, as quaes apresentam diversidade de estrutura e teor bacillar (p. ex. pelle e nervos, pelle e órgãos internos). O mesmo se faz valer em um só órgão (p. ex. em pontos diversos da pelle ou nos pulmões), como já puz em relevo (v. atrás) de accordo com a opinião de UNNA JUNIOR. Entra aqui em consideração, ao lado do estado allergico geral, também a diversidade de data dos focos infecciosos e a variabilidade da allergia no mesmo órgão. Torna-se assim comprehensivel, por quequando a "allergia do organismo" predomina e existem focos embolicos de igual data — é uniforme em todo o corpo o quadro morbido (conf. ROGERS e MUIR), por que, também, de outro lado, podem existir simultaneamente processos diferentes (analogias existem também a este respeito na lues e na tuberculose). Em relação á forma tuberculoide podemos fazer a seguinte idea: transformação da primeira reacção á invasão, atravez da forma tuberculoide, em maculo-anesthetica (mais rapido desenvolvimento da allergia), ou transformação da forma tuberosa, por augmento da allergia, atravez da tuberculoide, em anesthetica, ou transformação da anesthetica, por diminuição da allergia, atravez da tuberculoide, em tuberosa.

Que a hypothese em que se baseia toda esta exposição, da importancia da relação entre a reacção tecidular e o teor bacillar ou a capacidade de proliferação bacillar, pode ser provada até certo ponto pela experimentação, mostram as experiencias de KYRLE, o qual provocou inflammação aguda, rica em bacillos, e necrose, por meio de bacillos com capacidade proliferante, e inflammação tuberculoide, pobre em bacilos, por meio de material lepromatoso inactivado. KYRLE é de opinião que a proporção que são destruidos os bacillos, morrem também as cellulas que os contêm; sobrevivem as cellulas epithelioides e formam o tecido tuberculoide. Entretanto, é mais provavel a hypothese de que os bacillos sobreviventes condicionam a estrutura tuberculoide. Para confirmação do meu modo de ver serve também o achado de GEBER em um caso de lepra anesthetica: no erythema, bacillos numerosos, em um "nodulo" de origem simultanea, mais tarde extirpado, poucos bacillos. São, além disso, de interesse para o aspecto geral desta questão, as experiencias de MARIANI: a polpa lepromatosa não esterilizada, com bacillos muito numerosos, produz em 8 doentes de lepra tuberosa e mista um erythema diffuso com infiltração e regressão completa em 8 a 12 dias (desapparecimento rapido dos bacillos!). Em 2 doentes de lepra nervosa a evolução foi mais lenta (em um delles appareceu um infiltrado só depois de 10 dias,

em seguida elevações papulo-vesiculosas, ruptura destas e cura só depois de 60 dias; n'outro a evolução ainda foi mais lenta, após 30 dias infiltrado profundo que desapareceu só depois de cerca de 120 dias). Também aqui houve destruição rápida dos bacillos e histologicamente um aspecto mais ou menos tuberculoide, sem encontro de germes (negativa a inoculação em cobaya).

Também MARIANI deduz de suas pesquisas (v. atrain) conclusões que coincidem com as minhas em muitos pontos. Também elle tem tendencia a attribuir a forma tuberculoide à mutação da reacção organica e também elle encontra analogias com a tuberculose e a syphilis (v. adiante). Não posso entrar aqui, naturalmente, na analyse de cada uma das divergencias de concepção. (Experiencias posteriores de MARIANI, com diversos outros antigenos de lepromas, aquosos, alcoolicos, antiforminicos, se mostraram de menos utilidade para a questão da allergia). Na tentativa de inoculação de um individuo não leproso (pg. 1112) com material virulento, mencionada anteriormente, o exame revelou uma reacção de longa duração (5 meses) sob a forma de um nódulo tuberculoide. Os bacillos eram a principio muito numerosos, tornaram-se em seguida cada vez mais escassos com a' formação de tecido tuberculoide, e por fim desapareceram. A conclusão de MARIANI de que a inoculação não foi realmente coroada de exito, apesar da presença de bacillos nos ganghlios lymphaticos regionaes, em virtude da ausencia de generalização, da negatividade da pesquisa de bacillos no sangue, e da falta de formação de leproma — não me parece isenta de objecção, porquanto o tempo de observação foi muito curto; poderia ser que se tratasse de uma forma a principio tuberculoide, que se transformaria mais tarde em maculo-anesthetica.

ITSUDA conseguiu com seu extracto de leproma (v. adiante no diagnostico) uma reacção progressivamente crescente na lepra maculosa e nervosa. LIE relaciona igualmente a forte reacção, na forma tuberculoide, com o numero de bacillos.

Segundo G. HERXHEIMER a longa phase latente, primaria, conduz á hypersensibilidade; seguir-se-ia maior extensão e então reinstalação de immuidade relativa e com isso evolução chronica (o mesmo ASCHOFF na tuberculose), interrompida por estadios de hypersensibilidade.

Talvez seja mais simples synthetizar todo o desenvolvimento das formas de lepra na seguinte formula: No começo, amide — talvez sempre — reacção aguda em virtude dos anticorpos não especificos, preformados, bacillos mais ou menos escassos. Orientação na directriz da "proporção tuberosa", em vir-

virtude da formação mais rápida e mais intensa de anticorpos orientação para a forma maculo-anesthetica com pequeno numero de bacillos (eventualmente atravez do estadio tuberculoides intermediario). Na forma tuberosa a formação de anticorpos é estimulada, mais cedo ou mais tarde, até se estabelecer a transição para as formas paucibacillares. Na maculo-anesthetica ha ás vezes esgotamento da formação de anticorpos (como nas tuberculoses graves) e por isso transição para a forma tuberosa.

Em vista do exposto deve a reacção tuberosa ser concebida não como um esfalfamento da formação de anticorpos, como quer MITSUDA, mas como um lento desenvolvimento da mesma, (acerca dos "surtos agudos" v. pg. seguinte).

Como se vê, baseia-se a presente exposição essencialmente em nossas recentes observações acerca da importancia da sensibilidade e capacidade de reacção do organismo, immanente (congenita) ou adquirida (especifica e eventualmente tambem não especifica), para o esclarecimento do teor bacillar dos processos mórbidos, da sua estructura, e da evolução clinica da infecção. Eu tenho plena consciencia de que a este respeito muitas vezes lançaremos mão de hypotheses que não poderão ser provadas em virtude da falta de experimentação animal e de investigações continuadas em casos favoraveis.

A natureza dos anticorpos que entram em acção na lepra não está ainda esclarecida (v. tuberculose). ARNING (assim como G. HERXHEIMER) concorda em muitos pontos com o meu modo de pensar. Elle é de opinião que a diversidade das manifestações morbidas é explicada não somente pela virulencia do bacillo, como tambem pela reacção do organismo, e pela variabilidade, local e no tempo, de sua capacidade de adaptação aos germes invasores, e, sobretudo, pela diversidade da capacidade de adaptação do invasor "hospede novo no hospedeiro". Esta ultima me parece uma complicação não necessaria da hypothese. Ha tambem na lepra tuberosa, segundo ARNING, uma lyse de muitos bacillos, porém muito lenta para que possa desenvolver um effeito deletério. Na lepra maculo-anesthetica penetrariam, segundo ARNING, poucos bacillos (hypothese dispensavel — v. anteriormente) cujo envulcro gorduroso seria destruido pela forte reacção do organismo, o que os tornaria especialmente damnosos (por isso o encontro das formas granulosas da MUCH).

Entretanto ainda nada sabemos acerca das diferenças de acção pathogenica dos bacillos acido-resistentes e anacido-resistente, sobre os quaes não estão ainda encerrados os

debates, e acerca das formas de MUCH, que podem, ao lado das acido-resistentes, também encontradas nestes processos. representar por ex. formas ainda mais resistentes; pode ser ainda que ellas sejam encontradas porque o methodo de MUCH, pondo em evidencia todos os exemplares, aumenta as probabilidades de serem todos elles desvendados.

Merecem ser ainda discutidos a este respeito dois pontos, porque parecem falar em favor da existencia no organismo de reacções de hypersensibilidade. Um delles consiste na reacção geral e local dos surtos agudos ("reacção leprotica", conf. por ex. WADE), especialmente na lepra tuberosa, Já a primeira erupção pode ser assim concebida, porque ella certamente tem lugar em um organismo já infectado ha algum tempo (v. atraz LIE). Mas, ainda mais probantes me parecem os surtos posteriores, os quaes, o quanto posso julgar pela literatura, produzem manifestações ainda mais intensas do que o primeiro. A febre elevada, a tumefacção dos lepromas existentes, as rubefacções erysipelatoides (v. atraz), as suppurações, a regressão parcial de tudo isso, são manifestações que foram por mim comparadas com as fortes reacções á tuberculina (v. atraz LIE), apesar de, como foi referido, ser desconhecida em sua essencia a causa desses surtos agudos.

Segundo ROGERS e MUIR. W. H. HOFFMANN, entre outros, também no tratamento pelo oleo de chaulmoogra pode ocorrer vermelhidão e tumefacção dos lepromas e febre; admite-se que isso é devido á acção da "toxina leprosa", libertada pela absorpção de tecido leproso, sobre tecido leproso hypersensivel (subita sensibilização após longo tratamento).

Este meu modo de ver recebeu especial apoio das pesquisas de R. O. STEIN (conf. também WADE). STEIN injectou um antigeno preparado com lepromas em 2 casos de lepra mista e não observou reacção cutanea, em 2 outros casos com surto febril agudo obteve reacção forte durante o surto, e moderada no intervallo. Fica por decidir si, como pensa STEIN, se trata nesta hypersensibilidade cutanea da consequencia de uma exaltação de virulencia dos bacillos, ou de uma exaltação da capacidade de reacção, determinada por excesso de anticorpos accumulados, manifestando-se abruptamente, seguida de uma "desensibilização". WADE é de opinião que nas "reacções leproticas", por um motivo qualquer, geral ou local, é perturbado o mecanismo que protege as cellulas dos tecidos sensibilizados contra as proteínas bacterianas não toxicas; em virtude disso são libertadas protei-

nas ("productos de desdobraimento") que produzem a inflamação, As experiencias de STEIN são" confirmadas por BARGEHR, pois este autor tambem observou nos surtos agudos fortes reacções á sua "lepromina". Estas se mostram, habitualmente, somente nos leprosos curados e nos "somente infectados mas não doentes" (v. adiante e atraz) . E' tambem de importancia aqui a referencia de que na super-infecção com material leproso fresco pode mostrar-se uma reacção geral muito violenta (eventual explicação dos surtos agudos por super-infecção?).

A concepção de ROGERS e MUIR entra tambem em contacto com a minha em muitos pontos. Elles consideram os surtos agudos como "reacções". Elles são de opinião que os bacillos attingem um gráo de desenvolvimento, individualmente variavel. Em seguida installarseiam signaes de immunização por fusão de tecido leproso (eventualmente favorecida por afastamento dos factores predisponentes, pela therapeutica ou por influxos favorecedores da reacção, sobretudo quando os signaes são bem accentuados) (caso o doente resista ás complicações). Os bacillos são eliminados (ou destruidos!), os symptomas não progridem, installam-se reacções graves que enfraquecem muito os doentes, os bacillos não proliferam mais, elles são progressivamente destruidos, tornam-se granulosos, os focos embolicos que habitualmente evoluem, desapparecem rapidamente. Portanto: desenvolvimento de immunidade, que a principio é de natureza hyperallergica. E' tambem importante para interpretação destes surtos como phenomeno allergico a mutação da forma da doença que se lhes segue, sobretudo a possibilidade da forma tuberosa se transformar em anestesica (v. atraz, ou o inverso segundo BARRERA e CHAVARRIA p. ex.). Segundo MUIR ha manifestações reaccionaes analogas, tambem em consequencia de outros estados febris (p. ex. do kala-azar, v. atraz) (por destruição bacillar igualmente?) .

Em segundo lugar os surtos subitaneos de bolhas pemphigoides, e as necroses, da forma maculo-anestesica, lembram certas reacções de hypersensibilidade (sobretudo na "lepra lazzarina"). A sua interpretação como trophoneurose é muito dubla, si bem que não possa ser negado que manifestações semelhantes pos-i sam occorrer em outras doenças nervosas. Elles não podem ser sempre, absolutamente, attribuidos a traumatismos, segundo minha observação pessoal. Entretanto, a chegada de bacillos á pelle, por via hematogenica, que não pode ser posta em duvida, pode pro-

duzir essas reacções em terreno hypersensível. Em favor disso falam: a precedencia eventual de ataques febris, as dores rheumatoides, a acuidade do surto, a predilecção pelas mãos, pés, cotovellos e joelhos, ao passo que a symetria, que HANSEN e LOOFT crêm depor em favor da origem nervosa, tambem vem em apoio da hypothese por mim defendida.

Eu até aqui evitei propositalmente complicar esta exposição com apelos frequentes á nossa observação acerca da tuberculose e da syphilis, visando encontrar analogias em apoio das concepções aventadas. Mas, como ella se baseia em grande parte sobre essas analogias e como se tornou, de ha muito, commum, comparar a pathologia geral da lepra com a de suas duas "doenças irmãs", é meu desejo não encerrar este capitulo sem, o mais syntheticamente possivel, mostrar essas analogias e differenças (1).

Na pathologia, a lepra indubitavelmente se approxima mais da tuberculose — ella se approxima tanto, que, autores antigos, mesmo os que ignoravam ainda a existettcia do bacillo da lepra, não só faziam resaltar as semelhanças como tambem acreditavam em uma maior ou menor igualdade de comportamento (DANIELSSEN) . Mesmo em epoca mais recente essas idéas são ainda enunciadas (p. ex. VINTRAS) e não se pode negar que certas experiencias em animaes, que foram interpretadas como transmissões accidentaes de tuberculose, fazem pensar entretanto na possibilidade de se poder produzir pela inoculação de material leproso uma doença animal semelhante á tuberculose. Desejo aqui, especialmente, me referir aos resultados de MELCHIOR e ORTHMANN, na verdade mais semelhantes á lepra, e, além desses, ás singulares observações de THIROÛX, assim como ao meu caso pessoal (v. pg. 1156), do qual GEMY colheu material com aspecto histologico tuberculoide e com elle produziu tuberculose (7). Si os bacillos da lepra podem produzir tambem no homem um quadro muito semelhante á tuberculose, deve-se admittir a possibilidade de que o mesmo aconteça no animal em circumstancias que, como na raça humana, não podemos precisar (conf. atraz com as experiencias em ani-

— — — — —

(1) — Em meu primeiro trabalho (1913) procurei comparar a lepra com a tuberculose do ponto de vista anatomo-pathologico, e para isso appelei sobretudo para a histologia e para o estado allergico. Deixei inalterada em seus pontos essenciaes a discussão desse capitulo porque os autores que desde então se occuparam desse thema se pronunciaram em essencia de maneira semelhante (MUIR, G. HERXHEIMER), mas alguns pontos foram accrescentados, não sendo porém esta a oportunidade de serem elles tratados pormenorizadamente.

maes). Estes factos necessitam, em todo caso, estudos mais aprofundados. O estudo das analogias bioquímicas precisa também ser aprofundado (conf. as pesquisas serológicas, especialmente as da escola de MUCH).

Naturalmente que do nosso ponto de vista não se pode tratar de uma identidade entre a tuberculose e a lepra. Mas, quando reflectimos acerca das diferenças entre os bacillos da tuberculose aviária e os da tuberculose humana, mais próxima se torna a possibilidade de se admittir que o bacillo da lepra somente se afasta um pouco mais do da tuberculose do que algumas das variedades deste entre si.

As diferenças entre os bacillos da lepra e da tuberculose, assim como as clinicas e anatomicas, não necessitam mais ser aqui tratadas com pormenores. No que diz respeito á histologia passa-se o seguinte nas duas doenças:

1.º — bacillos em abundancia e reacção tecidual de typo inflammatorio não especifico (isto é, sobretudo falta absoluta ou relativa de cellulas gigantes), p. ex.: na tuberculose miliar aguda, na tuberculose ulcerosa da pelle e das mucosas, na tuberculose de inoculação recente da pelle da cobaya, segundo as investigações de LEWANDOWSKY (provavel e frequentemente também na tuberculose humana de inoculação, nos primeiros estadios, na tuberculose leproide de F. LEWANDOWSKY) — na lepra: na lesão inicial (PRIMAERAFFEKT?) e nos focos tuberosos recentes, mas, também na lepra maculo-anesthetica e nos verdadeiros lepromas;

2.º) — bacillos escassos e reacção textural tuberculosa typica (cellulas gigantes, necrose, formação de nodulos): nas tuberculoses sub-agudas communs, nas tuberculoses chronicas (e no decurso subsequente da tuberculose de inoculação da cobaya, depois que se installa a allergia — LEWANDOWSKY), e na lepra tuberculoide;

3.º) — quantidade minima de bacillos, bacillos não mais verificaveis ou realmente mortos, e reacção textural inflammatoria não especifica: em certos casos das chamadas tuberculides, em certas arthrites, nas "tuberculoses sem folliculos" de orgãos internos. Na lepra: nas formas maculo-anestheticas typicas.

A diferença consiste essencialmente em ser, na tuberculose, commum a segunda forma, e portanto "typica", e em serem a primeira e a terceira, pelo menos pouco conhecidas, ao passo que na lepra a primeira e a terceira são bem estudadas e frequentes, sendo a segunda a mais rara (até agora?)

e atypica (v. sobre isto pag, 1155 e seg.) . Ao lado disso occorrem, porem, em ambas as doenças, transições e formas mistas indubitaveis entre processos anatomicamente diversos.

Tambem na tuberculose ha tendencia geral (e eu expuz isso em relação á pelle diversas vezes) para attribuir as differenças de reacção textural, como de evolução global da doença, ás singularidades do organismo (predisposição immanente — de inicio ou manifestando-se no decurso da vida — influencias externas desfavoraveis, allergia especifica á doença no sentido de capacidade de reacção não só augmentada como tambem diminuida), exactamente como expuz anteriormente para a lepra. A maioria das tuberculides pustulosas e necroticas, de apparecimento symetrico e agudo, até o chamado "ecthyma gangrenoso" (conf. lepra lazzarina), na tuberculose chronica, que actualmente são a miudo concebidas como reacção de hypersensibilidade da pelle contra a importação hematogenica de bacillos; a possibilidade c'e o lupus, p. ex., transformar-se em tuberculose rica em bacillos em virtude de uma tuberculose interna grave; nos surtos hemato genicos certos da tuberculose (p. ex. após sarampo), de um lado, no reaparecimento ou augmento da capacidade de reacção em tuberculoses multiplas chronicas, p. ex. lupus, de outro lado, na diminuição persistente da capacidade de reacção em tuberculoses ricas em bacillos; ou tambem, na tuberculose, — o quadro peculiar do tuberculo quasi isento da infiltração habitual do sarcoide, o qual pode assemelhar-se, até a confusão, á forma tuberculoide da lepra (JADASSOHN na pelle, BRUNSGAARD nos nervos; aqui, tambem, a singularidade da allergia). Exactamente em relação ao sarcoide poude KYRLE fornecer a prova de que nos fôcos recentes, com estructura inflammatoria, os bacillos são abundantes, nos antigos, com estructura sarcoide, elles ou são muito escassos ou de todo ausentes, em analogia absoluta com o que previ para a lepra. Tudo isto apresenta analogia perfeita com o que referi acima em relação á lepra e ás cons dições illustrativas da importancia da capacidade de reacção do organismo. Na tuberculose já é de ha muito reconhecida a noção da diversidade de acção sobre o organismo das formas agudas ricas em bacillos e das chronicas paucibacillares. Mas se reconhece de ha muito, tambem a possibilidade da combinação de ambas, assim como da transição de uma em outra, e sabe-se como são multiplos e difficilmente comprehensiveis os factores que actuam na formação do quadro morbido. Não é mais accentuada a differença entre as diversas formas de lepra, e só a "neurotopia" do bacilo de Han-

sen condiciona as diferenças clinicas grosseiras, as quaes, porém, de accordo com o meu ponto de vista anatomo-pathologico, acima exposto, em outra cousa não consistem que na diversidade de acção sobre a substancia nervosa de um processo rico ou pobre em bacillos.

Ha tambem na lepra uma reacção á tuberculina, o producto especifico do bacillo da tuberculose (v. cap. diagnostico), que, na verdade, como se trata de um producto realmente não especifico para a lepra, não pode servir para avaliação da sensibilidade, como acontece na tuberculose, na qual, em geral, a reacção forte das formas chronicas, pobres em bacillos (escrofulose?), a fraca ou extincta das formas graves, ricas em bacillos, podem servir de medida da capacidade de reacção; a sensibilidade, como prevê a theoria, está, ao menos frequentemente, em relação invertida com a riqueza bacillar. BABES accentua que os leprosos são muito mais sensiveis do que os tuberculosos a todos os productos bacterianos, aos giros e ás substancias irritantes (v. abaixo). Mas, tambem nestes ultimos, têm sido repetidamente descripta tal sensibilidade exaggerada. A isto se accrescentem as reacções cutaneas, referidas acima, aos extractos de lepromas, as quaes mostram analogias, em certos pontos, com as reacções tuberculinas na tuberculose.

Desejo mais uma vez mostrar aqui as semelhanças, já referidas por varias vezes, existentes entre a tuberculose e a lepra, sobretudo no que diz respeito ás relações infecciosas: a significação da lesão inicial (PRIMAERAFFEKT), a disseminação hematogenica (ao lado da lymphogenica primaria), um estado anaphylactico com transição para immunidadade relativa, e, em virtude desta, decurso absolutamente chronico (G. HERXHEIMER); a infecção precoce das crianças. a latencia da doença, a possibilidade de immunização por taes infecções precoces, a permanencia em estado latente, a fallencia da immunização por infecções massiças, por aggravamenio do estado geral, por doenças intercorrentes (exanthemas agudos, sarampo, mesmo a escarlatina, como na tuberculose, conf. ADAMSON); a infecção conjugal relativamente pouco frequente em ambas as infecções (immunização pre-existente), a importancia das causas activadoras para ambas, a eclosão grave nos "povos virgens" — tudo isto tem sido posto em relevo na literatura dos ultimos tempos (MUIR, DENNEY, NOEL, entre outros). —

A segunda doença considerada irmã da lepra, desde a antiguidade, a syphilis, afastou-se mais della depois da descoberta da espirocheta pallida, entretanto, mais do ponto de

vista descriptivo do que do pathologico, e mesmo do biologico. Pois as analogias clinicas e histologicas entre ambas as doenças, nada mais são do que a expressão do parentesco biologico dos germes. A isto se accrescentem ainda as analogias, naturalmente apenas relativas, das reacções bio-quimicas (desvio do complemento) e mesmo medicamentosas (iodo, mercurio, v. acima e abaixo). Si a reacção de Wassermann é muito mais rara na lepra maculo-anesthetica do que na tuberosa, ha até certo ponto correspondencia com o que ocorre na syphilis terciaria e na secundaria, pois tambem na primeira é ella muito mais raramente positiva. Tambem as bases do desvio do complemento são ainda pouco conhecidas na lues, para permittir conclusões comparativas da sua occorrença nas diversas formas. Reporto-me somente aos seguintes pontos comparativos e differencias da pathologia geral da lepra e da lues. ARNING, sobretudo, estabeleceu um parallelo pormenorizado entre ambas as doenças, no qual elle accrescentou certos pontos que me haviam passado despercebidos na minha primeira exposição. O bacillo da lepra mostra, ao menos nos primeiros estadios da infecção, uma afinidade especial para a pelle, as mucosas e o tecido nervoso. A este respeito elle se approxima muito mais da espirocheta do que do bacillo da tuberculose. Para este, a pelle, ao menos na opinião de muitos autores, não é um bom meio de cultura e o systema nervoso em regra é poupado pelo bacillo de Koch (LEWANDOWSKY).

São ainda analogias entre a syphilis e a lepra: na lesão inicial da syphilis (como na tuberculose de inoculação do animal — e do homem?) os germes são numerosos e se tornam progressivamente escassos. No inicio do chamado periodo secundario, as reacções erythematosas são sufficientes para destruição local rapida, ou diminuição, das espirochetas (como nos erythemas leprosos), provavelmente por causa da forte hyperergia, ainda recentemente adquirida nessa occasião. Em seguida, em decurso posterior do periodo secundario, diminuição da capacidade de reacção com forte proliferação das espirochetas, e as relativamente pouco especificas alterações texturales inflammatorias massivas (em comparação com a roseola), ao lado disso, porem, é muito mais forte a capacidade defensiva do organismo, e com esta a capacidade de cura espontanea das formações papulosas, ou, ao menos, conduz ella muito mais rapidamente á involução do que na lepra tuberosa. Progressivamente, sob a influencia dessa mais intensa proliferação das espirochetas, installa-se a "mutação" terciaria, isto é, mais forte hyperergia, com re-

acção tecidular tão frequentemente necrotica e tambem tuberculoidé. Na syphilis alternam periodos de immundade passageira ("anergia" de SIEBERT, "immundade de infecção" de KOLLE) com outros de alteração progressiva ou subita da capacidade de reacção. Na lepra pode occorrer algo de semelhante (surto agudo!), por isso que a persistencia de focos leprosoz, tuberosos e maculosos, passíveis. porem, de regredirem parcialmente, pode ser attribuida á maior resistencia, mesmo de bacillos mortos (em contraste com as espirochetaz, na verdade muito mais lazeis).

Os surtoz podem decorrer com suppurações agudas, as quaez podem ser ricas em bacillos (KYRLE). Ha tambem na lues (e mesmo na tuberculose) formas pustulosas, evidentemente em relação com augmentos da capacidade de reacção especifica. O teor em germes, destas formas, depende evidentemente do grão de hypersensibilidade, do estadio em que é feita a pesquisa, e tambem da maior ou menor capacidade de resistencia dos germes. A isto se juntam: a possibilidade da combinação de processos secundarios e terciarios (compare com a lepra mista) e de duas outras formas: 1.º) a lues maligna com a sua reacção tecidular excessivamente intensa, mas pouco especifica, e com ausencia ou escassez de espirochetaz, especie de hypersensibilidade do organismo e sobretudo da pelle, a qual, apesar de todas as differenças clinicas em relação ás tuberculidez, apresenta entretanto analogias com as formas pemphigoide e ulcerosa da lepra anesthesica, e 2.º) as affecções antigamente denominadas meta ou parasyphiliticas, sobretudo do systema nervoso, nas quaez — como na lepra nervosa — a degeneração do tecido nervoso desempenha o principal papel, dando tambem á espirocheta o caracter de um germe neurotrofo, nas quaez, sem duvida, a genese sempre dubia do processo nervoso é diferente da do processo dos nervos periphericos na lepra. Nesta ultima. ou a propagação immediata, ao longo do nervo, do processo especifico de outros tecidos, ou a infecção hematogenica; na lues, infecção hematogenica ou invasão do systema nervoso a partir das meninges, em prazo menor ou maior. Si é certo que as meninges, na lepra, as mais das vezes ficam livres (v. atraz), e que na lues o seu comprometimento desempenha um papel essencial nas affecções cerebro-espinhaes, pode já, essa differença,, encaminhar a comprehensão da diversidade de coparticipação do systema nervoso central em ambas as doencas. Ao lado disso existem, porem, tambem na lepra manifestações degenerativas do systema nervoso central, as quaez foram mesmo comparadas com a tabes (EHLERS en-

tre outros); NONNE é de opinião que (ao lado de outros factores comparaveis) apresentam perfeita analogia com a occorrecia da tabes, especialmente após affecções syphiliticas aparentemente leves, as alterações medullares da lepra anesthesica branda.

Na lues tem-se procurado já de ha muito explicar as differenças entre os diversos estadios pela "mutação" do organismo, produzida pela doença, mutação essa que se expressaria pela (por mim postulada em 1894 e em seguida provada) escassez do germe infectante no estadio tardio e pela intensidade das manifestações de defesa — em perfeita concordancia com a escassez de germes — isto é, pela tendencia a processos inflammatorios chronicos com lesões texturales necrobioticas e tuberculoides. Tambem no periodo tardio existe a possibilidade de não ser escasso o numero de espiro-chetas no inicio de uma lesão terciaria, no ponto comprometido. Mas, como mostraram de modo brilhante as experiencias de FINGER-LANDSTEINER, mesmo quando é abundante a invasão espirochetica de um organismo transformado por uma syphilis tardia, restabelece-se rapidamente a "proporção terciaria" entre o numero de germes e a reacção textural.

As manifestações transformativas desempenham portanto um papel essencial nas três doenças. Isto resalta de modo mais puro na syphilis, e a possibilidade de dividil-a em estadio precoce e tardio, não só no que diz respeito ao tempo, como tambem, e muito especialmente, em relação á qualidade das manifestações morbidas, é somente a expressão de serem as manifestações de mutação organica, nella, quasi regulares (entretanto com numerosas excepções: symptomas terciarios no estadio precoce, symptomas secundarios no periodo tardio, e mesmo combinação de ambos). A delimitação de um periodo terciario na lepra (GOUGEROT, DOM SAUTON), com focos bacillares locais e ulcerações trophoneuriticis não bacillares, tem sido, porem, até agora, quasi impossivel. E' mais accetavel, de accordo com o raciocinio anterior, admittir que na forma tuberosa que se transforma em maculo-anesthesica, esta ultima corresponda ao estadio terciario. Na tuberculose não é tambem tão facil a divisão em estadios (RANKE) como na lues. ROGERS e MUIR pretendem ver uma differenciação no facto de serem as "reacções" (surto) seguidas de incrementação da doença no segundo estadio e de attenuação no terceiro. Na tuberculose estas manifestações transformativas orgánicas desempenham

sem duvida um papel importante, ellas são porem irregulares e evidentemente interrompidas por multiplos factores. Na lepra a regularidade das mutações organicas é manifestamente maior do que na tuberculose, menor do que na syphilis; ella representa um meio termo em relação a estas duas ultimas doenças.

A principal differença entre a lepra e a syphilis consiste, porém (v. atraz), em que na ultima a reacção do período precoce é tão intensa que produz a destruição mais ou menos completa das espirochetas no foco morbido, ao passo que na lepra tuberosa esta destruição é tão fraca ou transitoria que os bacillos podem proliferar sem obstaculo por longo prazo. A lepra anesthesica comporta-se de um modo geral, de inicio ou muito cedo, como a lues terciaria, mas assemelha-se tam-bem á lues secundaria por isso que as "leprides" maculosas mostram uma maior tendencia para a cura espontanea do que os "lepromas" tuberosos. Na tuberculose, principalmente quando incluimos as tuberculides, occorrem todas estas variantes, porem de maneira muito mais irregular. Deve ser ainda posto em relevo, que ha nas três doenças estadios tardios nos quaes os germes proliferam intensamente; na tuberculose é elle representado pelas formas miliars ulcerosas *sub finem vitae*, na lues pela paralysia geral com suas formas muito ricas em espirochetas, na lepra pelos casos de transição da forma anesthesica para a tuberosa.

No que diz respeito á infeciosidade é ella geral na syphilis (para todos os individuos que não tenham sido ainda invadidos pela espirocheta) — tambem para os coelhos; ha apenas os conhecidos "zeros": infectados sem manifestações. Na tuberculose devemos igualmente, baseados p. ex. nas investigações de NAEGELI, entre outras, admittir uma disseminação quasi geral, pelo menos em certas condições. Mas, um grande numero de individuos vence a infecção, para sempre ou transitoriamente. Na lepra pouco sabemos a este respeito. Só investigações mais aprofundadas (assim me pronunciei em 1913) podem dizer até que ponto ha necessidade de uma predisposição (vide atraz), ou até que ponto são complicadas, e por isso só raramente se realizam, as condições para a infecção, até que ponto, finalmente, occorrem nos paizes de lepra as "formas frustas" ou completa latencia, de sorte que, como em geral na tuberculose, a infecção disseminar-se-ia de modo semelhante, mas a doença declarada só raramente ocorreria. Sabemos actualmente, baseados em numerosos achados, que de facto a infecção leprosa se acha

muito mais disseminada do que realmente se admite. Já me referi diversas vezes a este ponto. Em principio devemos distinguir a este respeito: a invasão simples sem nenhuma reacção do corpo, e a infecção, que ou permanece clinicamente, totalmente latente, ou só produz symptomas taes que passam despercebidos ao infectado. Dentre o material disseminado acerca deste assumpto, menciono apenas o seguinte: BAYON conclue que apenas um pequeno numero dos individuos infectados torna-se realmente doente; uns eliminam completamente os bacillos, em outros o processo paralyssa-se e os agglomerados de bacillos desaparecem progressivamente (persistindo a possibilidade de recidivas). Têm sido encontrados em membros da familia de leprosos, individuos com tumefacções ganglionares e bacillos no succo desses ganglios, sem entretanto outros signaes de lepra e parecendo em geral sadios (p. ex. PAWLOW, GROSCHEBIN, COUVY, WADE, ROGERS e MUIR). Acrescente-se a isso o encontro de bacillos na mucosa nasal de individuos sãos vivendo na circunvizinhança de leprosos (FALCÃO, KITASATO, AUCHÉ), (v. atraz pg. 1116); entre os doentes examinados por AUCHÉ encontrou LEBOEUF, após 21 annos, alguns em plena saúde. Em relação a estes factos levantam-se apenas duas hypotheses: ou se trata somente de invasão sem infecção, ou de bacillos acido-resistentes saprophytas. De outro lado, relata MUIR, p. ex., que 8% dos domesticos da "Calcutta School of Trop. Med." apresentam maculas anesthasicas, ignorando a sua existencia.

Seriam tambem de importancia para esta questão as investigações de BARGEHR com a sua "lepromina" (v. adiante e atraz). Deparou-se-lhe positiva a reacção em quasi todos os enfermeiros javanezes da Colonia, em 3 mulheres sãs de doentes de lepra, em si proprio, assim como em individuos sem symptomas de lepra e em leprosos que não apresentavam, já ha annos, novos symptomas da doença, e que talvez estivessem curados. Pelo facto de ter este autor conseguido produzir allergia pela injeção, em individuos sãos, de material leproso morto, não podemos tirar a conclusão, dos resultados mencionados, de que se tenha dado uma infecção no sentido proprio desta palavra. MARCHOUX fez observações analogas em relação á lepra dos ratos (infecção ganglionar latente). Tambem nestes animaes, como no homem, produzem os factores debilitantes e provocadores a eclosão ou o aggravamento da infecção, como tem sido por varias vezes mencionado.