

**FUNDAÇÃO PAULISTA CONTRA A LEPRA — LABORATORIOS DO
INSTITUTO DE PESQUISAS TERAPEUTICAS**

***Lepra Murina: Estudo Patogenico - Evolutivo
no Rato Inoculado por via Peritoneal***

W. A. HADLER (*)

A. C. MAURI (*)

Após a descrição da lepra murina por STEFANSKY (41), os estudos de DEAN (10), MARCHOUX & SOREL (29) e outros, varios pesquisadores se ocuparam do estudo da patologia da molestia, focalizando principalmente os periodos mais avançados da infecção, tanto em ratos naturalmente infectados, como em inoculados experimentalmente.

No que se refere aos periodos iniciais e à análise do quadro patogenico-evolutivo da molestia, os dados são relativamente pouco numerosos e esparsos. Nesse particular poderíamos citar apenas FITE (13) e HENDERSON (17) , que inoculando ratos por via sub-cutanea, fazem um estudo sistematico detalhado da lesão formada no ponto de inoculação, referindo-se tambem aos processos patologicos observados nos órgãos internos, porem, sem a intermitencia necessaria para a análise da progressão das lesões.

A tentativa de sistematização dos dados fornecidos por diferentes pesquisadores, trabalhando na maior parte das vezes em condições diversas, é praticamente impossivel. Ainda, crescem as dificuldades de sistematização ao se observar a diversidade das vias de inoculação empregadas. Assim, foram utilizadas vias de inoculação as mais diversas, para o estudo da patogenia da molestia, obtendo-se para cada uma delas resultados que não se superpõem, ao menos nas primeiras fases de evolução da infecção.

A via sub-cutanea empregada por grande numero de AA. (11), (13), (14), (17), (20), (22), (26), (29), (30), (37), (44), e outros, determina, alem da lesão local, comprometimento dos lin-

() Dos laboratorios do Instituto de Pesquisas Terapêuticas.

faticos regionais e posteriormente a generalização da molestia, a qual, tem inicio quatro a seis meses após a inoculação (13) . Resultados semelhantes são obtidos com o uso da via intramuscular (20).

A dessiminação da molestia se dá em tempo mais curto quando é utilizada a via venosa (1), (7), (15), (25), (44), ou a intracardiaca (25).

Empregando-se a via peritonal (2), (11), (14), (20), (26), (27), (29), (34), (35), (36), (37), (44), (30), a generalização da molestia sobrevem em tempo intermediario, isto é, mais curto que quando se usa a via sub-cutanea.

Alem dessas vias, que foram as mais utilizadas, empregou-se ainda as seguintes: bucal (37), (44), estomacal (24), conjuntiva (33), camara anterior do olho (16), sub-dural (44), nasal (45), percutanea (22), (31), (37), intra-dermica (26), testicular, cerebral, esplenica, vaginal, etc., tendo sido tambem usado o enxerto sub-cutaneo de tecido leproso (29), (44).

A analise dos dados apresentados pelos diferentes autores citados, permite concluir que a transmissão da lepra murina, como objetivo final, é conseguida satisfatoriamente qualquer que seja a via empregada. Observa-se, porem, que tanto a dessiminação como o aspeto patogenico-evolutivo e a localização das lesões principais, variam conforme a via de inoculação utilizada.

Daí advem as grandes dificuldades que se nos depararam na tentativa de sistematizar comparativamente esses achados.

Por essa razão e em face da ausencia de dados sistematicos sobre a evolução da molestia, resolvemos proceder a esse estudo, empregando a inoculação peritoneal, por se tratar de via pela qual a dessiminação se dá com certa rapidez e cuja tecnica é bastante simples e segura.

MATERIAL E METODO.

Utilizamo-nos de ratos jovens, com idades compreendidas entre 30 e 50 dias e pesando mais de 40 e menos de 70 gm., cujo numero ascende a 265 animais, sem distinção de sexo. Os ratos, de nossa criação, pertenciam, na sua maioria, às raças McCollum e Wistar, havendo um menor numero com os característicos do *Rattus norvegicus*, os quais, foram obtidos por cruzamento em nossos laboratorios, especialmente para esse fim. Usou-se para a alimentação a dieta de Mc COLLUM (28) enriquecida pela mistura de sais de MENDEL & OSBORNE (38). A temperatura

média ambiente das salas onde foram depositados os animais, era de 24° C..

Proveio o material de inoculação de ratos infectados experimentalmente, cujo bacilo sofrera anteriormente varias passagens. Sacrificados os animais infectados que se apresentavam em condições ótimas, foram retirados os nodulos sub-cutaneos e alguns órgãos internos ricos em lesões e bacilos. O tecido a ser utilizado foi fragmentado, a principio e depois triturado em geral, até obter-se uma pasta homogenea; esta, foi suspensa em salina glicerinada a 40%, na proporção de 1:20, filtrando-se em gaze e conservando-se em temperatura de 4° C.. As amostras inoculadas tinham no maximo, 45 dias de conservação.

Essa suspensão, na ocasião de ser usada, foi mais ou menos diluida de modo a obter-se no final, uma turvação correspondente e mais proxima possivel do tubo n. 5 da escala de MacFarland: após fazer-se lamina para a comprovação da riqueza bacilar e a pequena proporção de tecido em suspensão, o material era usado. Toda vez que se observou o aumento da relação restos tissularesbacilos, a suspensão foi desprezada.

Deve-se assinalar que toda a manipulação foi executada em condições de esterelidade, tendo-se sempre feito sementeira em meios diversos para essa comprovação.

Pelas razões já expostas foi empregada via de inoculação peritoneal, em todos os casos, usando-se uma unica injeção, na dose de 0,5 cc.. Tivemos oportunidade, em lotes pequenos de animais, de empregar doses variadas, cuja finalidade foi observar existencia de possivel correlação entre intensidade e tempo de evolução das lesões e a quantidade de bacilos injetados. Para isso, quando empregamos uma unica dose, utilizamos as quantidades de 0,2 cc., 0,4 cc., ou 1,0 cc., para diferentes lotes. Nos casos em que injetamos varias vezes os animais, empregamos um maximo de quatro inoculações de 0,5 cc. cada vez.

Em virtude de constituir nosso principal objetivo o estudo patogenico-evolutivo da lepra murina, desde suas fases mais iniciais até às tardias, sacrificamos os animais inoculados, periodicamente, com intervalos de um dia até o 20.º dia após a inoculação e a partir daí, cada cinco dias até o 180.º; após esse periodo o intervalo aumentou para quinze dias. Alem disso, a observação da cavidade peritoneal, na qual se introduziu a suspensão bacilar, foi objeto de estudo mais detalhado nos primeiros dias depois da inoculação.

RESULTADOS

A introdução da suspensão bacilar no organismo do rato provoca uma serie de reações histo-patologicas, que apresentam grande numero de caracteres comuns em todos os órgãos atingidos. Por essa razão, julgamos de interesse a descrição sumaria da genese das lesões, com o fim de facilitar a exposição geral dos nossos achados.

Atingindo os bacilos inoculados um determinado órgão ou tecido, segue-se imediatamente uma proliferação dos elementos reticulo-histiocitarios, os quais mostram-se contendo bacilos no citoplasma. O numero de bacilos, no inicio pequeno, aumenta gradativamente com o decorrer do tempo, até tornar-se considerável celula leprosa.

Alem disso, ao redor das celulas leprosas prolifera cada vez mais o sistema reticulo-histiocitario, cujos elementos pouco tempo após são invadidos pelos bacilos. Essa proliferação, que se manifesta nas proximidades dos elementos primitivamente atingidos, tem caracter mais ou menos difuso — infiltrado leproso. A proliferação prossegue gradativamente constituindo agrupamentos celulares cada vez maiores e mais densos, os quais evoluem para a formação de um nódulo, de inicio sem limites nitidos e de forma irregular, depois com tendencia a se adensar, tornando-se mais ou menos uniformemente arredondados ou alongados — nódulo leproso.

Com o decorrer da evolução do processo cresce o numero de bacilos no interior das celulas nodulares e aumentam os diâmetros dos nodulos, os quais tornam-se coalescentes, atingindo cada vez maiores areas do órgão lesado.

Chegando o nódulo a essa fase evolutiva pode-se observar, na sua parte central, degeneração celular acompanhada de necrose de coagulação e posteriormente de autólise. Nesse estadio, o nódulo que atingiu dimensões relativamente grandes, apresenta a zona central constituída por material puriforme, no qual podem ser observados raros bacilos e granulações alcool-acido resistentes. A area central é delimitada por celulas contendo numerosos bacilos, sem sinais nitidos de degeneração, entremeadas por quantidade variavel de tecido fibroso.

Sendo de nosso escopo o estudo patogenico-evolutivo da molestia, não nos ocuparemos de detalhes citologicos e histologicos das lesões, voltando nossa atenção principalmente para a formação das mesmas e sua posterior evolução. Neste estudo não incluiremos o sistema nervoso e os órgãos dos sentidos.

E' de nossa observação que utilizando-se da via peritoneal para a inoculação, as lesões encontradas nos varios órgãos podem ser genericamente separadas em primitivas e secundarias; as primeiras decorrem da invasão direta dos bacilos, pouco tempo depois da inoculação; as secundarias advem por contiguidade com órgãos portadores de lesões primitivas.

As lesões primitivas são encontradas no peritoneo, ganglios linfaticos, baço, ligado, medula ossea, pulmões, timo e pancreas; as secundarias podem-se observar na pele, musculos, aponevroses, aparelho genito-urinario, supra-renal, coração, pericardio, aorta, glandulas salivares, ganglios simpaticos toraxicos, etc..

Daremos maior amplitude à descrição dos órgãos primitivamente atingidos. Para facilitar a exposição seguiremos uma orientação topografica na analise dos mesmos.

PERITONEO — O comprometimento do peritoneo, quando se pratica a inoculação intra-peritoneal, é descrito por varios AA. (2), (11), (13), (20), (25), (29), (35), (36), (39), (42).

Segundo nossa observação, imediatamente após a introdução da suspensão de bacilos na cavidade peritoneal, desencadeiam-se fenomenos exsudativos nessa cavidade, com afluxo de plasma e elementos figurados do sangue, dos quais predominam os neutrofilos e linfocitos, sendo relativamente raros os monocitos.

Os bacilos são observados quasi totalmente livres, a principio e logo depois fagocitados por essas celulas sanguineas; os neutrofilos apresentam-se em quantidade preponderante nas primeiras, horas que se seguem à inoculação, desempenhando papel importante na fagocitose, sendo então comum o encontro de tais elementos contendo, no citoplasma, bacilos em numero variavel, as vezes relativamente grande. Nessas circunstancias ocorrem fenomenos degenerativos que se traduzem por micro-vacuolização citoplasmica, cromatolise, picnose nuclear e necrose celular. Estes ultimos (cromatolise, picnose nuclear e necrose celular) não constituem achados constantes, demonstrando a pequena intensidade da ação toxi-degenerativa dos bacilos sobre a celula, apesar da quantidade dos mesmos e da intensidade da fagocitose; a ação nos parece mais mecanica do que toxica. Aliás, MAZZA (34) e outros, chamaram a atenção para esse fato.

No interior dos neutrofilos os bacilos agrupados em pequenas massas, sem arranjo especial, encontram-se preferentemente em vacuolos bem delimitados.

Os linfocitos são encontrados, nesse período, em numero pouco inferior ao dos neutrofilos e embora raramente, alguns podem ser vistos contendo um ou dois bacilos no citoplasma; os

monocitos, que nessa fase apresentam valores percentuais bem menos elevados, evidenciam, no entanto, alto grau de fagocitose.

Ainda, nessa fase, observa-se reação das células de revestimento interno do peritônio, as quais se entumescem, tornando-se poliedricas ou cúbicas, caem no interior da cavidade serosa, onde podem ser encontradas contendo, as vezes, alguns bacilos. Constituem essas células macrofagos endoteliais.

Ao atingir a 24.º hora após a inoculação o quadro acima altera-se por completo; deve-se observar que essa alteração se processa lenta e gradativamente. Assim é que no decorrer desse intervalo surgem elementos do retículo-endotélio provenientes da sub-serosa peritoneal, os quais são mobilizados constituindo macrofagos que migram para o interior da cavidade. Decorridas as primeiras vinte e quatro horas esses elementos predominam francamente sobre os de origem hemática, cabendo a eles papel primordial na fagocitose. Os elementos retículo-histiocitários citados podem, segundo seu aspecto morfológico, ser classificados em dois grupos: os grandes, que constituem a maior parte, apresentam dimensões mais elevadas, citoplasma abundante e sem limites nítidos, núcleo grande e vesiculoso, fagocitam bacilos em número variável, os quais distribuem-se uniformemente pelo seu citoplasma, ou estão contidos em vacúolos; em menor porcentagem existem elementos com tamanho mais reduzido, citoplasma pouco abundante, núcleo condensado, assemelhando-se ao dos linfócitos, os quais possuem bacilos em menor número e densamente agrupados.

A reação inicial, portanto, é hemática; a ela segue-se a reação retículo-endotelial, a princípio discreta e depois mais intensa. Esses dados concordam com os achados de vários AA. (6) , (32) , (34) .

A medida que a reação retículo-endotelial aumenta, decêa a hemática, de modo que no 4.º ou 5.º dia após a inoculação desaparecem quase inteiramente os neutrófilos e linfócitos. Deve-se notar que a fagocitose dos bacilos pelos elementos de origem hemática também diminui, encontrando-se então a maioria de tais células isentas de bacilos.

A reação citológica da cavidade peritoneal, com o progredir da evolução da moléstia, evidencia predomínio cada vez mais nítido dos elementos do retículo em face dos hemáticos; estes, porém, continuam a fazer parte do quadro, sendo representados quase que exclusivamente pelos linfócitos. Assim é que três meses após a inoculação, aproximadamente 80% dos elementos são histiocitos, sendo os 20% restantes constituídos por linfócitos. Em fases mais avançadas os linfócitos aumentam proporcionalmente até a equivalência percentual com os histiocitos, a qual permanece mais ou menos constante.

Portanto, nas suas primeiras fases o processo se passa apenas no interior da cavidade peritoneal. Porém, já por volta do 7.º — 8.º dia os bacilos atingem a espessura da serosa, onde surgem células em atividade fagocitária, isoladas ou constituindo infiltrados leprosos, mais ou menos ricos em bacilos. Nesse período, macroscopicamente nada se observa a não ser discreta congestão e ligeiro exsudato seroso.

As primeiras lesões se instalam preferentemente no epiplon no peritonea visceral, especialmente o de revestimento esplênico e hepático, onde as primeiras lesões microscópicas são assinaladas a partir do 7.º — 8.º dia. As lesões do peritoneo parietal são mais tardias e podem ser vistas somente por volta do 4.º mês; o mesmo ocorre com as lesões mesentericas.

Os infiltrados leprosos localizam-se na túnica própria do peritoneo e são constituídos por células histiocitárias carregadas de bacilos; não há participação de elementos do revestimento seroso do peritoneo, na formação dos infiltrados, pois, não possuem eles capacidade proliferativa; porém, são observados no início da reação peritoneal contendo bacilos no seu citoplasma, podendo então cair para o interior da cavidade, como vimos. É justamente nesses pontos onde há células de revestimento mesotelial contendo bacilos, que se instala o processo proliferativo predominantemente histiocitário, a custa do tecido conjuntivo da serosa. Portanto, as células mesoteliais não se transformam em células leprosas, o que aliás já foi assinalado por FITE (13).

Os infiltrados leprosos assim formados evoluem para nódulos leprosos, a princípio não perceptíveis macroscopicamente; por volta do 60.º — 80.º dia depois da inoculação podem então ser vistos como pequenos pontos ou manchas esbranquiçadas, cujo tamanho aumenta progressivamente, podendo tornar-se coalescentes e tomar uma tonalidade amarelada. Para FITE (13) as lesões macroscópicas podem ser observadas a partir da 6.º — 8.º semana após a inoculação.

As lesões permanecem nesse estágio até o 120.º dia aproximadamente. Durante esse período surgem novas lesões atingindo cada vez maiores áreas do peritoneo, tornando o processo, que de início é mais ou menos localizado em torno do ponto de inoculação, gradativamente mais difuso.

A evolução lenta e progressiva do processo determina lesões cada vez mais intensas no epiplon e no peritonea visceral (especialmente de revestimento esplênico e hepático); nessas circunstâncias podem ser observadas aderências entre esses órgãos, as quais, por vezes englobam alças intestinais e o peritoneo parietal, em extensões variadas. Na superfície do epiplon podem também desen-

volver-se nodulos leprosos volumosos, que geralmente se fundem, dando ao órgão um aspeto espessado e globoso; estes quadros são observados 3 — 4 meses após a inoculação. Nessa época não raramente ha formação, pela coalescencia dos nodulos epiploicos, de tumorações de tamanhos variaveis, podendo atingir diâmetros de dois a três cm.. São elas constituídas inicialmente por celulas leprosas integras, mas, quando seu volume aumenta, geralmente apresentam necrose nas areas centrais, seguida de autolise. Nos estadios mais avançados, ao corte, a tumoração mostra-se formada por uma parede delgada, mais ou menos fibrosada, envolvendo um material puriforme. Segundo alguns autores constituem um achado frequente nas fases tardias da evolução (36).

Quando o comprometimento peritoneal é bastante intenso, ha tendencia das lesões invadirem o tecido adiposo retro-peritoneal, propagando-se até aos musculos das paredes abdominais; do mesmo modo, varios órgãos contidos na cavidade peritoneal podem ser tambem atingidos. Na literatura encontram-se referencias sobre o comprometimento dos lobulos gordurosos do epididimo, omento e musculos abdominais (20), o que foi confirmado por nós.

Nesse período, o processo apresenta os caracteristicos de uma peritonite leprosa generalizada, o que está em desacordo com a opinião de FITE (13) . Esse A. relaciona a expansão do processo ao peritoneo visceral com a eclosão das lesões do omento o que, na nossa opinião, não traduz a realidade dos fatos. As lesões do peritoneo visceral, conforme já vimos, instalam-se precocemente, apresentando caracteres estruturales comuns às do peritoneo parietal.

ORGÃOS ABDOMINAES. Os órgãos contidos na cavidade abdominal que evidenciam lesões mais precoces e mais intensas são, o figado e o baço, os quais sempre apresentam lesões primarias. Estes serão estudados com maiores detalhes; as lesões do pancreas, aparelho genito-urinario, supra-renal e aparelho digestivo, serão tambem referidas.

Figado. Inicialmente, a partir do primeiro dia após a inoculação, é comum encontrar-se bacilos fagocitados pelas celulas de Kupffer, os quais, no entanto, são pouco numerosos. Por volta do 10.º dia nota-se entumescimento das celulas reticulares do figado, as quais apresentam-se com citoplasma mais abundante, nucleo mais vesiculoso e contêm, muitas delas, numero variavel de bacilos no seu interior. Esse aspecto é mais ou menos generalizado por toda a extensão do órgão, tornando reais os espaços de Disse. E' essa a unica alteração estrutural que se pode observar no órgão, nesse período, à qual soma-se, muitas vezes,

uma discreta congestão. Nossas observações vêm confirmar os achados de varios AA. (7), (13), (18), (27), (29)..

Aproximadamente no 20.º dia que succede á inoculação, surgem ao redor dos vasos sanguineos, tanto nos espaços de Kiermann, como nas areas centro-lobulares, infiltrados constituídos por celulas pequenas, com citoplasma pouco abundante e nucleo bem corado, que histologicamente possuem os caracteres dos linfocitos. Esses infiltrados não são distribuídos uniformemente, sendo mais evidentes em algumas zonas que em outras. Não existem bacilos na maioria desses infiltrados e quando são encontrados, o são raramente.

Entre o 20.º e o 25.º .dia surgem, nesses infiltrados, as primeiras celulas com caracteres histiocitarios, as quais aumentam progressivamente em numero, com o evoluir das lesões. Essas celulas, provavelmente oriundas das peri-adventiciaes, contêm, à principio, bacilos em numero discreto; a medida que se tornam mais abundantes (a partir do 25.º dia) , os bacilos tambem aumentam em numero no seu interior.

Formam-se assim pequenos infiltrados leprosos juxta-vasculares; as celulas com os caracteres de linfocitos ainda são observadas nos infiltrados, nessa época. Com a evolução do processo e a medida que aumenta o numero dos histiocitos, toma a lesão disposição nodular (nodulo leproso), decaindo a quantidade das celulas pequenas com nucleo fortemente corado. Não se observam, porem, halos linfocitarios nitidos em desacordo com o que refere a literatura (13) , (23) .

Os nodulos leprosos permanecem com suas dimensões relativamente estacionadas até o 80.º — 100.º dia, porem, o numero de nodulos aumenta progressivamente, atingindo areas cada vez maiores do órgão. A partir dessa época o tamanho dos nodulos aumenta, podendo haver fusão de alguns deles, o que dá origem a areas mais ou menos extensas de tecido leproso; essas areas ocupam cada vez maiores extensões do órgão, ocasionando prejuizos funcionaes.

Por volta do 6.º mês depois da inoculação o processo evolue a tal ponto, que apenas 1/5 do parenquima é respeitado. Nessa época, podem-se observar, nas lesões, areas de necrose de tamanhos variados, acompanhadas ou não de autolise.

Macroscopicamente as lesões desse periodo traduzem-se por hepatomegalia, acentuada em alguns casos, sobre a qual encontram-se referencias na literatura (25); o figado apresenta-se de cor rosêo-clara, ou branco - amarelada, nos pontos em que se loca-

lizam as lesões, entremeando-se com áreas de coloração normal, correspondentes às zonas de tecido não lesado.

Convém notar que as células hepáticas não são diretamente atingidas pelo processo, denotando apenas lesões decorrentes dos fenômenos de compressão. As lesões tóxicas, muito discretas e raras, traduzem-se por pequenos focos de esteatose infiltrativa.

Alem disso ,encontram-se no fígado lesões do folheto visceral do peritoneo, as quais já foram assinaladas anteriormente.

Quando se utilizam vias de inoculação que não a peritoneal, as lesões hepáticas são mais tardias (13) .

Baço. Durante os três primeiros dias que sucedem à inoculação observam-se, com frequência, células reticulares e endoteliaes da polpa vermelha do baço, contendo numero variavel de bacilos no seu interior. Essas células apresentam-se isoladas e dessiminadas por todo o órgão. O aspecto estrutural denota apenas uma discreta hiperplasia histiocitaria, acompanhada de congestão, localizada na polpa vermelha; sobre esses achados existem referencias na literatura (23) . As células leprosas continuam isoladas até o 20.º dia, quando surgem os primeiros agrupamentos que constituem os infiltrados leprosos, formados a principio por 4 a 8 células histiocitarias contendo poucos bacilos. Por volta do 30.º dia os infiltrados leprosos tornam-se maiores, pela confluencia de novas células, tendendo então para a estrutura nodular (nodulos leprosos). Ao mesmo tempo, na periferia dos foliculos linfaticos, ou no seu interior, surgem pequenos infiltrados leprosos; estes, transformam-se posteriormente em nodulos. Os nodulos leprosos passam então a ser observados tanto na polpa vermelha como na branca, sendo nesta menos frequentes. O achado de lesões da polpa branca é negado por alguns AA. (25), enquanto que outros descrevem-nas localizadas na periferia dos foliculos (1), (7), (13).

Os nodulos leprosos do baço são geralmente de tamanho pequeno e distribuem-se sem uniformidade por todo o órgão. Com o decorrer da evolução esses nodulos tornam-se mais numerosos, dispõem-se de maneira mais uniforme, porem, seu diametro permance mais ou menos estacionario.

O numero de bacilos nos nodulos leprosos do baço é variavel, não sendo, porem, muito numerosos.

Ultrapassado o 30.º dia as lesões esplenicas permanecem estacionarias e macroscopicamente apenas consegue-se evidenciar esplenomegalias de intensidade variada. Não existe tendencia à coalescencia dos nodulos, nem à sua necrose, segundo o que pu-

demos observar, apesar de haver referencias quanto a esse achado (18) . Da mesma maneira, não foi por nós evidenciada a presença de lesões graves do baço, ao contrario do que assinalam alguns AA. (29), (13), (36).

Resumidamente, as lesões esplenicas são precoces e nitidas, porem, de pequena intensidade.

Ao contrario, as lesões do folheto peritoneal que recobre o orgão, na maioria das vezes, são bastante intensas e precoces. A maior intensidade do processo ocorre por volta do 6.º mês de evolução; nessa ocasião, não raro observa-se o baço envolvido quasi que totalmente por tecido leproso, com alguns milímetros de espessura.

A presença de macrofagos da polpa vermelha fagocitando bacilos é precoce, tambem quando se utiliza a via de inoculação endovenosa (7).

Aparelho genito-urinario. O exame anatomo-patologico do nosso material não revelou a existencia de lesões do parenquima renal, em qualquer período de evolução da molestia. Deve ser assinalada, porem, a presença de bacilos nos tubulos e alças glomerulares, livres ou fagocitados por celulas epiteliaes de revestimento.

Esse fato ocorre desde os primeiros dias que se seguem à inoculação, o que tambem se dá quando é usada a via endovenosa (1) , (7) . Os bacilos são sempre pouco numerosos e isolados. Nunca foram observadas celulas leprosas, mesmo que, em alguns casos seja possível evidenciar-se a presença de fôcos intersticiaes linfocitarios, os quaes são abacilares.

O peritoneo parietal, ao nivel da loja renal, frequentemente apresenta lesões nodulares leprosas, as quaes depois do 4.º mês podem invadir o tecido adiposo peri-renal; verificam-se então pontos, nos quais o folheto seroso liga-se, atravez de tecido leproso, à capsula renal. As lesões, porem, nunca chegam a atingir o parenquina do orgão. A esse respeito a opinião dos varios AA. é dividida, referindo alguns sobre a sua presença (29) , (35) , ou raridade (37), ou mesmo sobre a inexistencia de lesões (11), (13), (27).

Depois do 150.º dia é comum observar-se, no parenquima renal, lesões celulares de tino degenerativo. Essas lesões atingem areas mais ou menos extensas do orgão, conforme a intensidade das mesmas. No inicio podem ser vistas sob a forma de focos localizados, pequenos e com limites irregulares. Posteriormente o processo evolue em extensão, havendo tambem o aparecimento de novas lesões. As areas lesadas localizam - se sempre na cortical,

determinando atrofia por compressão dos glomerulos contidos na sua intimidade.

O processo degenerativo atinge os tubulos renais da cortical, cujas celulas passam então a apresentar aspeto particular; o citoplasma fortemente acidofilo possui maior volume, dando à celula limites mais amplos; em virtude disso, os tubulos apresentam grande redução, ou mesmo desaparecimento de sua luz. Os limites celulares são difficilmente visiveis, encontrando-se o citoplasma carregado de granulações de tamanho variado, geralmente grandes, podendo atingir diametros pouco menores que o dos nucleos. Esses granulos são constituídos por uma substancia hialina, amorfa, que se cora em roseo pela eosina e em vermelho brilhante pela fucsina (metodo de Ziehl), denotando certo gráu de resistencia à descoloração pelo alcool-acido.

Alem dos granulos, observa-se no citoplasma de grande numero de celulas, vacuolos grandes, em geral pouco numerosos e localizados na periferia das celulas.

O nucleo apresenta-se com aspeto normal e está situado aproximadamente no centro da celula.

O processo degenerativo que estamos descrevendo lembra a "degeneração hialina punctata"; provavelmente, quando são atingidas grandes areas do rim deve haver perturbação funcional, uma vez que alem das alterações degenerativas dos tubulos (nefroticas), ha fenomenos de compressão glomerular.

Seu encontro é relativamente comum após o 6.º mês que sucede a inoculação; aliás, DEAN (10) assinalava "nefrite" em 54% dos ratos atingidos pela lepra murina. —

Alem disso, no aparelho urinario podem-se encontrar lesões assestadas nos ureteres, bacinetes e bexiga, os quais eventualmente são atingidos por processo originario do peritoneo. As tumorações abdominais, por outro lado, podem determinar perturbações funcionais das vias urinarias, em virtude de compressão que delas pode advir; foi verificado, em um dos nossos animais, retensão urinaria por compressão do orificio uretral da bexiga e das primeiras porções da uretra.

O aparelho genital eventualmente apresenta lesões nos estadios mais avançados da molestia, as quais surgem por contiguidade com as lesões peritoneais; esses fatos concordam com os achados de varios AA. (13), (26). Nos testículos tivemos ocasião de verificar somente nodulos pequenos esbranquiçados, com estrutura leprosa, localizados na albuginea. A literatura refere lesões intensas nos testiculos (25), fato esse que não pude-

mos comprovar. Nossa observação, porem, está de acordo com a de FITE (13).

Pancreas. Nossa observação demonstra que as lesões pancreaticas são frequentes e mais ou menos intensas. Têm início por volta do 60.º dia, quando no tecido conjuntivo inter-acinal são vistos pequenos infiltrados leprosos esparsos, cujas células são sempre ricas em bacilos. As lesões assinaladas evoluem lentamente formando nodulos leprosos, a principio de pequeno tamanho e depois maiores, estes denotando tendencia à coalescencia. Raramente se vêem nodulos com necrose central. As lesões pancreaticas são moderadas, não constando do nosso material nenhum caso com lesões de grande intensidade.

O tecido conjuntivo dos septos, em certos casos, apresenta discreta proliferação colagena. As células glandulares não são diretamente atingidas pelo processo, sofrendo apenas os efeitos da compressão produzida pelas lesões que se assestam nos septos.

Devesse assinalar que alguns AA. verificaram a ausencia de lesões desse órgão (26), ou comprometimento raro, quando é feita inoculação subcutanea (13).

Supra-renal. Mesmo em periodos avançados da evolução da molestia, não conseguimos evidenciar a presença de lesões nesse órgão, ao contrario do que é assinalado por LOWE (25) .

Em alguns casos, as lesões peritoneas invadem o tecido adiposo circundante à supra-renal, surgindo aí infiltrados e nodulos leprosos. Mesmo nesses casos, não tivemos oportunidade de identificar lesões da glandula, contrariamente ao que foi observado por FITE (13).

Aparelho digestivo. Tambem não tivemos ocasião de observar lesões intestinaes, a não ser nos periodos mais adiantados da molestia, nos quaes, o peritoneo visceral e o mesenterio, estão fortemente comprometidos. Esses fatos estão em desacordo com os observados por LOWE (25).

Musculos abdominaes e diafragma. Podem ser atingidos por contiguidade com as lesões peritoneaes, surgindo então infiltrados e nodulos leprosos no tecido conjuntivo intersticial, tomando areas por vezes extensas. As fibras musculares sofrem, nos pontos onde se assestam as lesões, atrofia por compressão, o que já foi assinalado (26).

CAVIDADE E ORGAOS TORAXICOS. As paredes da cavidade toraxica, após o 5.º mês que succede a inoculação, pode ser invadida por lesões leproticas que se localizam, de preferencia na face posterior do externo e nas regiões para-vertebraes; esses fatos foram anteriormente assinalados por outros AA. (20). Ma-

croscopicamente o processo traduz-se por lesões que tomam toda a face posterior do externo, invadindo areas maiores ou menores da arcada costal, ou localizadas em grandes extensões das regiões para-vertebrais. Apresentam-se espessas, amarelo esbranquiçadas e com superficie rugosa. São constituídas por celulas leprosas que formam infiltrados, ou têm disposição nodular. Essas lesões advêm dos ganglios mediastinicos conforme veremos.

Dos órgãos toraxicos, merecem maior atenção os ganglios linfaticos, pelas razões que serão expostas.

Ganglios linfaticos. Ao descrevermos as lesões dos órgãos abdominaes, deixamos propositadamente de lado os ganglios dessa cavidade, uma vez que as lesões ganglionares apresentam-se com os mesmos caracteres em todos eles; aqui serão elas descritas em conjunto.

O estudo das lesões ganglionares possui grande interesse devido à precocidade, constancia e intensidade das lesões.

Nas primeiras 24 horas que succedem à inoculação encontra-se, no seio marginal dos ganglios mediastinicos (peri-traqueais) e dos abdominais, proliferação e mobilização das celulas endoteliais de revestimento, proliferação essa mais intensa em certas areas que em outras. O processo desde o inicio tem carater focal. Varios AA. assinalaram o parecimento das lesões ganglionares, em relação com as proximidades das vias linfaticas aferentes (11), (26), (30), o que não concorda com a observação de FITE (13). Os nossos achados, como foi visto, confirmam os resultados dos primeiros.

Nas areas de proliferação e mobilização celular encontra-se, tanto nas celulas mobilizadas com nas fixas, numero variavel de bacilos alcool-acido-resistentes; a principio são pouco numerosos (1 a 5 para cada celula); no 3.º — 4.º dia após a inoculação seu numero aumenta, de modo a serem comumente encontradas celulas totalmente carregadas de bacilos. Esse quadro marca o inicio da formação do infiltrado leproso nos ganglios linfaticos, o qual é constituído por celulas histiocitarias, fato esse, alias, já referido (3), (23).

A observação sistematica mostra que o numero de celulas leprosas aumenta progressivamente, atingindo os infiltrados cada vez maiores extensões da periferia da camada cortical. Por volta do 4.º — 5.º dia os seios radiaes passam a ser invadidos pelas lesões, as quais, apresentam limites irregulares e imprecisos; dispõem-se, no interior do órgão, de modo a deixarem entre si areas de tecido ganglionar não atingidas.

Ao mesmo tempo que os infiltrados crescem em extensão seu numero aumenta, tornando-se cada vez mais reduzidas as areas de tecido são. Os bacilos são sempre numerosos.

A partir do 5.º ou 6.º dia successivos à inoculação, os infiltrados tornam-se arredondados, evidenciando cada vez mais seus limites, formando-se nodulos leprosos cujas celulas são ricas em bacilos (6.º — 8. dia) .

Mesmo que o número de nodulos aumente lenta e progressivamente, seu aspecto mantem-se mais ou menos inalterado até o 45º — 50º dia, não havendo, portanto, durante esse periodo, modificações histologicas apreciaveis nos ganglios linfaticos. O numero de bacilos, no entanto, sofre a partir do 15.º dia um decrescimo, cujo maximo é atingido geralmente entre o 30.º e o 40.º dia; porem, mesmo nessa época, os bacilos não são raros. Observam-se, durante esse periodo, alguns bacilos que apresentam estrutura granulosa.

Após o 45º — 50.º dia os nodulos aumentam progressivamente de diametro, apresentam tendencia à se fundirem uns com os outros, desaparecendo a regularidade de aspecto até então observada; é o que ocorre entre o 60.º e o 70º dia após a inoculação. O numero de bacilos tambem aumenta progressivamente, sendo, porem, variado para cada animal, fato esse que provavelmente está relacionado à fatores individuais.

Nessa ocasião, o processo que atinge grandes areas da camada cortical, passa a invadir gradativamente a medular, lesando zonas cada vez maiores do órgão.

As lesões descritas podem apresentar crescimento muito lento até o 1 50.º, em alguns casos; outras vezes, o crescimento é mais rapido, de modo que no 120.º 130.º dia, o tecido ganglionar são está reduzido a menos da metade do volume do órgão. A adenomegalia, que éra discreta no primeiro mês da evolução da molestia e pouco mais acentuada após esse tempo, torna-se então intensa, encontrando-se ganglios com mais de 0,5 cm. de diametro, produzindo, por vezes, compressão dos órgãos toraxicos. A hipertrofia dos gânglios linfaticos já foi assinalada (26).

A partir do 150.º dia nos grandes nodulos ganglionares confluentes, pode sobrevir necrose central em areas geralmente não muito extensas, a qual, seguem-se fenomenos de autolise.

Do 180.º dia em diante, mais de 2/3 do tecido ganglionar são destruidos pelas lesões.

Deve-se notar que em u'a minoria de animaes, as lesões ganglionares estabilizam-se a partir do 90.º dia, ou sofrem mesmo discreta regressão, nunca porem, desaparecendo totalmente. Nesses

animais, as lesões peritoneais e hepáticas são geralmente muito intensas e extensas.

Por volta do 80.º — 90.º dia após a inoculação, as lesões ganglionares apresentam tendência em invadir a capsula do órgão e regiões adjacentes, provocando comprometimento do tecido conjuntivo mediastinal. Por essa razão, formam-se aderências dos ganglios entre si e desses com os órgãos vizinhos, aparecendo no torax massas tumorais de volume variavel, na qual, o timo está incluído frequentemente.

Devido a esses fatos podem-se observar lesões de varios órgãos toraxicos que surgem por contiguidade.

Assim, alguns órgãos contidos no mediastino (aorta, ganglios simpaticos, esofago) podem ser envolvidos pelo processo, porem, sem apresentarem lesões da sua intimidade.

As glandulas salivares podem estar comprometidas; a razão em que se baseia a inclusão desses órgãos neste capitulo, reside no fato de que elas são atingidas secundariamente e por contiguidade com as lesões dos ganglios linfaticos mediastinais, cervicais e menos frequentemente axilares. A literatura tambem refere esse comprometimento das glandulas salivares (8), (11), (13), (16) . (.29), mesmo utilizando-se de outras vias de inoculação, principalmente a nasal (45) .

Tambem a tireoide e as paratireoides podem, muito embora com raridade, apresentar lesões; esse achado tambem é referido na literatura (13), (25).

As lesões dos órgãos contidos no mediastino, assim como das glandulas salivares, da tireoide e das paratireoides, somente são evidenciadas nos estádios muito avançados da evolução da molestia.

Timo. Desde o primeiro dia após a inoculação podem ser encontradas celulas do estroma contendo alguns bacilos; estas celulas, pouco numerosas, são observadas durante os dois primeiros meses da infecção.

A partir do 60.º — 80.º dia, evidenciam-se os primeiros infiltrados leprosos; morfologicamente identificaveis aos dos ganglios linfaticos, que depois evoluem para nodulos leprosos, com as características descritas anteriormente. São sempre pequenos, pouco numerosos, atingindo apenas pequena area do órgão.

Por volta do 100º — 120.º dia, em alguns animaes, podem ser observados nodulos grandes com tendencia à coalescencia.

Nodulos leprosos podem ser evidenciados em todos os animais quando é atingido o 5.º mês após a inoculação; o tamanho dessas lesões e das aerias atingidas, variam muito.

Alem das lesões localizadas no interior dos lobulos, existem outras que se desenvolvem nos septos interlobulares e que são pouco mais tardias, porem, com evolução semelhante.

Coração e pericardio. Durante os primeiros 6 meses, que se seguem à inoculação, o coração e o pericardio não apresentam lesões. A partir dai podem ser observados infiltrados e nodulos leprosos localizados indistintamente no miocardio e nos dois folhetos do pericardio.

As lesões miocardicas assestam-se no tecido conjuntivo intersticial, sob forma de infiltrados ou nodulos leprosos pequenos, localizados em determinadas areas. Algumas vezes, podem ser observadas areas de miocardite serosa.

Macroscopicamente essas lesões traduzem-se por pequenas manchas de coloração esbranquiçada.

As lesões pericardicas são mais extensas e evidentes, podendo ser vistas como areas de 2 a 3 mm. de diametro, de cor branco- amarelada e superficie irregular; elas podem tambem ser evidenciadas nos ratos espontaneamente infectados (35). Quando se faz a inoculação endovenosa (13), ou intra-cardiaca (26), as lesões do coração e pericardio são mais acentuadas.

Pulmão. Bacilos livres, ou fagocitados por celulas intersticiais podem ser observados decorridas as primeiras 24 horas após a inoculação. Esse quadro persiste até o 30.º dia como o unico achado histopatologico. A partir do 30.º dia nota-se uma leve proliferação das celulas adventicias de alguns vasos sanguineos e hiperplasia dos foliculos linfaticos peri-bronquicos. Porem, tanto nas areas de proliferação das celulas adventicias, como nos foliculos biperplasicos, não são encontrados bacilos, a não ser com raridade. O quadro histologico permanece com esses caracteres até o 60.º —80.º dia, quando surgem as primeiras lesões mais evidentes, constituídas por focos de celulas histiocitarias, localizadas nas areas de proliferação adventicial. Essas celulas aumentam em numero constituindo infiltrados e posteriormente nodulos. Nessas lesões os bacilos são numerosos. Os nodulos, de situação juxta-vascular, são a principio de tamanho reduzido e aumentam gradativa- mente de volume, até tornarem-se facilmente visiveis com fracos aumentos; esse fato ocorre no 120 ° dia aproximadamente.

Em alguns casos observam-se infiltrações de celulas leprosas sem a disposição juxta-vascular, as quais podem ser evidenciadas por volta do 100.º dia e originam-se das celulas histiocitarias dos septos alveolares. As lesões desse tipo são mais ou menos frequentes e apresentam tamanho reduzido no inicio de sua formação, o qual aumenta muito lentamente, de modo a nunca atingirem di-

mensões apreciáveis. Os folículos linfáticos peri-bronquicos podem apresentar lesões leprosas (infiltrados e nodulos) de intensidade discreta, a partir do 150.º dia.

As lesões pulmonares são assinaladas por varios AA. (9), (10), (13), (23), (26), dos quais alguns consideram-nas tardias (26), (10), outros encontram-nas precocemente (9) e outros enfim estabelecem relação com dietas deficitarias (5).

Alem das lesões pulmonares primitivas, já descritas, podem-se evidenciar lesões secundarias que se originam por contiguidade com ganglios linfáticos fortemente afetados; estas, localizam-se preferencialmente nos lobos superiores.

MEDULA OSSEA. As células do reticulo medular são observadas contendo bacilos nos primeiros dias que sucedem á inoculação. O numero dessas células a principio é pequeno, achando-se esparcos por toda a extensão da medula ossea. Durante esse período encontram-se poucos bacilos; existem referencias na literatura quanto a precocidade das lesões medulares (13), (25), (26).

Cresce o numero de bacilos com o evoluir do processo, constituindo-se os primeiros infiltrados leprosos e posteriormente os nodulos. Estes não têm distribuição uniforme, localizando-se em agrupamentos, em determinadas areas; é o quadro evidenciado por volta do 30.º após a inoculação.

Alguns casos apresentam esse quadro estacionario até o 200.º dia. Outras vezes, porem, progressivamente o numero de nodulos aumenta, tornando-se alguns deles de maior tamanho e podendo confluir com os vizinhos (aspecto do 100.º dia aproximadamente) .

Em certos casos o processo evolue ainda mais, tomando a lesão tal extensão que reduz o parenquima medular a areas muito restritas. Deve-se assinalar que as células componentes do parenquima medular, não são diretamente atingidas pela molestia. Nestas circunstancias, a medula transforma-se em grande deposito de tecido leproso, constituído por células contendo numerosos bacilos, comprimindo o parenquima medular.

Relacionadas com as lesões da medula ossea estão as infiltrações adventicias, localizadas junto aos vasos sanguíneos contidos em alguns canais de Havers. Nestes casos, devido a proliferação das células histiocitárias da adventicia, o canal de Havers contendo o vaso, torna-se mais amplo; quando o processo atinge numero apreciavel de vasos, ocorre destruição mais ou menos acentuada do tecido osseo.

Alem disso, com "o desenvolvimento das lesões medulares, há compressão das trabeculas osseas mais proximas à cavidade medular, seguida de atrofia das mesmas. Nos casos adiantados as lesões leprosas podem entrar em contato com o periosteo em certos pontos (13).

A localização das lesões leprosas no canal medular, especialmente quando o processo atinge fases adiantadas, determina como consequencia compressões graves do tecido hematopoiético do que decorrem anemias mais ou menos acentuadas, de tipo aplastico e areas de metaplasia mieloide em varios órgãos (baço, ganglios, etc.) .

DISCUSSÃO —

A descrição evolutiva que fizemos anteriormente baseia-se na generalidade das observações, não se tendo considerado as excessões, aliás raras, com a finalidade de tornar mais esquematica e mais simples a exposição. Constam, as excessões assinaladas, em variações evolutivas individuais de determinados órgãos, os quais apresentam-se em fase de maior ou menor adiantamento, em comparação ao que se observa geralmente.

Esses fatos de maneira alguma invalidam o que foi assinalado sobre a marcha do processo, a qual é progressiva e apresenta caracteres cuja constancia é muito grande. E' evidente que essa constancia relaciona-se com as condições de trabalho, as quais devem ser sempre as mesmas, em todos os seus detalhes; assim, é necessario que se observe sempre a mesma via de inoculação, injetando-se a mesma dose de uma suspensão cuja riqueza bacilar seja padronizada. Alem disso, os animais utilizados devem pertencer a uma determinada raça, ter a mesma idade e estarem sob identicas condições de alimentação e ambiente.

Alias, essas condições de trabalho deveriam ser especificadas pelos diversos AA., o que nem sempre é feito deixando margens para considerações de caracter pessoal. As unicas referencias que pudemos encontrar relacionam-se ao animal utilizado — "rato" —, a via de inoculação empregada e as quantidades de suspensão injetadas ,porem, sem qualquer especificação sobre a quantidade de bacilos inoculados.

Foi verificada a existencia de relação entre a quantidade de bacilos inoculados e a intensidade das lesões provocadas (19), o que tivemos oportunidade de verificar, porem, apenas quando as variações quantitativas são muito amplas. Mesmo assim, os resultados dos diferentes AA. que se utilizaram da via peritoneal

não podem ser confrontados entre si, em virtude da inexistencia de quaisquer referencias sobre a dose de bacilos injetada.

Achamos, portanto, de interesse imediato que as pesquisas sejam conduzidas dentro de um padrão mais ou menos determinado, o que facilitará enormemente a interpretação dos resultados divulgados.

Nosso trabalho foi conduzido usando-se a quantidade de bacilos anteriormente referida, pois, ela provoca, no rato com as características já descritas, lesões evidentes, precoces, constantes e de evolução progressiva segura; em nenhum dos nossos animais a inoculação apresentou-se falha e também, não houve caso de regressão espontanea do processo.

Tendo-se em vista que os metodos para contagem de bacilos são falhos e de tecnica trabalhosa, a determinação rigorosa de uma quantidade padrão de bacilos em suspensão, torna-se difficil. Como, por outro lado, as variações das doses de bacilos injetadas, não determinam modificações patogenico-evolutivas nitidas, quando essas variações estão compreendidas dentro de certos limites, não ha necessidade de grande rigor. Com o intuito de nos utilizarmos de quantidades bacilares sempre aproximadamente igual, estabelecemos como padrão a escala da MacFarland, conforme já foi descrito.

Tambem deve merecer atenção o tempo de conservação das suspensões bacilares (ou do tecido leproso retirado) em geladeira. E' obvio que os bacilos dentro dos primeiros 51 meses ainda possuem vitalidade e podem infectar ratos (8) , (32) , porem, a intensidade das lesões provocadas deve estar relacionada com o tempo de conservação dos bacilos.

A utilização de animais jovens, para as nossas experimentações, prende-se ao fato de serem eles menos resistentes à propagação da infecção leprosa; por outro lado, permitem tambem a observação da evolução total da molestia, antes que se instale a senilidade

Outros fatores que merecem referencia e que poderiam ter alguma influencia na evolução das lesões são: as condições do ambiente (que devem ser constantes em humidade e temperatura) , as de alimentação (a qual deve ser completa, uma vez que são discordantes os efeitos de carencias sobre a evolução da lepra murina) (5) , (12) , (21) , (37) e as raças dos animais utilizados, que devem ser sempre mencionadas.

A importancia de se assinalar a via de inoculação empregada, está no fato de que a utilização de vias diversas, determina diferenças não somente no tempo de evolução da molestia, como tam-

bem na intensidade do processo nos varios órgãos, diferenças essas mais evidentes nas fases precoces da evolução do processo.

Observadas todas as condições de trabalho supra-citadas os resultados apresentam-se constantes, havendo rapida dessiminação dos bacilos.

A carga bacilar introduzida na cavidade peritoneal, alem de provocar lesões locais, invade o organismo do animal. Essa invasão se processa mediante três vias:

a) via linfatica, que é a mais importante, conduzindo precocemente os bacilos aos ganglios abdominais e mediastinicos; essa via é mencionada por varios AA. (10) , (13) , (29) , (31) ;

b) via sanguinea, penetrando os bacilos no interior dos vasos peritoneais, ou diretamente, atravez da invasão da parede peritoneal, ou indiretamente, pelo canal toraxico (via linfatico-sanguinea de MARCHOUX & SOREL (29). A dessiminação sanguinea pode ser comprovada pela presença de bacilos livres ou fa-gocitados, no sangue obtido por punção cardíaca. A bacilemia é evidenciada logo nas primeiras vinte e quatro horas. porem, é mais frequentemente observada entre o 3.º e o 5.º dia após a inoculação, persistindo geralmente até o 10º dia. Dessa época até o 120.º dia constitue achado raro, tornando-se, a partir daí, novamente bem evidente.

c) por contiguidade são tambem invadidos varios órgãos que se encontram em contato com outros intensamente lesados: sobre essa via existem algumas referencias (13), (29).

A inoculação de uma unica dose de bacilo de Stefansky no peritoneo do rato, provoca, como tivemos ocasião de analizar, a formação de lesões em grande numero de órgãos, as quais apresentam regularidade de evolução, são constantes, progressivas e denotam ausenca de regressão expontanea. Dos varios órgãos atingidos, o peritoneo, o ligado, baço, ganglios linfaticos, pulmões, timo e medula ossea, são os que apresentam lesões mais evidentes e com maior frequencia, merecendo, por isso, maior atenção. Deve-se tambem assinalar que a infecção se dá em 100% dos animais inoculados.

S U M M A R Y .

The pathology of the murine leprosy was studied detailedly in the more advanced stages of the infection; the same having ocured initially, or in the consecutive phases. Excepting the works of FITE and HENDERSON who, using subcutaneous inoculation, made a detailed and systematic studies in the lesions of the inoculation point; they give attention also to the pathological process in the internal organs, but without intermission for the knowledge about the complete evolution of the infection.

Conscious of the absence of minute characteristics as to the different evolutive stages of the disease when intraperitoneal experimental inoculation is made in rats, it was decided to carry on the progressive study of the lesions in the various organs of the animal.

We made use of 265 young rats, ages varying between 30 and 50 days, belonging to the Mc Collum and Wistar breeds, and some others crossbreedings with *Rattus norvegicus*.

The material used to inoculation proceeds from experimentally injected rats, with several passages; the subcutaneous nodules were removed, and the internal organs rich in bacilli were triturated and diluted in physiological solution-glycerin at 40%, in the proportion of 1:20; being kept in ice-box at 4.° C. The turbidity of bacilli suspension corresponding approximately to that of test-tube n.° 5 of Mac Farland scale. The work was done under sterility conditions. Before inoculation was carried forth richness of bacilli suspension was checked. Inoculation was effected through intraperitoneal route and single dosed at 0.5 cc. per animal. This dose was varied with some groups. Animals were sacrificed daily, from the first to the twentieth day, every five days to the hundred and eightieth day after inoculation, and in continuation every fifteen days.

We shall enumerate briefly here the findings of most interest, which can be ordered by analysing the changes separately as found in the peritoneum, lymph nodes, and some other organs; as the liver, spleen, kidneys, and lungs.

The bacilli inoculated through intraperitoneal route when invading the organism follow three courses:

- a. lymphatic way which conduct them to the ganglions;
- b. hematic, attested by detection of bacillemy, commoner between the third and tenth day, and which is disseminated throughout the whole system;
- c. by contact, spreading in the abdominal organs, mediastinal organs, etc..

In general the lesions have this genesis: proliferation of the reticulo-endothelial elements, followed by the differentiation of leprous cells; these cells increase in number and give place to a diffuse infiltrate. This one grow in size and then take a delimited form to constitute a leprous nodule.

In the peritoneum the alterations can be divided into two phases. The first occurs in the peritoneal cavity, to which, at hematic elements, as neutrofiles, lymphocytes, and some monocytes flow, and are subsequently followed by reticulo-endothelial elements, endothelial macrophages and reticular macrophages. The flow of hematic elements precedes that reticulo-endothelial, and decreases in proportion to increasing flow of the latter, so that, on the fourth and fifth day after inoculation, the neutrofiles and lymphocytes are rather small in number. The bacilli are encountered predominantly in the neutrofiles at first, and then almost exclusively in the elements of the reticulo-endothelial system.

The second phase takes place in the intimacy of the peritoneum, where sub-cerous leprous cells are manifest, and which group, always increasing, giving origin to leprous nodules. By the eighth day, these nodules are visible microscopically. Around the hundred and twentieth day there are to be found actual tumors of variable size accompanied with necrosis and central dissociation.

In the lymph nodes, twenty-four hours after the inoculation there are to be noticed, in the cortical sinuses of the mediastinal and retro-peritoneal lymph nodes, areas in which endothelial cells of the lymphatic sinus are mobilized and which contain a variable number of bacilli in the cytoplasm. The leprous cells increase in number, gaining always larger area of the cortical, invading the radial lymphatic sinuses, and presenting irregular form.

From the fifth and sixth days on, the leprous infiltration take a rounded form, creating nodular lesions, and containing a great number of bacilli.

Until the forty-fifth and fiftieth day, there is not to be found any alteration noticeable from the former aspect, being observed only a decreasing of bacilli from the fifteenth day, which reach a minimum between the thirtieth and fortieth days.

After the forty-fifth day the nodular lesions increase in size progressively fusing one with the other (sixtieth and seventieth day aspect), the number of bacilli having increased. Around the hundred and fiftieth day necrosis and autolytic processes of the large nodules are manifest. Ever after the hundred and eightieth day the ganglion capsule and near tissues can be engaged.

In the liver, from the tenth day, the intumescence of the Kupffer cells is apparent, which have bacilli in the cytoplasm. Around the twentieth day there is infiltration of lymphoid cells without bacilli, environing the blood vessels (interlobular areas and centrolobular veins); between the twentieth and twenty-fifth there are to be found in these infiltration some histiocytes containing bacilli. These cells augment in number constituting lepous nodules after the twenty-fifth day. Until the eightieth and one-hundredth day there is no change in the picture set above. Following this, the nodules grow and reveal necrosis and autolytic processes. The peritoneal revestment of the liver and spleen can present common lesions to the membrane.

In the spleen, from one to three days after the inoculation the endothelium of the venous sinuses and the reticular cells of the red pulp of the spleen present bacilli. There is no alteration in the structure of the organ. After the twentieth day the first groups of leprous cells are manifest, and increase. Around the thirtieth day there are to be found leprous nodules in the white and red pulp of the spleen. The number of bacilli in the nodules is not great. The lesions arriving at this stage become stationary.

It was not possible to be found any lesions in the kidneys, but rather leprous infiltration in the capsule and in the fat tissue around the organ. In the advanced stages (about the 150th. day) we can find some degenerative lesions of the parenchyma. This lesion has the figure of the "hialine punctata" degeneration.

In the lungs, since the first day there are bacilli in the interstitial cells. Ever after the thirtieth day it was observed proliferation of the adventitial cells of the thirtieth day it was observed proliferation of the adventitial cells of the blood vessels and of the small lymphatic follicles of the bronchus. After the sixtieth day occur the first perivascular infiltration of leprous cells, which create nodules, that around the one-hundred and twentieth day. Nearing the one-hundred day there is leprous infiltration without blood vessel relation.

In the bone marrow, since the first day we can find reticular cells containing bacilli. Nearing the thirtieth day the infiltrates and nodules appear; in some cases the bone marrow lesions are very large and deep; by this the bone is attinged.

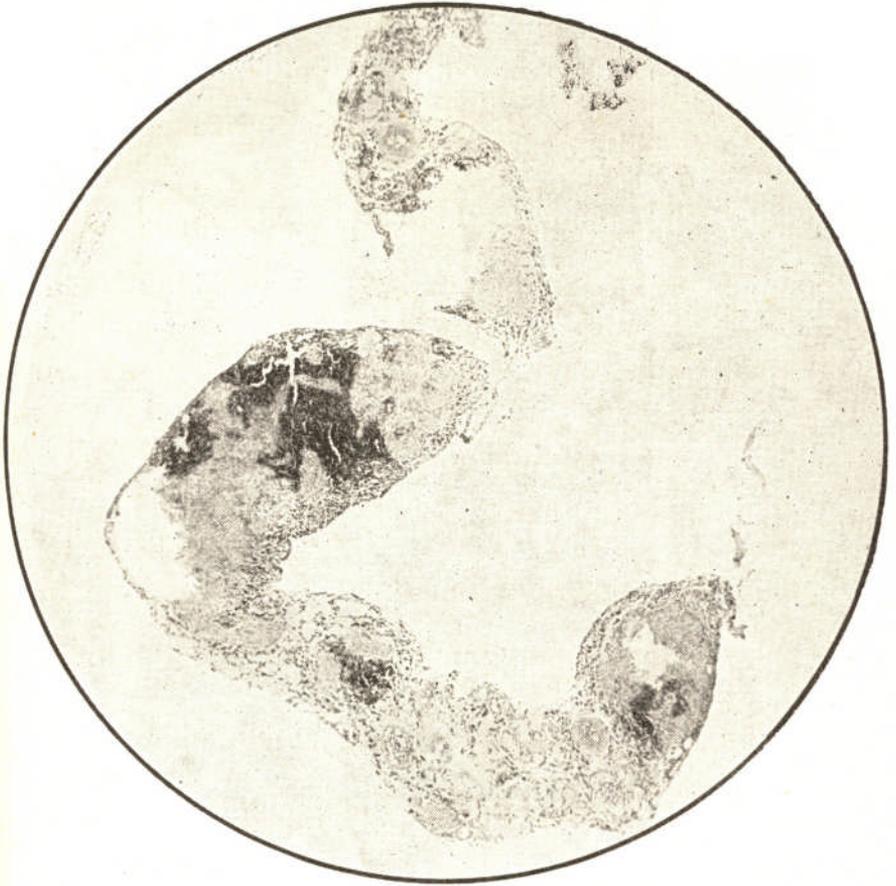
Some other organs can present infiltrations or nodules. Another one can be compressed by the growing lesion from the nearing infected tissues.

The peritoneal inoculation originates a generalised infection, with progressive evolution which presents unchanging and regular lesions, and with no tendency to spontaneous retrogression.

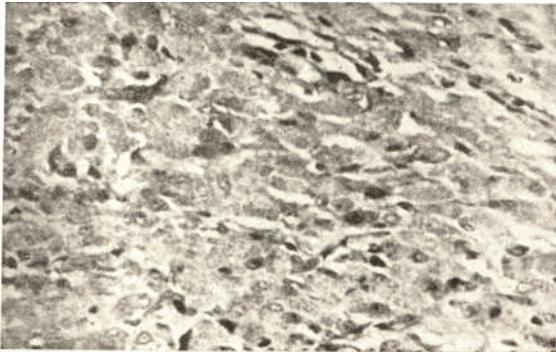
BIBLIOGRAFIA

1. AFANADOR, A. — **Inoculation du bacille de Stefansky dans les veines de rat bloqués.** Compt. Rend. Soc. Biol. 14:1260, 1934.
2. ALEXANDRESCU, J. — **"Lepra Sobolanilor".** These de Jasí, 1908.
3. ASAMI, S. — **Histologische untersuchungen fiber spontane und experimentelle rattenlepra. La Lepra** 4:11, 1933.
4. ASAMI, S. — **Histologische untersuchungen über rattenlepra.** Mitt. über all. Path. u. path. Anat. 8:269, 1934.
5. BADGER, L. F., MASANAGA, E., e WOLF, D.— **Leprosy: vitamin B deficiency and rat leprosy.** Publ. Health Rep. 55:1027, 1940.
6. BERNARD, P. — **Leucocytes et bacilles Bans le peritoine du rat at du cobaye.** Bull. Soc. Path. Exot. 27:12, 1934.
7. BERNARD, P. — **Localization des bacilles de Stefansky injetês dans la veine du rat.** Bull. Soc. Path. Exot. 27:117, 1934.
8. CHORINE, V. — **Conservation du bacille de Stefansky.** Bull. Soc. Path. Exot. 27:222, 1934.
9. CURRIE, D. H., e HOLLMANN, H. T. — **Further observations on rat leprosy.** Lepra 13:17, 1913.
10. DEAN, G. — **A disease of the rat caused by an acid fast bacillus.** Centblt. f. Bakt. 34:222, 1903.
11. DEAN, G. — **Further observations on a leprosy-like disease of the rat.** J. Hyg. 5:99, 1905.
12. FIELDING, J. W. — **Further observations on rat leprosy.** Med. J. Australia 1:681, 1946.
13. FITE, G. L. — **The pathology of experimental rat leprosy.** Nat. Inst. Health Bull. 173:45, 1940.
14. FUKAMACHI, T. — **Studies on rat leprosy. The anatomo-pathological and histological part.** Jap. Path. Soc. 17:256, 1927.
15. GRALL, A. — **Blocage du systeme reticulo-endothelial dens la lepre murine.** Bull. Soc. Path. Exot. 30:636, 1937.
16. GUILLINY, R., e MONTESTRUC, E. — **Etude sur la lèpre oculaire murine.** Bull. Soc. Path. Exot. 26:901, 1933.
17. HENDERSON, J. M. — **A contribution to the pathology of cutaneous rat leprosy.** Ind. J. Med. Research 16:1, 1928.
18. JAFFE, R., e KAHLAU, G. — **Über pathologische anatomische befunde bei sogennanter rattenlepra.** Frankfurt Ztschr. f. Path. 46:218, 1934.
19. KAWAMURA, M., e UCHIDA, M. — **Relation between the vaccinal quantity of bacilli and its alections of the rat leprosy.** La Lepro 4:5, 1933.
20. KRAKOWER, C., e GONZALES, L. M. — **Mouse leprosy.** Arch. Path. 30:308, 1940.
21. LAMB, A. R. — **The effect of malnutrition on the pathogenesis of rat leprosy.** Am. J. Hygiene 21:438, 1935.
22. LAMPE, P. H. J., e DE MOOR, C. E. — **Raten-lepra:** Geneesk. Tijdschr. v. Nederl. - Indië 75:2033, 1935.
23. LINHARES, H. — **Contribuição ao estudo da lepra murina.** Mem. Inst. Oswaldo Cruz 37:543, 1942.
24. LINHARES, H. — **Possibilidades de transmissão e vias do inoculação da lepra marina em ratos e outros animaes.** Mem. Inst. Oswaldo Cruz 38:321, 1943.

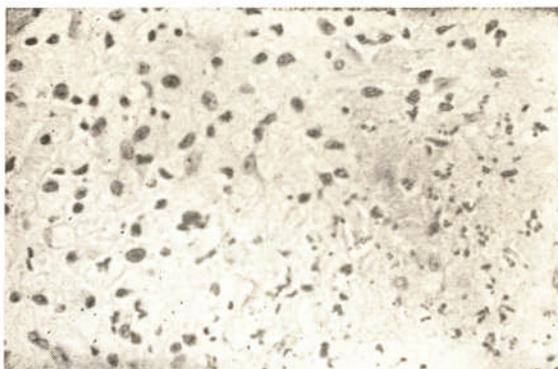
25. LOWE, J. — **Studies In rat Leprosy**. Ind. J. Med. Research 22:187, 1934.
26. LOWE, J. — **Rat Leprosy: a critical review of the literature**. Int. J. Leprosy 5:311, 1937.
27. LOWE, J. — **Rat Leprosy: a critical review of the literature (conclusion)** Int. J. Leprosy 5:463, 1937.
28. MAC COLLUM, E. V. — in Webster, L. T., e Pritchett, L. W. J. Exp. Med. 40:397, 1924.
29. MARCHOUX, E., e SOREL, F. — **La lèpre des rats**. Ann. Inst. Pasteur 26:675, 1912.
30. MARCHOUX, E., e SOREL, F. — **Recherches etiologiques et reflexions q'elles suggerent a propos de la lepre humaine**. Ann. Inst. Pasteur 26:778, 1912.
31. MARCHOUX, E. — **La lepre des rats**. La Presse Medicale 21:201, 1914.
32. MARCHOUX, E. — **La lepre des rats**. Rev. Franc. Dermal. et Venerol. 9:323, 1933.
33. MARCHOUX, E., CHORINE, V., e KOECHLIN, D. — **Infection lepreuse des rats par la vole oculaire**. Ann. Inst. Pasteur 55:632, 1935.
34. MAZZA, S. — **Phagocytose des bacilles de Stefansky clans le peritoine des rats et des cobayes**. Bull. Soc. Path. Exot. 17:208, 1924.
35. MC COY, G. W. — **Leprosy-like disease in rats**. Pub. Health Rep. 23:981, 1908.
36. MUIR, E., HENDERSON, J. M., e LANDERMAN, E. — **Tumor-like growths caused by Intraperitoneal inoculation of "B. leprae murium"**. Ind. J. Med. Research 15:15, 1927-1928.
37. MUIR, E., e HENDERSON, J. M. — **Rat leprosy**. Ind. J. Med. Research 15:807, 1928.
38. OSBORNE, T., e MENDEL, L. — **The nutrition value of the wheat kernel and its milling products**. J. Biol. Chem. 37:572, 1919.
39. SATO, Y. — **Ratten-lepra: Histologische untersuchungen**. Jap. J. Dermat. and Urol. 42:329, 1937.
40. SOULE, M. H. — **The relationship of human and rat leprosy**. Int. J. Leprosy 3:291, 1935.
41. STEFANSKY, W. K. — **Eine lepraähnliche Erkrankung der Haut and lymphdrüsen bei Wanderratten**. Centblt. L Bakt. 33:481, 1903.
42. TAKEUCHI, Y. — **Experimentelle untersuchungen über die veränderungen der peripheren nerven bei Lepra**. Arb. a. d. neurol. Inst. a. d. Wien Univ. 28:135, 1926.
43. WALKER, E. L., e SWEENEY, M. A. — **The Identity of human leprosy and rat leprosy**. J. Prev. Med. 3:325, 1929.
44. WATANABE, Y. — **Experimental studies on the lepra-bacillus. I. Inoculation test with the bacillus of rat leprosy**. Kitasato Arch. Exp. Med. 11:259, 1934.
45. WAYSON, N. E., e MASUNAGA, E. — **Rat leprosy. Observations concerning transmission of the infection trough the nose**. Pub. Health Rep. 50:1576, 1935.



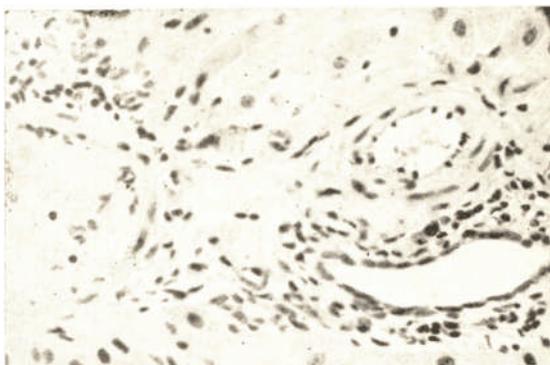
Microfoto. 1 — Lam. 274. Epiplon. Col. Ziehl. 52X Aspecto geral dos nodulos leprosos.



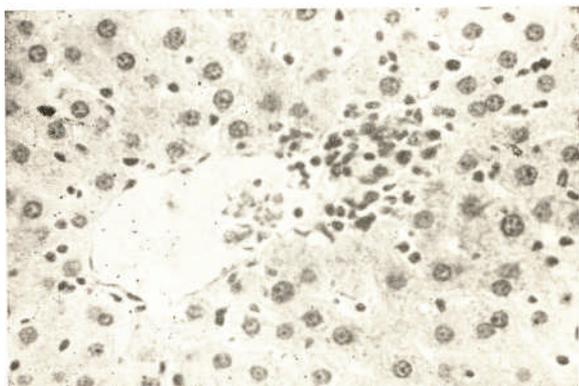
Microfoto. 2 — Lam. 144 — Col. Ziehl. 350X Nodulo leproso peritoneal.



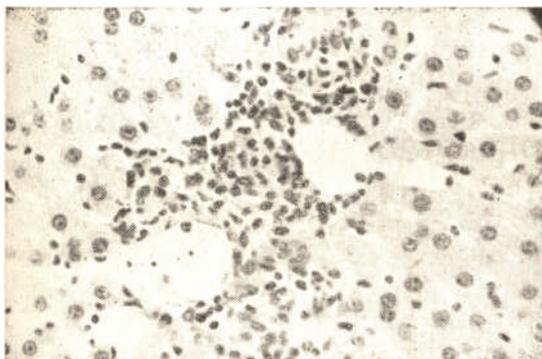
Microfoto. 3 — Lam. 144 — Col. H. E. 350X-
Nodulo leproso peritoneal com area de necrose.



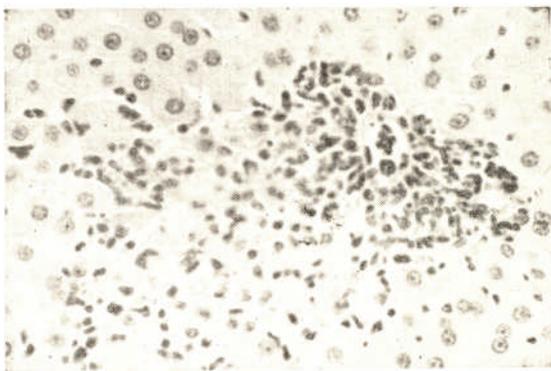
Microfoto. 4 — Lam. 157. Col. H. E. 350X - Fi-
gado: Infiltração de células com núcleo
linfocitário em um espaço de Kiermann.



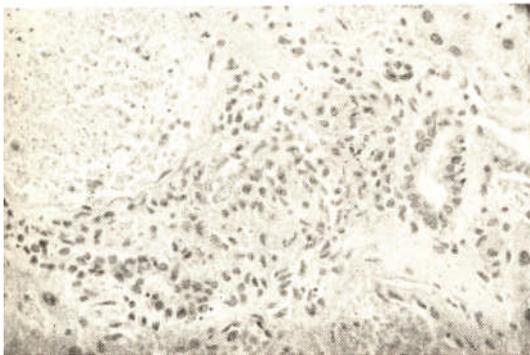
Microfoto. 5 — Lam. 101. Col. H. E. 35X - Fígado:
Pequeno foco de células com núcleo reticular junto
a uma veia centro-lobular. Notar também células
histiocitárias.



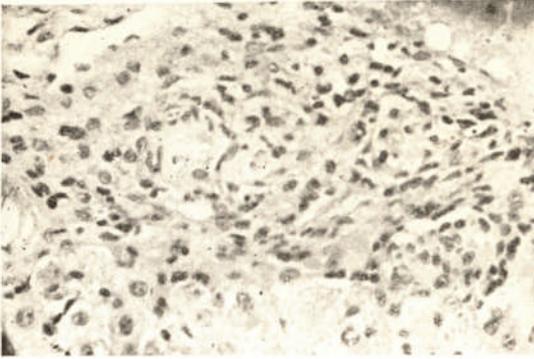
Microfoto. 6 — Lam. 163. Col. H. E. 350 X — Fígado: Infiltrado linfoide e histiocitario no espaço de Kiermann.



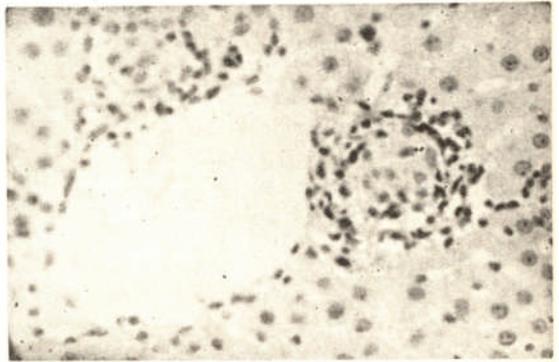
Microfoto. 7 — Lam. 161. Col. H. E. 350X — Fígado: Infiltrado de células linfóides em volta da veia centro-lobular: notar entumescimento das células de Kupffer.



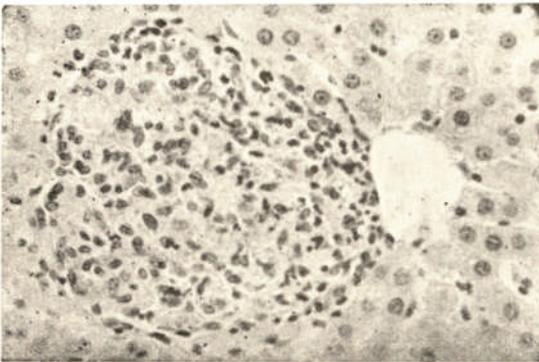
Microfoto. 8 — Lam. 183. Col. H. E. 350X — Fígado: Espaço de Kiermann com infiltrado de células leprosas.



Microfoto. 9 — Lam. 181. Col. H. E. 350X —
Fígado: Nodulos leprosos no espaço de
Kiermann.



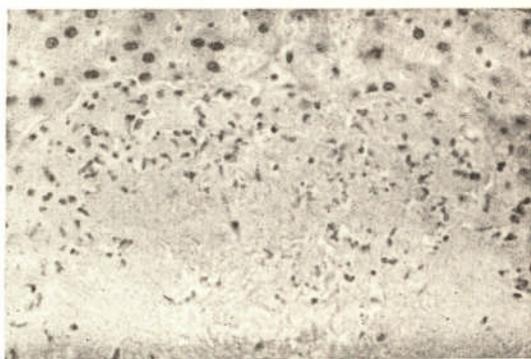
Microfoto. 10 — Lam. 167. — Col. H. E. 350X
— Fígado: Nodulo leproso pequeno junto a veia
porta.



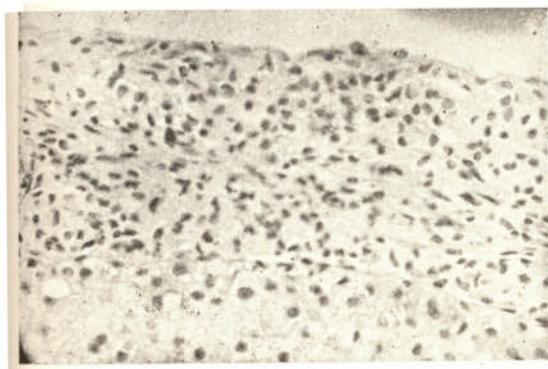
Microfoto. 11 — Lam. 168 — Col. H. E. 350X —
Fígado: Nodulo leproso junto a veia porta,



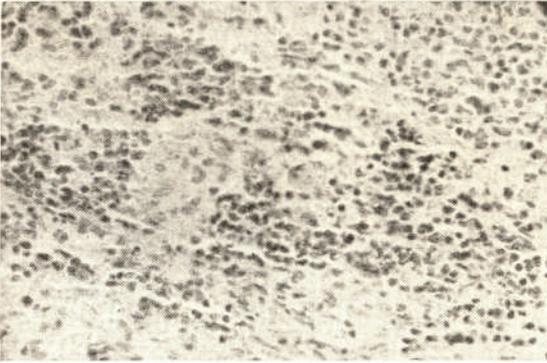
Microfoto. 12 — Lam. 283. — Col. H. E. 80X
— Fígado: aspecto geral das lesões nos
períodos avançados.



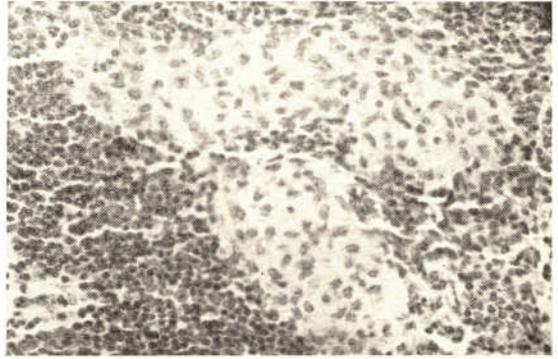
Microfoto. 13 — Lam. 283. — Col. H. E. 350X
— Fígado: nódulo com área de necrose (mesmo
caso anterior).



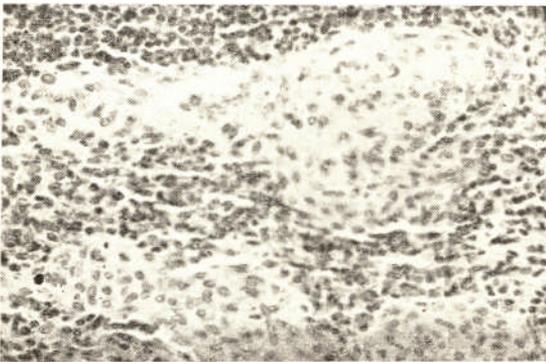
Microfoto. 14 — Lam. 173. — Col. H. E. 350X —
Fígado: Lesões leprosas do peritонеo visceral e da
capsula de Glisson.



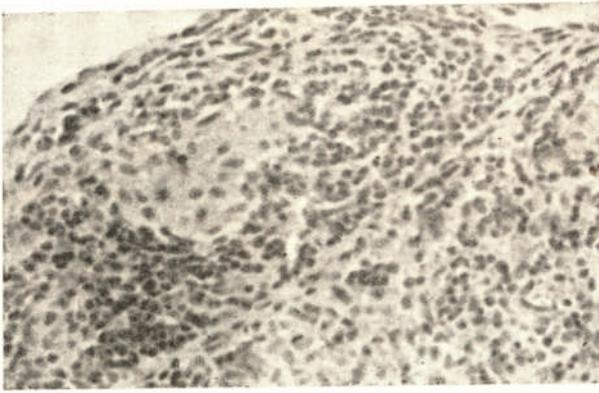
Microfoto. 15 — Lam. 154. — Col. H. E. 350X —
Baço: Hiperplasia das células reticulares da
polpa vermelha e pequenos nódulos leprosos.



Microfoto. 16 — Lam. 181. — Col. H. E. 350X —
Baço: Nódulos leprosos na periferia de um
foliculo linfatico.



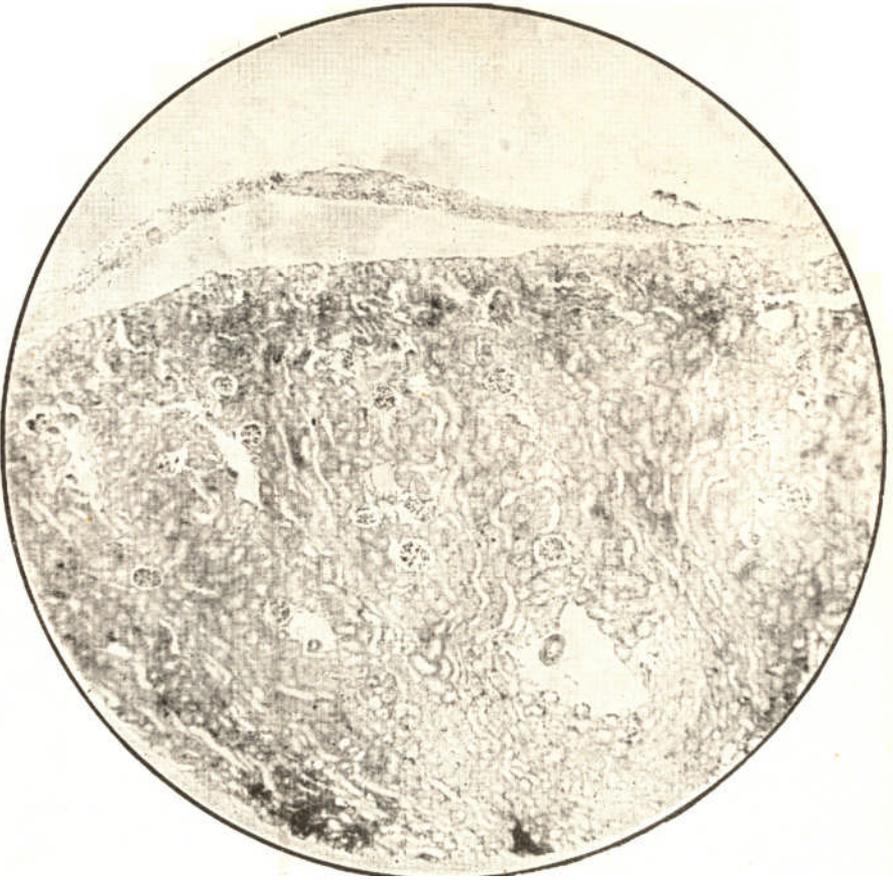
Microfoto. 17 — Lam. 381. — Col. H. E. 350X —
Baço: Nódulos leprosos na polpa vermelha.



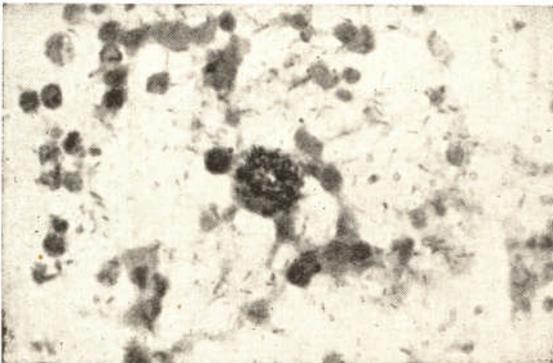
Microfoto. 18 — Lam. 142. — Col. H. E. 400X —
Baço: Lesões leprosas do peritoneo visceral e da
capsula.



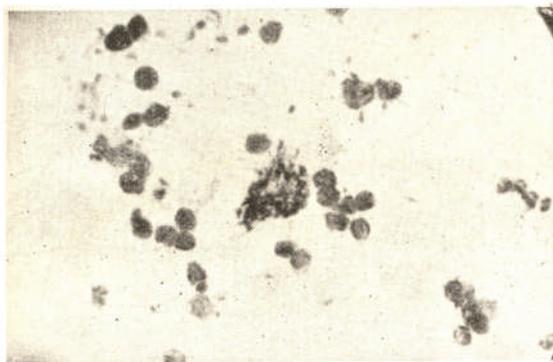
Microfoto. 19 — Lam. 285. — Col. H. E. 240X — Baço: Nodulos leprosos na
polpa branca e vermelha.



Microfoto. 20 — Lam. 285. — Col. Ziehl. 52X — Rim: Lesões leprosas do peritoneo que recobre o órgão.



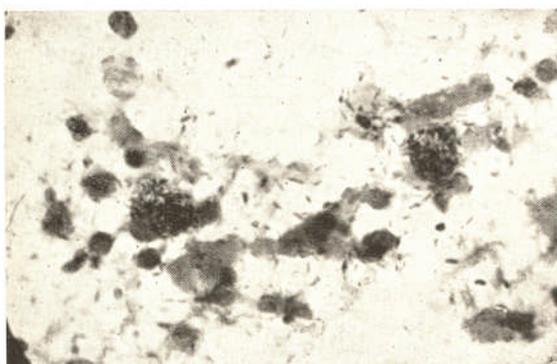
Microfoto. 21 — Lam. 260E. — Col. Ziehl. — 720X — Ganglio : aspecto dos bacilos em esfregaço.



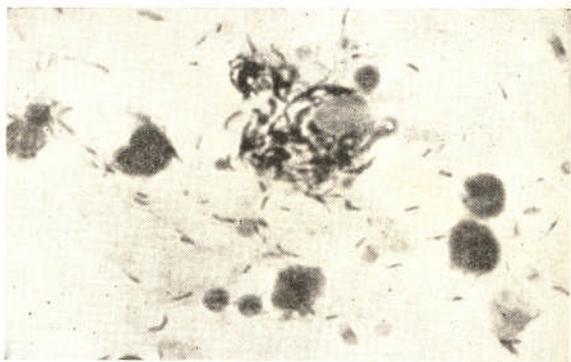
Microfoto. 22 — Lam. 30E. — Cal. Ziehl. 720X -
Ganglio: aspecto dos bacilos em esfregaço.



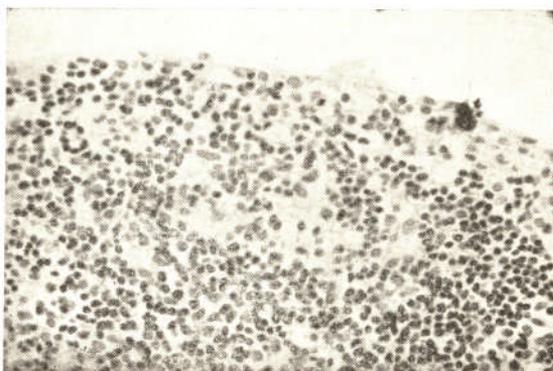
Microfoto. 23 — Lam. 241E. — Col. Ziehl. 720X
Ganglio: aspecto dos bacilos em esfregaço.



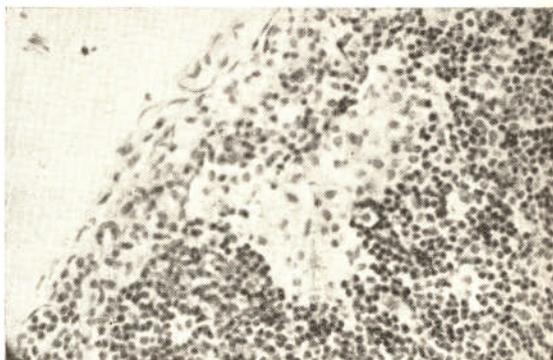
Microfoto. 24 — Lam. 268E. — Col. Ziehi. 720X
- Ganglio: aspecto dos bacilos em esfregaço.



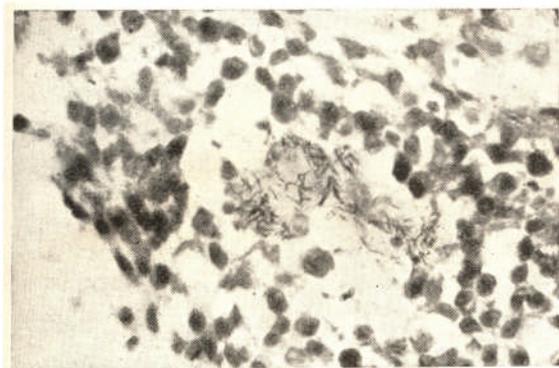
Microfoto. 25 — Lam. 260E. — Col. Ziehl. 1220X
— Ganglio: aspecto dos bacilos em esfregaço.



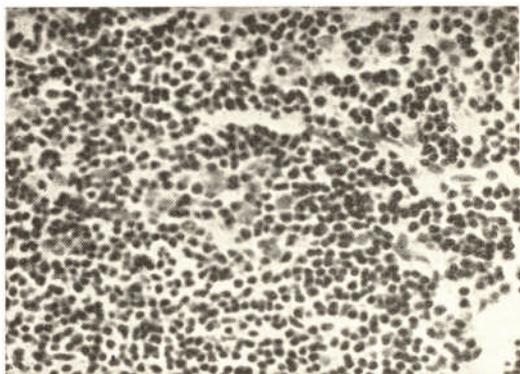
Microfoto. 26 — Lam. 146. — Col. H. E. 350X —
Ganglio: Proliferação das células histiocitárias no
seio linfático marginal.



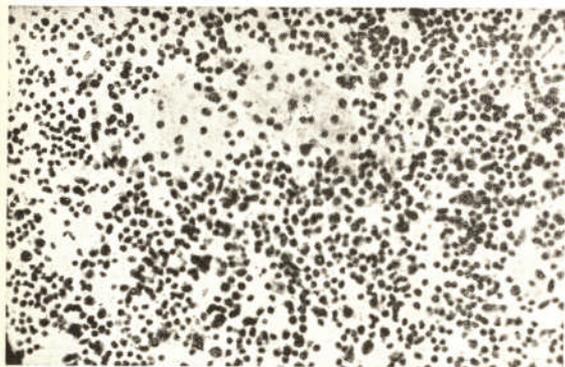
Microfoto. 27 — Lam. 149. — Col. H. E. 350X —
Clanglio: Infiltrado leproso junto ao seio marginal.



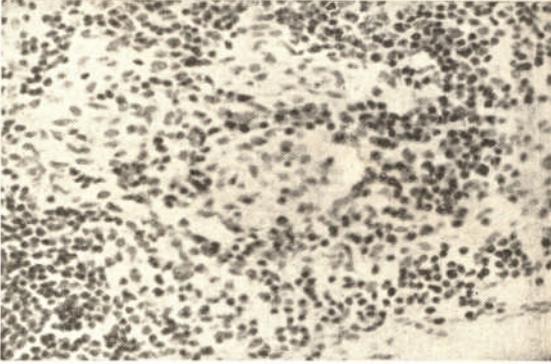
Microfoto. 28 — Lam. 160. — Col. Ziehl 720X —
Ganglio: Pequeno nódulo leproso contendo
numerosos bacilos.



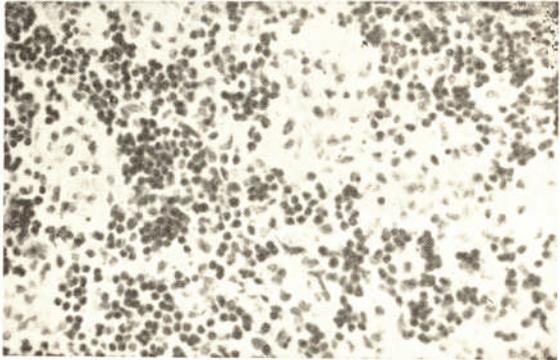
Microfoto. 29 — Lam. 240. — Col. H.E .
350X — Ganglio: proliferação reticular da
cortical; invasão dos seios radiaes.



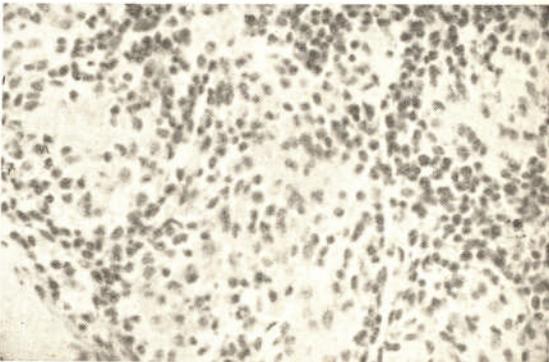
Microfoto. 30 — Lam. 183. — Col. H. E. 350X
— Ganglio: Infiltrado leproso da cortical; notar a
hiperplasia reticular e a formação de macrófagos
ao redor do fóco.



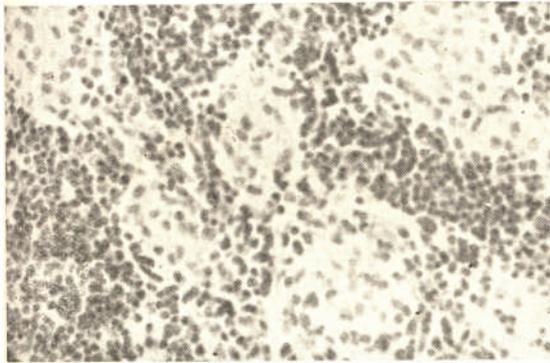
Microfoto. 31 — Lam. 148. — Col. H. E. 350x —
Ganglio: Infiltrado leproso na cortical.



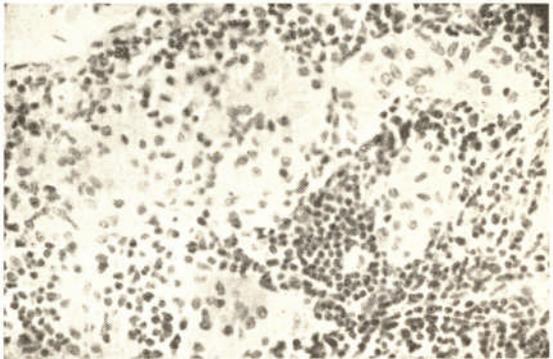
Microfoto. 32 — Lam. 167. — Col. H. E. 350X —
Ganglio: Infiltrados leproso com tendencia à dis-
posição nodular.



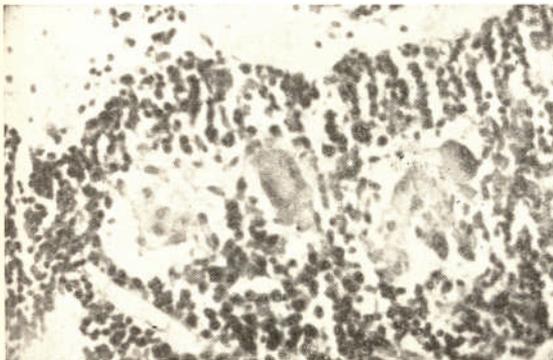
Microfoto. 33 — Lam. 171. — Col. H. E. 350X —
Ganglio: Infiltrados leproso com tendencia à dis-
posição nodular; notar a estrutura mais compacta.



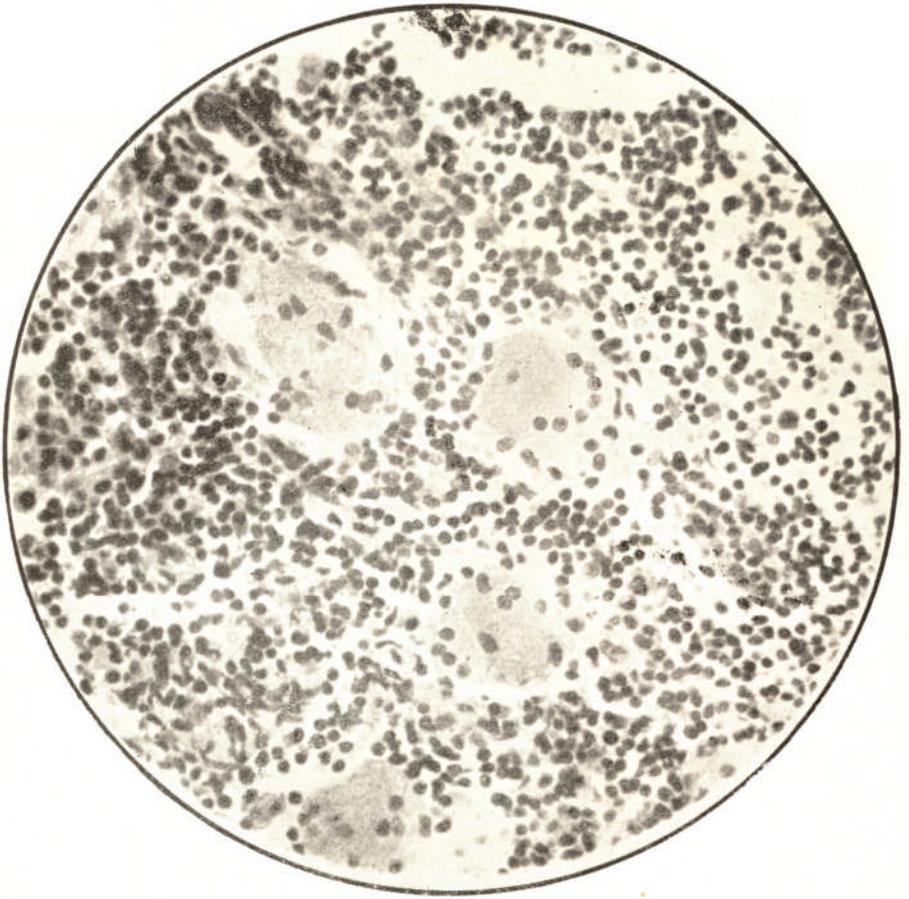
Microfoto. 34 — Lam. 173. — Col. H. E. 350X. —
Ganglio: Delimitação dos nodulos leprosos.



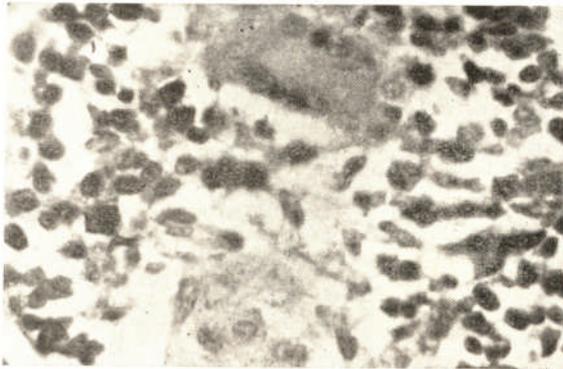
Microfoto. 35 — Lam. 173. — Col. H. E. 350X —
Ganglio: Aspecto dos nodulos leprosos.



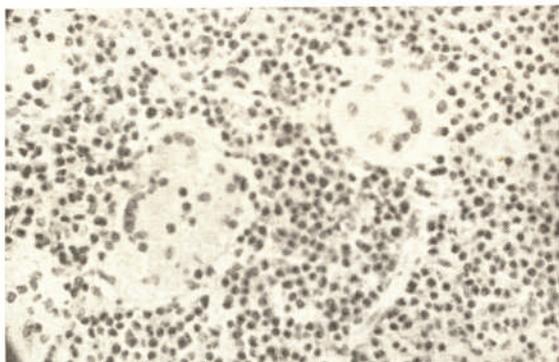
Microfoto. 37 — Lam.. 118 — Col. Zieh1 350X
— Ganglio Aspecto de nodulos leprosos.



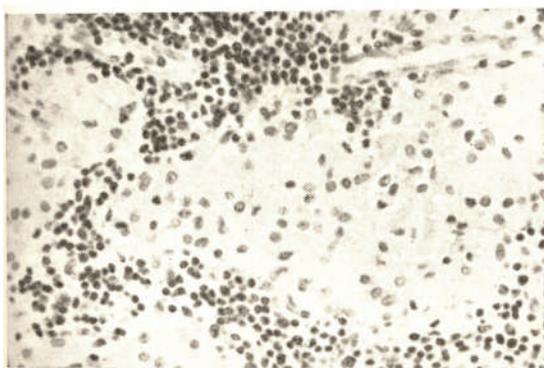
Microfoto. 36 — Lam. 285. — Col. H. E. 480X — Ganglio: Nodulos leprosos contendo gigantocitos.



Microfoto. 38 — Lam. 118. — Col. Ziehl 720X — Ganglio : Detalhe da Microfotografia — 37.



Microfoto. 39 — Lam. 144. — Col. H. E. 350X
— Ganglio: Nodulos leprosos.



Microfoto. 40 — Lam. 144. — Col. H. E. 350X
— Ganglio: Nodulos leprosos.



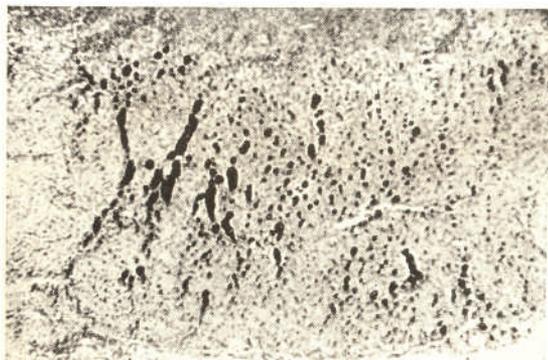
Microfoto. 41 — Lam. 187. — Col. H. E. 80X —
Ganglio: Aspecto geral das lesões.



Microfoto. 42 — Lam. 144. — Col. Ziehl. 52 X — Ganglio: Aspecto geral das lesões.



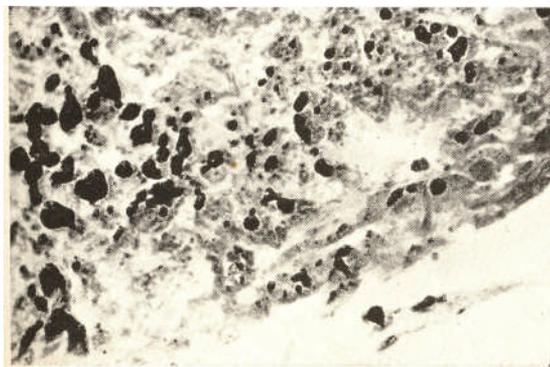
Microfoto. 43 — Lam. 187. — Col. H. E. 80X
Ganglio : Aspecto geral das lesões ; notar o comprometimento da capsula do órgão.



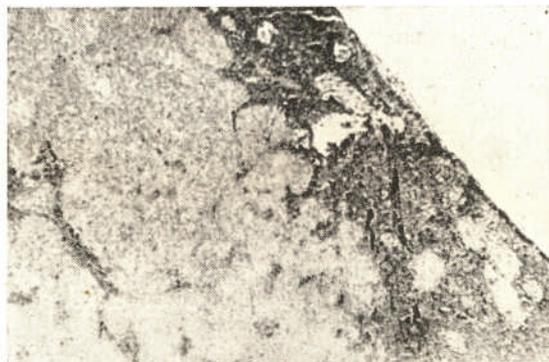
Microfoto. 44 — Lam. 189. — Col. H. E. 80X —
Ganglio: Aspecto das lesões nos períodos
adiantados.



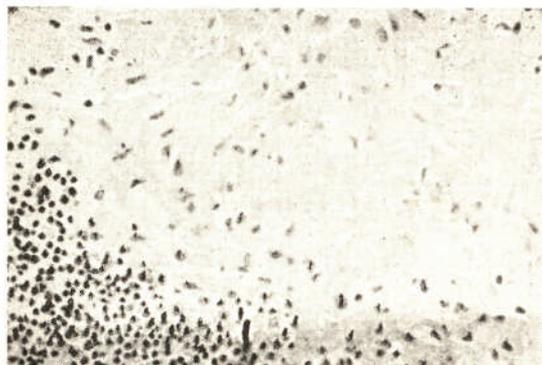
Microfoto. 45 — Lam. 270. — Col. Ziehl 720X —
Ganglio: Aspecto dos bacilos nas lesões.



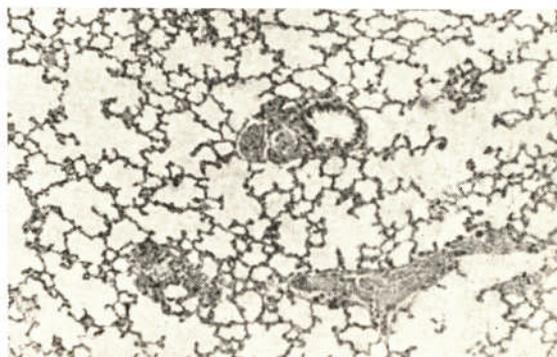
Microfoto. 46 — Lam. 270. — Col. Ziehl 720X —
Ganglio: Aspecto dos bacilos nas lesões.



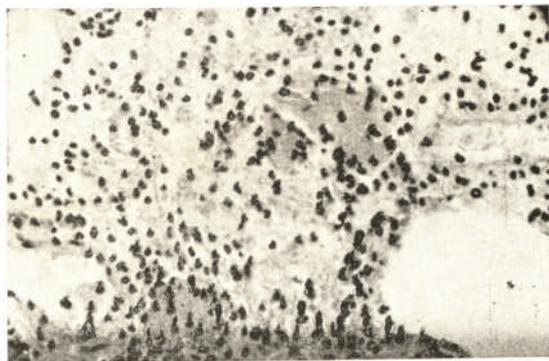
Microfoto. 47 — Lam. 270. — Col. Zieh1 80X —
Ganglio : Aspecto geral das lesões nos períodos
adiantados da molestia.



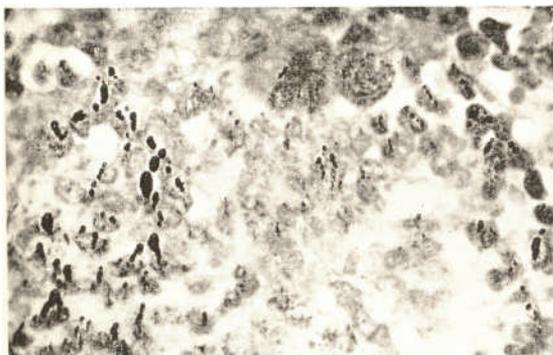
Microfoto. 48 — Lam. 183. — Col. H. E. 350X
— Ganglio : Nódulo leproso com grande área de
necrose.



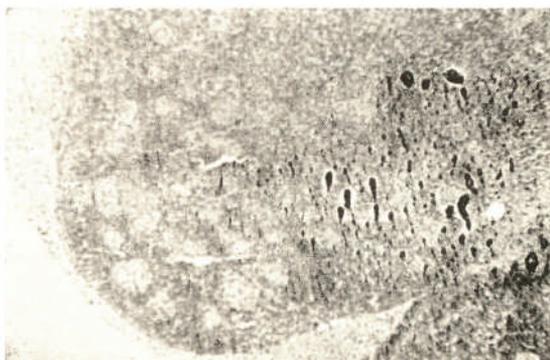
Microfoto. 49 — Lam. 189. — Col. H. E. 80X —
Pulmão: Pequenos nódulos leproóticos de situação
juxta-vascular.



Microfoto. 50 — Lam. 183. — Col. H. E. 350X
— Pulmão: Pequenos nodulos leproticos nos
septos alveolares.



Microfoto. 51 — Lam. 270. — Col. Ziehl 720X
Pulmão: Nodulos leproticos; observar presença
de bacilos.



Microfoto. 52 — Lam. 189. — Col. H. E. 80X —
Timo: Lesões leprosas nos lobulos e nos septos
inter-lobulares.



AMPOLAS E
COMPRIMIDOS

VITAMINA H

FONSECA RIBEIRO

AFECÇÕES DA PELE — ECZEMAS,
FURUNCULOSE — ACNE — PSORIASSE

*Estados Seborrêicos,
principalmente no lactente.*

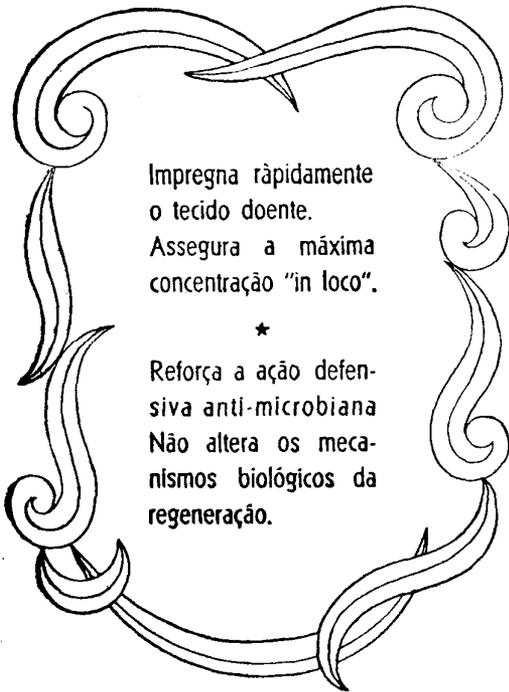
LABORATÓRIO XAVIER

João Gomes Xavier & Companhia Limitada

COLABORADOR CIENTÍFICO: Prof. Dr. Dorival da F. Ribeiro

Rua Tamandaré, 553 — Caixa Postal, 3331

SÃO PAULO



Impregna rapidamente
o tecido doente.
Assegura a máxima
concentração "in loco".

★

Reforça a ação defen-
siva anti-microbiana
Não altera os meca-
nismos biológicos da
regeneração.

COLLUBIAZOL

Solução glicerinada de carboxisulfamidocrisoidina a 5%

INSTILAÇÕES • NEBULIZAÇÕES
GARGAREJOS • LAVAGENS

VIDROS COM 45 cc

LABORATÓRIOS SILVA ARAUJO-ROUSSEL S. A.

