

## ***Evolução da Leprose(\*)***

**PROFESSOR JOÃO DE AGUIAR PUPO**

(Da Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo).

"Quando as bactérias multiplicam-se sem barreiras no organismo, — este responde com uma inflamação inespecífica; quando as bactérias são lentamente destruídas pela ação dos anticorpos, originam-se nódulos de estrutura tuberculóide". . (Lei de Jadasohn-Lewandowsky)

"Entre as moléstias de longa evolução, destaca-se a lepra, pela sua cronicidade dominante; definida a sua sintomatologia, após longo período de incubação, a moléstia não se dissimula por períodos de latência intercorrente, como se observa na sífilis e na tuberculose, caracterizando-se pela fatalidade de sua evolução".

As formas clínicas da lepra, tão ricas pelos quadros multifários que a exteriorizam, são disciplinadas pelas condições da defesa orgânica; assim a moléstia define-se em função das reações imunobiológicas, caracterizando dois tipos polares, originais pelos respectivos aspectos clínicos, relacionados com a histopatologia das lesões: o tipo lepromatoso ou grave (enérgico) e o tipo tuberculóide ou benigno (hiperérgico), contando-se ainda os casos de estrutura inflamatória inespecífica, que se exteriorizam por manifestações clínicas, de feição própria nos seus estadios quiescentes: é o grupo indeterminado ou indiferenciado — das conclusões de Havana (1948), constituído pelos casos que se classificam em situação intermediária entre os tipos polares fundamentais, pela tendência à mutação, seja para a lepromatose, seja para a lepra tuberculóide, evoluindo na maioria dos casos para os tipos polares de Rabello.

Esta classificação fundamenta-se na imunobiologia da leprosa, cujos fatores se expressam pelos quadros clínicos e histopatológicos, assim como pelos resultados da baciloscopia e pela resposta ao test lepromínico (Reações de Fernandez e de Mitsuda)

Êstes conceitos firmados à luz dos estudos de patologia clínica, realizados pelos leprólogos Sul-Americanos e sancionados pelas

---

(\*) Comunicação à Sociedade Paulista de Leprologia em 11-6-1949.

conclusões finais do V Congresso Internacional de Lepra (1948), constituem a moderna doutrina que atualmente orienta as investigações no campo da patologia, da clínica, da terapêutica e da profilaxia do grande mal.

Desde 1935, nos interessamos pelo estudo da evolução da leprose, quando os tisiólogos debatiam idêntico problema sobre a patogenia evolutiva da tuberculose, orientados pelos estádios de Ranke (1917).

O presente estudo que trazemos à apreciação dos colegas desta Sociedade, após cerca de 15 anos de estudo cronológico dos numerosos quadros evolutivos da leprose, expressa nossos pontos de vista, à luz dos brilhantes estudos realizados pelos leprólogos contemporâneos, pedindo vênica para externar alguns aspectos de nossa opinião pessoal.

O estudo clínico-evolutivo da leprose, que sintetizamos nos esquemas que ilustram esta comunicação, (veja clichês ns. 1 e 2) resume-se nos três capítulos fundamentais, que passamos a expor:

I — *Stereotipia clínica dos quadros estruturais da leprose*: Os três estádios evolutivos fundamentais, se exteriorizam por três formas clínicas, cuja stereotipia clínica individualisa-se nos quadros clínicos da lepromatose, da lepra tuberculóide e do estádio quiescente da lepra indiferenciada, de estrutura inflamatória inespecífica, caracterizada pelas manchas planas eritemato-hipocrômicas (discromias roseas estáveis), bem como pelas sequelas nervosas da lepra extinta. Estes quadros bem individualizados, que se definem para o lado do sistema nervoso e dos tegumentos, "tecidos de origem ectodérmica pelos quais a infecção apresenta dominante preferência, são aspectos pacíficos da patologia clínica da leprose, exuberantemente documentados na extensa bibliografia do grande mal, cuja descrição não cabe no texto do presente estudo sobre a evolução da leprose.

II — Formas reacionárias da lepra — intercorrentes à lepromatose invasora ou à lepra tuberculóide quiescente, que segundo o conceito de Lauro de Souza Lima e Flavio Maurano, devem ser considerados sob a denominação genérica de reação leprótica, ampliando-se o conceito inicial de Cockrane, que limitava a expressão "lepra reaction", exclusivamente aos surtos de reativação da lepromatose. (veja clichê n.º 6)

A intercorrência da reação leprótica nos estádios quiescentes da lepra tuberculóide, liga-se aos surtos de generalização por infecção autógena de origem ganglionar ou a sobrecargas bacilares por infecção exógena, no ambiente dos focos domiciliares ou dos leprosórios, que apressem a evolução da moléstia. Êstes

surtos reacionários da lepra tuberculóide preparam o organismo para a cura, realizando um verdadeiro *ictus immunisatorius*, apresentando os doentes quadros clínicos de feição lupóide, sendo positiva a leprominoreação de Mitsuda e negativa a baciloscopia.

Nos casos mais graves, quebra-se a resistência específica pelo esgotamento anergiante dos elementos defensivos do organismo, registando-se a direta transição da lepra tuberculóide para a lepromatose, fato que se verifica nos surtos reacionários tuberculóides dos casos da forma borderline de *Wade*, com seus exantemas sífilóides, de elementos pápulo-nodulares disseminados, como registaram *Cockrane*, *Wade*, *Rodriguez e Lauro de Souza Lima*, e que ilustramos com as fotografias de dois casos de nossa observação pessoal (veja clichés ns. 3 e 4).

Êstes casos diferem das formas lupóides, da reação leprótica tuberculóide (veja clichê n.º 5) pela instabilidade imuno-alérgica dos processos da defesa, revelada pela negatividade do test lepromínico e pela baciloscopia positiva: assim queimam-se as etapas das lentas mutações, com seus estadios de estrutura pre-tuberculóide, inflamatório-inespecífico e pré-lepromatoso, assim expressos evolutivamente:... T → T I → I L → L.

Em Janeiro do corrente ano, Gomez Orbaneja apresentou à Academia Hespânica de Dermatologia y Sifilologia "Un caso de transición entre las formas polares de la lepra" (\*), verificando entre dois surtos de lepra tuberculóide reacionária, a intercorrência de um surto lepromatoso, registando assim um fato que julga contraditório à classificação de Havana (1948), baseada na estabilidade dos tipos polares da lepra; a mutação T R → L que acima referimos como transição própria dos casos de lepra tuberculóide reacionária tipo borderline, difere da intercorrência T → L → T assinalada por Orbaneja, fato que parece-nos decorrer da instabilidade creada pelo tratamento pelas sulfonas, verificado entre as por Lauro de Souza Lima.

O conceito dinâmico-evolutivo da classificação de Havana, impõe-se à luz da patologia geral das infecções, cujas evoluções se manifestam incompatíveis com o conceito estático, que se restringe aos estadios quiescentes ligados ao alto poder defensivo do organismo, exposto aos múltiplos fatores que quebram a resistência orgânica.

Os surtos reacionários da lepra tuberculóide, decorrentes da flexão transitória das defesas específicas, nos chamados casos borderline, correspondente a negatificação da reação de Mitsuda as lepra tuberculóide, são os que levam à transição paradoxal T R → L.

---

(\*) Actas Dermato-Sifilograficas — Año XL — no. 5, pág. 534.

No caso de Orbaneja, a intercorrência da estrutura lepromatosa entre dois surtos de *lepra tuberculóide* reacionária, foi acompanhada de negatização do test-lepromínico.

Nos casos de lepra do grupo indiferenciado da classificação de Havana (1948), segundo o conceito de Lauro de Souza Lima, a reação leprótica precipita a evolução para a lepra tuberculóide ou à lepromatose, acelerando a transformação que potencialmente pendia para um ou outro tipo polar da moléstia.

Quanto ao nosso ponto de vista, julgamos que os casos quiescentes da lepra indiferenciada podem reativar-se sob a forma de eritema polimorfo, voltando ao estado inicial tendente à cura, independentemente da evolução para os tipos polares da lepra, segundo o que regista a nossa observação clínica, juízo este que depende de oportuna e rigorosa documentação científica.

Ao capítulo das formas reacionárias da leprose, juntamos ainda certos casos de reação leprótica primitiva, com os caracteres clínicos do eritema exudativo multiforme de Hebra (eritema polimorfo), que se enquadram na reação leprótica do tipo fundamental lepromatoso, apresentando todavia, feição clínica original.

Os casos dessa síndrome cutânea, apresentam-se primitivamente, dissimulando a lepra, pois não são precedidos de qualquer das manifestações da lepromatose; são casos de reação leprótica que pelas suas condições imunobiológicas particulares persistem com a mesma sintomatologia durante anos seguidos, sem transição habitual para qualquer dos tipos fundamentais da leprosa, sendo raros os casos que se lepromisam, após muitos anos de evolução dentro da síndrome cutânea do eritema exudativo multiforme.

Dentro do quadro clínico do eritema exudativo multiforme, predominando o tipo nodoso, os surtos eruptivos apresentam-se embricados, registando-se fases de acalmia nos casos de evolução favorável.

O estado geral acusa reação febril oscilante, variando entre 37°,5 a 38°,5, com exacerbação vespéral, sudorese, debilidade, insônia e inapetência, ligados à toxemia infecciosa; a reação ganglionar é frequente nas regiões inguinal e postero-lateral do pescoço, obtendo-se à punção preparações ricas em germes ácido-resistentes de notável polimorfismo.

Nos casos graves, os surtos sub-intrantes, levam à desnutrição progressiva, hipertermia, pulso célere e filiforme por astenia cardíaca, fadex típica (palidez, com nuances plumbeas, nariz afilado, olhos fixos com pupilas mióticas, definindo-se pelo quadro do *status typhicus*, sendo freqüente o desfecho letal: é a tifo-leprose, comparável ao que se observa na tuberculose miliar hematógna (tifo-bacilose) e nas formas febris de sífilis secundária maligna

(tifo-sifilose); o teste lepromínico é negativo nestes doentes, notando-se em certos casos a reação de Fernandez positiva e a de Mitsuda negativa.

Em trabalho apresentado em colaboração com o Dr. Humberto Cerruti ao V Congresso Internacional de Lepra (1948) e á esta Sociedade (1949), precisamos o estudo clínico-patológico desta forma de reação leprótica primitiva, destacando os seus aspectos histo-patológicos originais que assim sumarizamos:

### *Dedos histo-patológicos*

Encontramos:

- a) no epitélio de revestimento: edema mais ou menos discreto intra e intercelular com raras células migradoras do tipo linfocitário;
- b) na derme papilar, e na derme propriamente dita: intenso edema, mais visível na derme papilar, caracterizado pelo fato das fibras colagênas se mostrarem bem transparentes e pouco coráveis pela eosina; o componente elástico não é bem identificável;
- c) os vasos (capilares e veias) quer papilares, quer mais profundos, se mostram túrgidos, dilatados com acentuada proliferação endotelial. Há nítida dilatação dos vasos linfáticos;
- d) há infiltração mais ou menos difusa de elementos celulares do tipo inflamatório, constituída exclusivamente por linfocitos e um ou outro polimorfo nuclear.

Até aqui o quadro histológico que descrevemos se superpõe ao do eritema exudativo multiforme (Hebra).

Diferencia-se, entretanto, da "lepra reaction" em seu surto intercurrente ao tipo lepromatoso pela quasi ausência dos elementos polimorfo-nucleares neutrófilos e eosinófilos (E' sabido que na "lepra reaction" o característico primordial é a presença do infiltrado celular onde predominam, de modo mais ou menos difuso e abundante, os polimorfo-nucleares neutrófilos e eosinófilos, quer em volta dos vasos, quer de permeio de suas paredes).

Finalmente em nossos preparados encontramos:

- e) ao lado do quadro caracterizado pelos itens a, b, c, e d, deparamos sempre, na derme propriamente dita, a presença, de infiltrados do tipo *lepromatoso em*

*franca regressão*, caracterizados pela presença de numerosas células histiocitárias espumosas, tendo não só os citoplasmas vacuolados como também os núcleos em franca picnose. E' evidenciável, quer intra, quer extra-celularmente, a presença de bacilos de Hansen, ora raros, ora freqüentes, na sua totalidade de aspectos granulosos, havendo muitos de coloração cianófila.

III — *Mutações clínicas não reacionárias* — Quadros de transição lenta dos casos indiferenciados (grupo indeterminado de Havana), aos tipos fundamentais (formas polares de Rabello) .

Se do ponto de vista hiato-patológico os quadros de mutação são de fácil diagnóstico, o aspecto clínico constitue um problema delicado que exige argúcia médica e fina indagação da morfologia cutânea, na apreciação dos fatos de passagem dos casos indiferenciados, seja para a lepromatose, seja para as formas tuberculóides da lepra.

A incidência da lepra incipiente apresenta um acervo elevado de 50% de casos do grupo indeterminado (lepra indiferenciada), tornando este assunto de grande importância do ponto de vista epidemiológico, particularmente quanto a terapêutica profilática da lepromatose.

Esta predominância da lepra indiferenciada entre os casos precoces da moléstia, está de acôrdo com o conceito de Büngeler, de que o infiltrado inespecífico, representa provavelmente uma lesão precoce da lepra, podendo ser a manifestação do primeiro fóco da moléstia, complexo primário ainda não demonstrado, ou a consequência de uma paralisação primária que segue a primo-infecção.

As manchas da lepra indiferenciada são eritematosas simples ou eritemato-hipocrômicas (discromia rosea), planas, circulares e de progressão excêntrica, de limites esmaecidos e não infiltrados na transição para a pele sã; estas lesões são hipoestésicas ou anestésicas na parte central, dissociando-se a sensibilidade superficial no início da evolução da mancha, pois primeiro desaparece a sensibilidade algotérmica e dolorosa, persistindo por certo tempo a sensibilidade tátil, que desaparece na fase avançada do processo, quando se acentua o processo infiltrativo da inervação cutânea.

Estas manchas são quiescentes por meses e mesmo anos, quando a baciloscopia é negativa e o test-lepromínico é positivo, fato idêntico que se verifica com as placas de anestesia das nevrites terminais, imperceptíveis à palpação, com test-lepromínico positivo, dando individualidade clínica a certos casos de lepra indiferenciada.

### **Mutação I —> L**

Na mutação, das manchas indiferenciadas para a lepromatose (estrutura pre-lepromatosa) o centro adquire uma tonalidade fulva de limites circulares que dissimula o eritema, notando-se na periferia da mancha uma expressão irregular franjada; dêste modo a mancha torna-se apagada e circular no centro, circundando-se de uma expressão irregular que contrasta com a regularidade central, segundo a descrição de Fernandez (1938).

Após alguns meses de evolução o processo infiltrativo se acentua, individualizando-se pequenos lepromas túrgidos, salientes, polilobados, de côr vinhosa ou vermelho-cúprica, que tardiamente adquirem uma tonalidade ocre-ferruginosa muito característica.

Em certos casos de mutação pré-lepromatosa, às manchas ou às placas de anestesia de lepra indiferenciada, sucede-se um exantema máculo-papuloso, constituído de lesões disseminadas por via hematogênica, de aspecto numular urticariforme, de estrutura pre-lepromatosa, que se expandem e lepromisam em condições idênticas às acima descritas na mutação pre-lepromatosa das manchas quiescentes da lepra indiferenciada, observando-se a formação dos mesmos lepromas de aspecto original, acima descritos.

As manchas lepromisadas podem adquirir expansão regional, numa fase mais avançada da lepromatose eritematosa difusa, notando-se nestes casos, alopecia, anhidrose, descamação furfurácea e edema cutâneo, sendo característicos os pontos esbranquiçados e deprimidos, distribuídos em crivo, que correspondem a foliculos pilo-sebáceos atrofiados pelo processo, lepromatoso dominante.

Nas formas de mutação I → L a baciloscopia passa de paucibacilar a fortemente positiva; a negatividade da reação de Mitsuda exprime a anergia alérgico-imunitária própria aos casos indiferenciados com tendência evolutiva para a lepromatose, que nos planos de profilaxia, cientificamente orientados, poderá ser prevenida pela baragem em tratamento intensivo dos doentes assistidos em dispensários.

*Mutação I → T.* Esta mutação decorre dos casos indiferenciados com baciloscopia negativa e reação de Mitsuda positiva, indícios veementes da tendência à imuno-alérgia histógena, terreno favorável à formação nodular tuberculoide.

A transição lenta dos casos indiferenciados para o tipo tuberculoide, define-se morfológicamente pelo aspecto infiltrativo figurado, que se observa na evolução tuberculoide das manchas eritematosas planas, seja tomando o aspecto em burlete ou orela, acentuando-se a discromia, com acromia central e hiperacromia periférica (*vítigo gravior*), seja pela individualização de papulas foliculares disciplinadas em alças ou círculos ou de papulas extra-foliculares agrupadas em florão, cujos elementos são de tipo lenticular.

Em certos casos a mutação se processa em alterações patentes da morfologia das manchas indiferenciadas, cuja discromia se acentua, dissimulando-se o eritema e tornando-se fortemente positiva a reação de Mitsuda; dêste modo a presunção clinica decide-se pelo resultado do exame histo-patológico.

Em 1931, praticada por nossa iniciativa a necropsopia do doente Filisbino (veja cliché n.º 7), que falecera em Santo Angelo após 25 anos de moléstia, a mercê da leprose, sem fazer uso do tratamento chalmooigrico, verificamos a presença de lesões tuberculoides nas radículo-nevrites, que se traduziam por extensas atrofia musculares e lesões ósteo-artropáticas das mãos e dos pés, concomitantemente aos processos lepromatosas cutâneos e oculares, constituindo um quadro de associação dos tipos polares de lepra.

Idêntico fato fôra observado mais tarde por Argemiro Rodrigues de Souza em dois doentes, do Asilo de Pirapitinguí, cujas observações foram publicadas na Rev. Brasil. de Leprologia, n.º 3, Set. 1936 — Vol. IV, pág. 359.

Neste trabalho encontra-se a referência do mesmo fato observado anteriormente por Hodara e Kyrle, isto é, registando a co-existência de lepromatose cutânea e lesões tuberculoides dos nervos.

Em Dezembro de 1940, Paulo Rath de Souza e F. Lecheren Alayon, apresentaram à 6ª Reunião dos Médicos do D. P. L. de São Paulo, dois casos de lepra com lesões tuberculoides da pele e lepromatosas do nervo. (Rev. Brasil. de Leprol. Núm. Especial — 1940 — VoL VIII) .

Êstes fatos evidenciam a natureza histógena das reações imuno-alérgicas da leprose, conceito que justifica a observação n'um mesmo doente, de energia cutânea e hiperergia do sistema nervoso periférico, ou vice-versa, isto é, que sistemas anatômicos diferentes, embora sejam oriundos da mesma folha embrionária (ectoderma) (pele e nervos) podem reagir de modo diverso ao *Mycobacterium leprae*.

\* \* \*

As mutações lentas e transições bruscas que se observam nas lesões da lepra tegumentar e nervosa, acima mencionadas, condições estas que se precitam e alternam sob a influência das sulfonas, particularmente pelas grandes oscilações que provocam nos fenômenos imuno-alérgicos em face da infecção, justificam o registo cronológico dos diferentes estadios e episódios evolutivos da leprose, por meio de fichas especiais, cujo padrão anexamos ao presente trabalho, semelhantes às que propuzemos ao D. P. L. em fins de 1947 (veja cliches ns. 8 e 9).



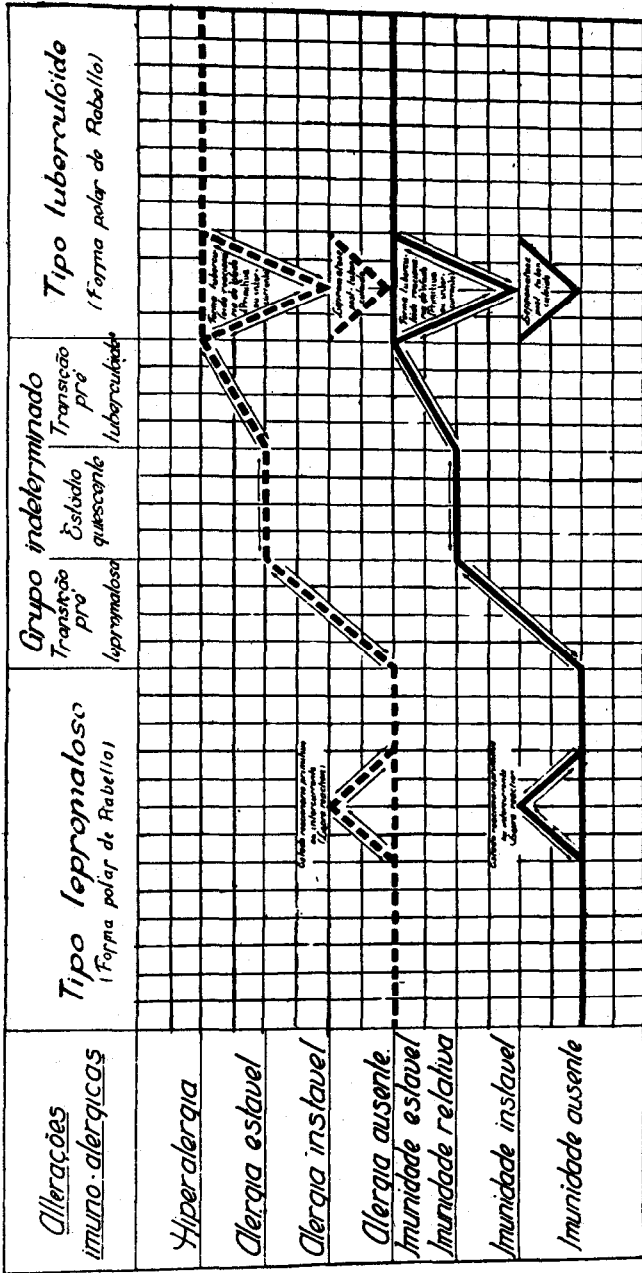
O presente estudo que ora apresentamos a esta Sociedade, justifica a doutrina Sul-Americana, sancionada pela Classificação de Havana (1948), que se esteia no conceito imuno-biológico e define-se em padrões clínicos e histo-patológicas.

Aos tipos polares, se interpõem os quadros quiescentes da lepra diferenciada e suas transições para a lepromatose ou para a lepra tuberculoide, formando o grupo-indeterminado de Havana.

São pontos cardeais da nova doutrina cujos aspectos histo-patológicos e clínico-evolutivos se expressam n'um copioso acervo de estudos realizados em pouco mais de um decênio no, campo da patologia, da clínica, da terapêutica, e da profilaxia do grande mal, cuja endemia constitue sério problema sanitário, de numerosos países, situados nas mais variáveis latitudes do nosso orbe, despertando a consciência sanitária dos leprólogos contemporâneos.

# ALTERAÇÕES IMUNOALERGICAS NAS FORMAS CLINICAS DA LEPROSA

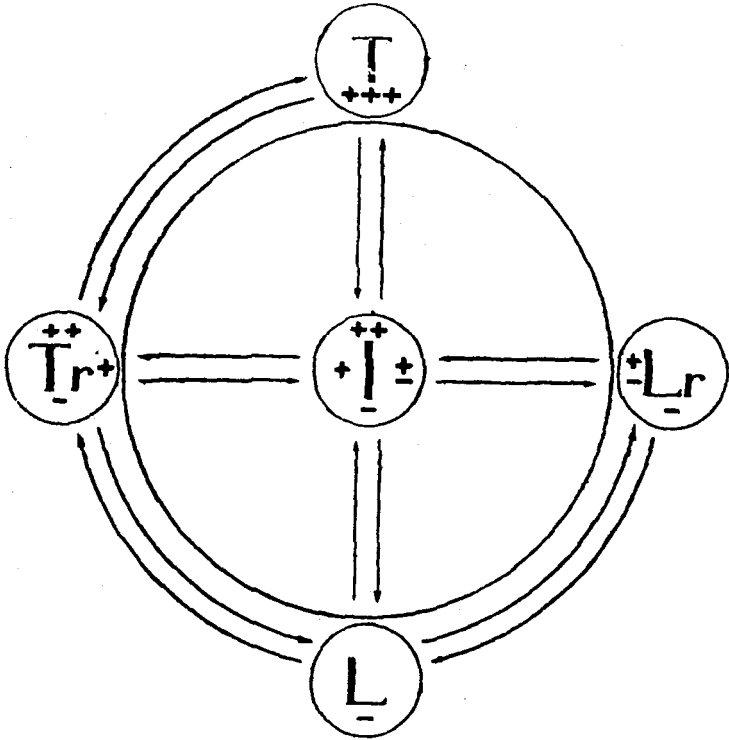
(Conceito evolutivo da Leprosa — 1935 - 1948)



Legenda — Alergia —————  
Imunidade - - - - -

CLICHE N.º 1

### EVOLUÇÃO DA LEPROSE



— *Legenda* —

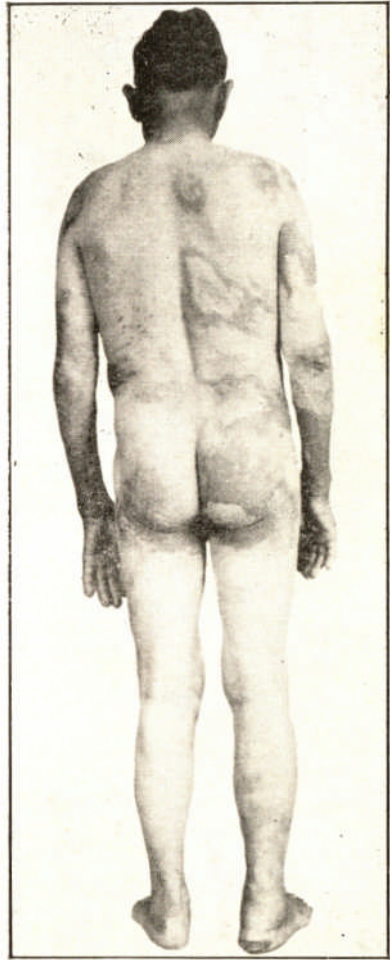
As setas indicam a incidência evolutiva das formas de transição

- |  |   |                        |
|--|---|------------------------|
| T — Lepra tuberculoide - Tipo fundamental                                | } | Forma polar de RABELLO |
| Tr — Lepra tuberculoide reacionária de WADE                              |   |                        |
| I — Lepra de grupo de indeterminado ( Quadro histológico indiferenciado) | } | Forma polar de RABELLO |
| L — Lepramatosa inodora  |   |                        |
| Lr — Lepramatosa Reacional - Lepra reaction                              |   |                        |

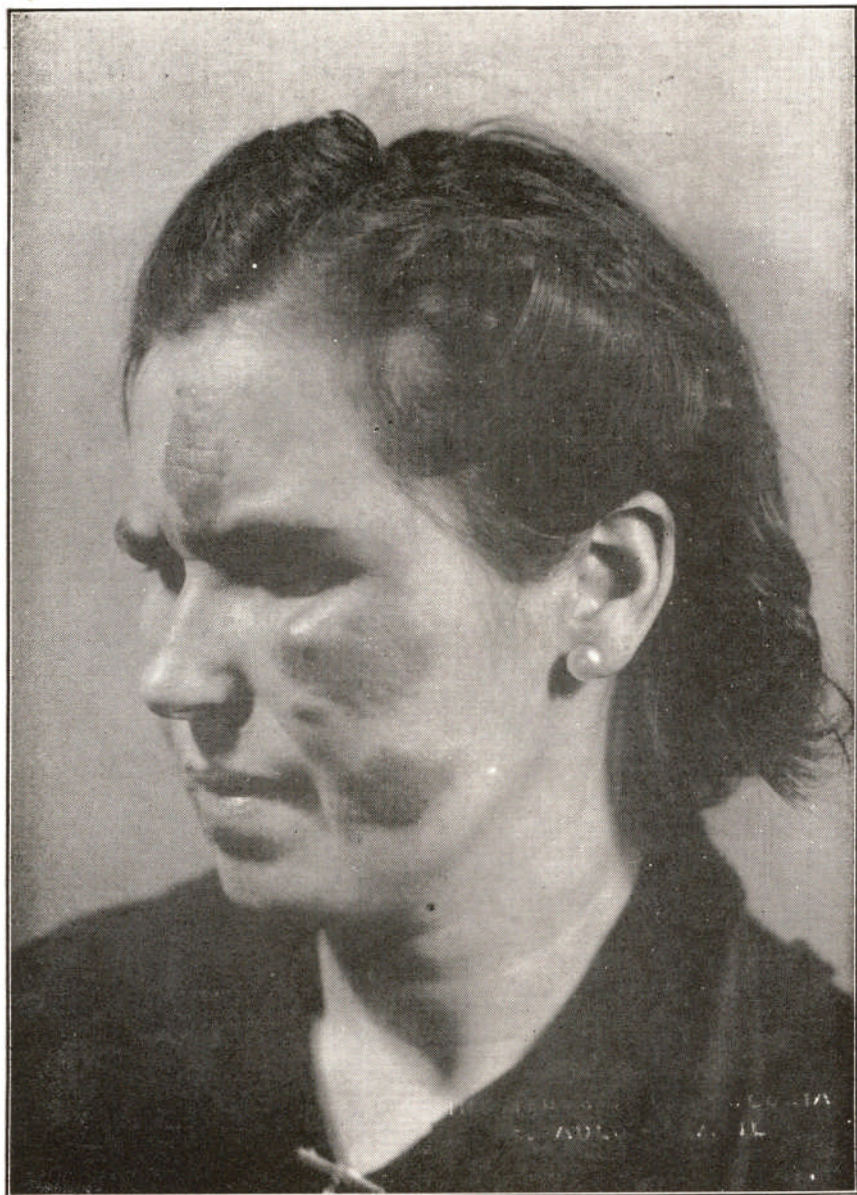
- |     |                                       |
|-----|---------------------------------------|
| +++ | Reação de Mitsuda fortemente positiva |
| ++  | positiva                              |
| +   | francamente positiva                  |
| -   | negativa                              |



CLICHE N.° 3



CLICHE N.° 5



CLICHE n.º 4 — Lepra tuberculóide reacional (Forma lupóide).



CLICHE n.º 6 — Lepromatose reacionaria (Tuberculos dessiminados em reatividade; processo ulcero crôstoso de fusão sub-aguda.)



CLICHE N° 7





