

HISTOLOGIA DO LEPROLIN-TEST NOS LEPROMATOSOS

FERNANDO LECHEREN ALAYON

Em virtude do resultado dos últimos trabalhos sôbre êste assunto, realizados em sua maioria no Instituto Conde de Lara, o prof. W. BÜNGELER nos incumbiu, há algum tempo, estudar, com maior minúcia, a histologia da reação de Mitsuda nas formas lepromatosas, o que ainda não fôra feito, estudo que seria destinado, por motivos que exporemos oportunamente, a servir de complemento aos que o antecederam.

SCHUJMANN, o primeiro a se ocupar mais detidamente com a morfologia microscópica da reação de Mitsuda, verificou que a lepromina provoca no ponto de injeção uma infiltração inflamatória de início inespecífica, que posteriormente se organiza em um granuloma de estruturafolicular, nos casos de lepra tuberculoide, o que também observou em alguns casos de forma nervosa pura, em contraposição aos doentes de forma lepromatosa, evolutivos ou quiescentes, nos quais o test é negativo, oferecendo, como substrato anatômico, lesões inflamatórias inespecíficas de intensidade variável e que regridem em pouco tempo. Nesse trabalho (Rev. Bras. de Lep. V. IV. N.º 4, XII, 1936, p. 469), SCHUJMANN fez o estudo comparativo das lesões histológicas observadas no leprolintest nas diversas formas de lepra. Ao relatar o que observou histologicamente nas formas lepromatosas, assim se exprime: "Aos dois dias (10 casos) observamos processo inflamatório agudo, menos intenso, porém, do que na forma tuberculoide. No ponto em que se inocula a emulsão, observa-se uma infiltração por polimorfonucleares neutrófilos e eosinófilos, junto a restos de substância injetada e elementos celulares". E mais adiante, "após uma semana, o quadro histológico é sumamente diferente dos casos de lepra tuberculoide, etc.". Como veremos, porém, decorridas as primeiras 24 horas, o quadro histológico já apresenta diferenças que permitem em grande parte dos casos prever a positividade ou negatividade da reação, como demonstraram BÜNGELER e FERNANDEZ, e as nossas pesquisas vêm agora até certo ponto comprovar.

Retomando recentemente esta questão, BÜNGELER e FERNANDEZ realizaram exaustivas pesquisas sôbre o decurso clínico e as alterações histológicas das reações alérgicas na lepra, cujos resultados estão

sendo publicados em 3 comunicações no Virchow's Archiv. Estas pesquisas feitas sobre a histologia da reação de Mitsuda, a da reação espontânea da lepra tuberculóide e da artificialmente reativada e sobre o curso clínico das reações alérgicas da lepra tinham o duplo objetivo de obter uma vista de conjunto sobre a hipersensibilidade e imunidade na lepra, e descobrir o critério histológico para julgamento desta hipersensibilidade. BÜNGELER e FERNANDEZ verificaram que a reação de Mitsuda positiva apresenta certas particularidades histológicas que podem ser consideradas como expressão de uma reação alérgica. Ao lado de alterações inflamatórias inespecíficas, encontraram, no ponto onde se fez a injeção de bacilos de Hansen mortos, uma reação particular dos tecidos, que julgam possa ser considerada como substrato histológico de uma reação de hipersensibilidade, segundo os trabalhos fundamentais de RÖSSLE, GERLACH, KLINGE, entre outros. Esta é representada por uma característica degeneração muco-fibrinoide do tecido conjuntivo colágeno, especialmente em torno dos vasos sanguíneos, pela necrose fibrinoide e a organização final dos focos de necrose por células histiocitárias, de modo tal que, por último, se obtém um quadro histológico que não pode ser distinguido dos nódulos reumáticos descritos por ASCXOFF, GRAEFF, FAHR, SIEGMUND e outros, os quais, entretanto, não são considerados por KLINGE como patognomônicos para uma infecção específica, mas apenas significam um estado de reação alérgica.

Dêste modo, BÜNGELER e FERNANDEZ, encontrando essas alterações em indivíduos portadores de lepra, o que é mais significativo, conseguindo reproduzi-las experimentalmente no ponto de inoculação da lepromina e nas lesões reativadas, trouxeram mais um argumento favorável à concepção de KLINGE. Ainda a favor dos que não acreditam na especificidade das alterações em questão, falam os achados de MASUGI, que as conseguiu demonstrar em corações de tuberculosos não reumáticos, e os nossos em corações de portadores de formas relativamente benignas de lepra. Neste trabalho, em elaboração há mais de três anos, tivemos o cuidado de excluir os indivíduos portadores de processos tuberculosos evolutivos, e examinar o coração nos diferentes pontos onde as lesões dêste tipo se assestam de preferência: ápice do ventrículo direito, parede anterior do ventrículo esquerdo e septo interventricular, no trajeto do feixe de Hiss. Os blocos retirados dessas regiões estão sendo cortados e examinados em série.

Como nos pontos onde se introduz a lepromina, no halo das lesões tuberculoides reativadas pela injeção do antígeno de Mitsuda, as lesões são caracterizadas pela presença de focos típicos de degeneração do tecido conjuntivo (Bindegewebschaden, RÖSSLE), sob forma de deg. muco-fibrinoide, necroses fibrinoides e formação secundária de nódulos. As verificações precedentes e o fato de BÜNGELER e FERNANDEZ nunca terem encontrado bacilos nestas reações focais le-

varam êsses autores a supor que a reação nodular do tecido conjuntivo não representa apenas a destruição dos bacilos por anticorpos específicos, mas seja também a expressão de uma hipersensibilidade às toxinas do bacilo de Hansen. Estas verificações vêm firmar o conceito segundo o qual a lepra tuberculoide deva ser considerada como a expressão da "infecção leprosa em indivíduos dotados de alta imunidade".

Deante dêsses resultados resolvemos fazer as seguintes verificações, afim de trazer mais um argumento favorável à opinião esposada por aqueles autores. Procuramos completar o seu trabalho, fazendo as experiências que faltavam, isto é, pesquisar em lepromatosos, ou seja em indivíduos em estado de relativa ou completa anergia em relação à lepra, as lesões consideradas como características para um estado de hiperergia-degeneração mucofibrinoide do tecido conjuntivo, necroses fibrinoides e formação subsequente de nódulos. Para isso, nada mais útil que o estudo minucioso da reação de Mitsuda em lepromatosos, pois se o aparecimento das lesões a que nos referimos se devesse, nos portadores de lepra tuberculoide, apenas à injeção da lepromina e não a um estado especial de reação do organismo, sendo o antígeno o mesmo, elas também se deveriam encontrar nos lepromatosos nos pontos onde se pratica a reação de Mitsuda.

CONTRIBUIÇÃO PESSOAL

Como veremos, a proposito de cada observação, os indivíduos nos quais foi praticada a reação de Mitsuda eram portadores de lepra de forma lepromatosa, isto é, de lesões cuja bacterioscopia sempre se revelou rica em bacilos de Hansen e a histologia demonstrou a presença de um processo de estrutura lepromatosa. O muco nasal era, na maioria dos casos, positivo.

Em todos os casos, procedeu-se a injeção de 0,1 cc. de lepromina standard em pontos da pele que clinicamente se apresentavam de aspecto normal, e as biópsias foram feitas com anestésia local pelo cloretila, afim de alterar o menos possível a estrutura histológica do fragmento a ser examinado. As biópsias foram realizadas dois, oito, dezesseis e sessenta dias após a inoculação da lepromina. Do primeiro prazo de evolução temos oito observações, do segundo, duas, do terceiro, três e do quarto, três. Em alguns dos pacientes, foram feitas duas injeções ao mesmo tempo, em pontos simétricos do tegumento cutâneo, geralmente região deltoidea ou região escapular, sendo biopsiados os pontos de inoculação em prazos diversos, que variaram de 2, 8, 16 a 60 dias.

Como fixador foi utilizada invariavelmente a solução de formol a 10% isotônica neutralizada; como método de inclusão, o da para-

fina, após conveniente desidratação pelo álcool. Cortes seriados foram corados pela hematoxilina e eosina, ou pelo método de Ziehl-Neelsen (modificação de Fâracó).

OBSERVAÇÃO I

J. L., 26 anos, masc., brasileiro.

Forma da moléstia: Lepra lepromatosa.

No derma superficial dum ponto da face anterior do braço direito no qual a pele se mostrava aparentemente sã, foi injetado 0,1 cc. de lepromina *standard*. A pequena pápula que ai se formou foi retirada por biópsia *dois dias* mais tarde e o material assim obtido fixado em sol. de formol a 10% e incluído em parafina. Os cortes foram corados pela hematoxilina e eosina e pelo Ziehl-Neelsen.

Ao microscópio (lâmina 100) pudemos observar:

Epiderme consideravelmente achatada e desaparecimento das cristas interpapilares. O corion em todas as suas camadas é sede de hiperemia e edema do mais alto grau. Dilatação máxima de todos os vasos, sinais de pre-estase e leuco-estase. No tecido conjuntivo frouxo perivascular, periglandular e perifolicular, há infiltrações leucocitárias difusas (forte eosinofilia). Predomina neste caso o edema, que é intensíssimo, porém difuso, sem o caráter focal das alterações alérgicas. As fibras colágenas se apresentam fortemente afrouxadas, edemaciadas e fracamente coradas. Em alguns pontos, formação de microabcessos, com forte exsudação colateral de fibrina, situados no limite do corpo papilar com o corion (V. Fig. 1-2). No epitélio, também há formação de microabcessos.

OBSERVAÇÃO II

A. B., 25 anos, fem., bras.

Forma da moléstia.

Forma da moléstia: Lepra lepromatosa.

Teve várias reações leprosas.

Biópsia de pequena pápula formada no braço direito *dois dias* após a injeção de 0,1 cc. de lepromina *standard*. Injeção praticada no derma superficial de pele aparentemente sã.

Material fixado em formol a 1%, incluído em parafina, coloração pelo Ziehl-Neelsen e hematoxilina e eosina.

Foram as seguintes as *alterações histológicas* encontradas:

Lâmina 101 — hiperemia e edema do mais alto grau em todas as camadas do corion, até a porção anexa ao tecido subcutâneo. Ligeiro achatamento da epiderme e perda das sinuosidades do corpo papilar. Neste e no corion, numerosas e grandes infiltrações inflamatórias agudas, situadas predominantemente em torno dos folículos, glândulas e vasos. As infiltrações se compõem de linfócitos e numerosos leucócitos polimorfonucleares (forte eosinofilia). Nota-se a presença de microabcessos com correspondente destruição de fibras colágenas e exsudação colateral de fibrina. As infiltrações não apresentam caráter alérgico ou de especificidade. Ver figura n.º 3.

OBSERVAÇÃO III

J. G. M., 30 anos, bras.

Forma da moléstia: Lepra lepromatosa.

No braço direito foi feita a injeção de 0,1 cc. de lepromina *standard*, no derma superficial de zona cutânea aparentemente sã. A pápula resultante foi retirada por biópsia *dois dias* após a injeção. A fixação do material-formol 10% inclusão-parafina; coloração-hematoxilina e eosina, Ziehl-Neelsen.

O exame histológico da lamina 102 revelou alterações que de um modo geral se superpõem às da observação anterior, razão pela qual não transcrevemos o seu relatório histopatológico.

OBSERVAÇÃO IV

I. C., 30 anos, fem., argentina.

Forma da moléstia: Lepra lepromatosa.

Em um ponto do abdome, cuja pele se apresentava aparentemente sã, injetamos 0,1 cc. de lepromina *standard*, no derma superficial. *Dois dias* mais tarde, retiramos por biópsia a pequena pápula aí formada. O material foi fixado em formol a 10%, incluído em parafina, e os cortes corados pelo Ziehl-Neelsen e pela hematoxilina e eosina. A paciente se encontrava em reação leprosa por ocasião em que a injeção foi feita.

Como principais alterações histológicas (lâmina 103) pudemos notar:

Hiperemia e edema de tôdas as camadas da pele, principalmente acentuados no corpo papilar e na parte mais superficial do corion. Nestas duas camadas nota-se a presença de uma infiltração inflamatória que em parte é difusa (corpo papilar) e em parte (corion propriamente dito) circunscrita perivascular e perifolicular. Essa infiltração se compõe de linfócitos e numerosos leucócitos polimorfonucleares (intensa eosinofilia). Ha forte vasodilatação e sinais de pre-estase e leuco-estase. Nos focos inflamatórios há também ligeira exsudação fibrinosa.

As infiltrações não apresentam qualquer sinal de processo específico ou alérgico.

OBSERVAÇÃO V

M. E. G., 30 anos, fem., bras.

Forma da moléstia: Lepra lepromatosa.

Injetamos 0,1 cc. de lepromina *standard* superficialmente no derma, em pele aparentemente sã do braço direito. No ponto da injeção formou-se uma pequena pápula que foi integralmente retirada por biópsia *dois dias* após.

O material obtido foi fixado em formol a 10% neutralizado, isotônico e incluído em parafina. Os cortes foram corados pela hematoxilina e eosina e outros pelo Ziehl-Neelsen.

Microscôpicamente, encontramos: lâmina 104.

Hiperemia e edema máximo de tôdas as camadas da pele. Desaparecimento das cristas interpapilares. O corion se apresenta, em virtude do intenso edema e da tumefação edematosa das fibras colágenas, que se mostram fracamente coradas, como uma membrana de aspecto mucoide. Infiltrações inflamatórias agudas são encontradas em tôdas as camadas do derma e são constituídas predominantemente por leucócitos polimorfo-musculares (forte eosinofilia). (V. fig . n.º 4). Estas infiltrações formam muitas vêzes microabcessos, havendo des-

truição correspondente de fibras colágenas e acentuada exsudação de fibrina. Não foram encontrados sinais de inflamação específica, nem de processo de natureza alérgica.

OBSERVAÇÃO VI

A. B. C., 56 anos, masc., potrugêus.

Lepra lepromatosa: Infiltração eritematosa fulva generalizada por quasi todo o tegumento; posteriormente, houve o aparecimento de máculas e nodulos que, ao exame bacterioscópico, se revelaram ricos em bacilos de Hansen.

No braço direito foi feita a injeção de 0,1 cc. de lepromina *standard*, no derma superficial de zona cutânea aparentemente sã. *Dois dias* após a injeção, retirou-se, por biópsia a pápula resultante, fixando-se o material em solução de formol a 10%. Após conveniente inclusão em parafina, os corte sobtidos foram corados pela hematoxilina e eosina e pelo método de Ziehl-Neelsen.

Histologicamente, lâmina 105, observamos:

Nítido achatamento da epiderme com perda das cristas interpapilares. Intensa dilatação de todos os vasos, sinais de pre-estase e leuco-estase, edema máximo. Em torno dos vasos e nas suas paredes, há forte exsudação leucocitária (forte eosinofilia), formando esta infiltração inflamatória aguda, verdadeiros abscessos em manguito. No epitélio, notam-se exoseroze, exocitose e formação de pústulas (V. fig. n.º 5). Na parte superficial do corion, há infiltração difusa por leucocitos polimorfo-nucleares (forte eosinofilia); formando assim uma extensa zona de demarcação, entre o corpo papilar e o corion. A parte profunda dêste e o tecido subcutâneo subjacente apresentam edema do mais alto grau, com transformação do tecido colágeno que se apresenta fracamente corado, translúcido e de aspecto mucoide. Nos pontos onde há infiltração leucocitária, principalmente em torno dos microabscessos, há também forte exsudação fibrinosa intersticial.

As infiltrações acima descritas, de caráter inflamatório agudo, não apresentam sinal de especificidade ou caráter alérgico.

OBSERVAÇÃO VII

F. F., 52 anos, masc., italiano.

Lepra leprooatosa: A moléstia iniciou-se por um eritema difuso de todo o tegumento, havendo em alguns pontos ligeira infiltração da pele e no torax, pequenas pápulas. Um ano mais tarde, aparecimento de numerosos nódulos cutâneos, cujo exame bacterioscópico revelou numerosos bacilos álcool-ácido resistentes de Hansen.

Em um ponto do dorso cuja pele se apresentava aparentemente sã, foi feita a injeção de 0,1 de lepromina *standard* no corion superficial. *Dois dias* após, a pequena papula aí formada foi retirada por biópsia para o exame histológico. Fixação do material em formol a 10%, inclusão em parafina, coloração de hematoxilina e eosina e pelo Ziehl-Neelsen.

Ao microscópio (lâmina 106) pudemos verificar:

Nítido achatamento da epiderme com desaparecimento das cristas interpapilares. No corpo papilar, edema intenso, com infiltrações difusas linfocitárias e leucocitárias de grau médio. O corion apresenta forte edema e hipere-mia. No limite entre o corpo papilar e a parte mais superficial do corion propriamente dito, há uma larga zona de infiltração leucocitária (forte eosinofilia). Esta zona se mostra como uma verdadeira zona de demarcação, onde se

vêm microabcessos com destruição de fibras colágenas e correspondente exsudação fibrinosa (V. fig. n.º 6).

Nos diversos cortes examinados, não pudemos surpreender sinais de processos inflamatório específico, nem de alterações de caráter alérgico.

OBSERVAÇÃO VIII

Nesta observação trata-se do indivíduo da observação n.º VI.

Procedeu-se à injeção de 0,1 de lepromina standard, observando sempre a mesma técnica. No braço esquerdo e em ponto simétrico ao da primeira injeção, inoculou-se o antígeno em pele aparentemente sã. Esta injeção foi praticada alguns momentos após a que se fez no braço direito e a pápula resultante retirada por biópsia *oito dias* mais tarde.

O material foi fixado em formol a 10%, incluído em parafina; cortes corados pela hematoxilina e eosina e pelo Ziehl-Neelsen.

Histologicamente (lâmina 107), pudemos observar:

Ligeiro achatamento da epiderme, com desaparecimento da maioria das cristas interpapilares. Nitida esclerose do corpo papilar. Neste e no corion, parte superior, vem-se pequenos granulomas bem limitados, de arranjo perivascular, folicular e glandular predominante. Estes granulomas, que são destituídos de qualquer sinal de especificidade, se compõem de fibroblastos em proliferação, fibrocitos, alguns linfócitos e macrófagos, e raros leucócitos eosinófilos (V. fig. n.º 7). Há também nitida formação de fibras colágenas. Não há exsudação de fibrina.

OBSERVAÇÃO IX

Trata-se do indivíduo da observação n.º VII.

Em pele aparentemente sã do dorso e num ponto simétrico à primeira injeção, injetou-se, no derma superficial, 0,1 cc. de lepromina standard. No ponto de inoculação, formou-se uma pequena pápula, que regrediu dentro da primeira semana com os outros fenômenos inflamatórios, pequeno eritema, edema, etc. que aí tiveram lugar. Dessa região, que fôra convenientemente assinalada com um círculo de tinta, retirou-se, por biópsia, um pequeno fragmento de pele, *dezesseis dias* mais tarde.

Ao microscópio observamos:

Lâmina 108. Pequeno achatamento da epiderme com desaparecimento das cristas interpapilares. Esclerose do corpo papilar, no qual se vêem, como também acontece na parte mais superficial do corion propriamente dito, raras e pequenas infiltrações linfocitárias e macrocelulares. Estas infiltrações, a-pesar do seu arranjo perivascular e perifolicular, não apresentam sinais de processo específico. Além destas, não foram observadas outras alterações patológicas. (V. fig. n.º 8).

OBSERVAÇÃO X

Trata-se do indivíduo da observação n.º I.

Em ponto simétrico ao da injeção anterior, injetou-se 0,1 cc. de lepromina standard no derma superficial da face anterior do braço esquerdo, em zona aparentemente sã. Como na observação anterior, houve formação de pequena pápula que, com outros fenômenos inflamatórios destituídos de importância,

regrediu completamente, ao cabo de uma semana. Por biópsia, retirou-se dessa zona, que fôra convenientemente assinalada, um pequeno fragmento. Este foi fixado em formol a 10% e incluído em parafina. Cortes corados por hematoxilina e eosina e pelo método de Ziehl-Neelsen. A biópsia foi praticada 16 dias após a inoculação.

Ao microscópio (lâmina 109), verificamos o seguinte:

Nítido achatamento do epitélio com desaparecimento das cristas interpapilares. Hialinização acentuada do corpo papilar. Raras e pequenas infiltrações lepromatosas, em cujas células de Virchow foram encontrados, ao exame bacterioscópico, numerosos bacilos. (V. fig. n.º 9).

OBSERVAÇÃO XI

J. T., 38 anos, masc., bras.

Lepra lepromatosa: Lepromas disseminados pelo tegumento cutâneo, sendo mais numerosos nas orelhas e na região dos cotovelos. Nervos cubitais espessados e dolorosos. A bacterioscopia das lesões sempre foi positiva para bacilos de Hansen.

Em pele aparentemente sã do braço direito, injetou-se 0,1 cc. de lepromina standard, introduzindo o antígeno na camada mais superficial do derma. O ponto da injeção foi convenientemente assinalado a tinta, repetindo-se a marcação tantas vezes quantas foram necessárias, afim de se ter a certeza de poder localizar exatamente o ponto em que a inoculação foi feita. Nos primeiros dias que se seguiram à injeção, houve formação de uma pequena pápula que, ao cabo de uma semana, regrediu espontaneamente, a ponto de se tornar quasi imperceptível. Dezesseis dias após a injeção, retiramos por biópsia um fragmento de pele que correspondia ao ponto onde se havia feito a injeção e que clinicamente nada mais apresentava de anormal. Este material foi fixado imediatamente em formol a 10%, incluído em parafina e os cortes corados pela hematoxilina e eosina e pelo método de Ziehl-Neelsen.

Histologicamente (lâmina 110), observamos:

Achatamento bem acentuado da epiderme, com desaparecimento das cristas interpapilares. Nítida esclerose do corpo papilar, no qual se vêem, como também ocorre na parte superficial do corion propriamente dito, pequenas e numerosas infiltrações inflamatórias crônicas, destituídas de caráter específico, e que se compõem principalmente de linfocitos e fibroblastos em proliferação. As infiltrações têm tendência a dispor-se em torno dos vasos, folículos e glândulas da pele. Em um ponto bem circunscrito, situado no limite, entre o corpo papilar e a parte superficial do corion, nota-se a presença de um granuloma em forma de estrela e essencialmente constituído por fibroblastos, fibrocitos, macrófagos e alguns linfocitos. Neste granuloma, pode-se observar pequena neoformação de vasos e de fibras colágenas. O quadro histológico corresponde ao de um tecido de granulação inespecífico (granuloma residual). Ver fig. 10.

OBSERVAÇÃO XII

Trata-se do indivíduo da observação n.º II.

Em ponto simétrico do braço esquerdo, cuja pele se apresentava clinicamente sã, contemporaneamente à primeira injeção, fizemos aí a inoculação de 0,1 de lepromina standard, no derma superficial. Dois meses mais tarde, quando não mais se observaram vestígios dos processos inflamatórios ligeiros que aí tiveram lugar, durante a semana que se seguiu à injeção, retiramos, por

biópsia, pequeno fragmento de pele dessa região, a qual conserváramos assinalada com um pequeno círculo de tinta. O material foi fixado em formol e incluído em parafina. Cortes corados pela hematoxilina e eosina e pelo método Ziehl-Neelsen.

Histologicamente (lâmina III), observamos:

Regressão total dos processos inflamatórios agudos. Nitido achatamento do epitélio, com desaparecimento parcial das cristas interpapilares. Esclerose do corpo papilar, onde se vêm raras infiltrações linfocitárias perivasculares de caráter inespecífico. Na parte superior do corion propriamente dito, nota-se a presença de pequenas infiltrações lepromatosas perivasculares, periglandulares e perifoliculares, nas quais se vêm células de Virchow características. Nestas infiltrações lepromatosas, não pudemos verificar sinais de ativação, nem a presença de estruturas nodulares.

OBSERVAÇÃO XIII

C. C., 22 anos, fem., bras.

Forma da moléstia: Lepra lepromatosa.

Na face anterior do braço direito, foi feita a injeção de 0,1 de lepromina standard, no derma superficial de pele aparentemente sã. No ponto de inoculação, formou-se uma pequena pápula que foi retirada por biópsia *dois dias* mais tarde. Em ponto simétrico do braço esquerdo, cuja pele era aparentemente sã, foi feita outra injeção contemporaneamente à primeira, assinalando-se a região com um pequeno círculo de tinta. Após 2 meses, prazo durante o qual a pápula primitiva regredira completamente, tendo por isso considerado a reação de Mitsuda corno negativa, retiramos a pele da região que conservámos assinalada com o círculo de tinta. O material destas biópsias foi fixado em formol, incluído em parafina e os cortes corados pela hematoxilina e eosina e pelo método de Ziehl-Neelsen.

Na lâmina 112, que corresponde à primeira biópsia, isto é, a que foi praticada *dois dias* após a introdução da lepromina, encontramos *histologicamente* o seguinte:

Em primeiro lugar, verificamos que a pele neste ponto não era sã como parecia ao exame clínico. Há no corion, em situação predominantemente perivascular, periglandular e perifolicular; pequenas e numerosas infiltrações lepromatosas, que ao exame bacterioscópico demonstram conter numerosos bacilos de Hansen. Entretanto, essas infiltrações nitidamente alteradas, estão afrouxadas, edemaciadas e densamente infiltradas por leucocitos polimorfonucleares. Há dentro delas evidente exsudação de fibrina. Esses lepromas têm limites pouco nítidos e se apresentam envoltos por fibras colágenas edemaciadas e fracamente coradas. Entre as infiltrações acima descritas de tipo lepromatoso, encontram-se numerosas infiltrações leucocitárias difusas de caráter inespecífico, que mostram forte eosinofilia e que alguns pontos dão lugar à formação de microabscessos com destruição de fibras do colágeno. Essas infiltrações inespecíficas apresentam íntima ligação com as de tipo lepromatoso.

Além dessas alterações, nota-se em pontos circunscritos do tecido colágeno uma alteração de aspecto muito particular; as zonas em que ela se apresenta estão situadas no colágeno próximo a um leproma ou no que fica entre as infiltrações de tipo caracteristicamente lepromatoso. E' constituída essencialmente por nítida degeneração fibrinoide das fibras do tecido colágeno, as quais se apresentam tumefatas, tortuosas. Nestes focos de degeneração fibrinosa, também se encontram alguns leucocitos polimorfonucleares. (Ver fig. 11).

Na lâmina 113, que corresponde ao fragmento de pele retirado *dois meses* após à injeção de antígeno, pudemos observar:

A pele do local escolhido para a injeção também não era sã neste braço como clinicamente aparentava. As infiltrações lepromatosas que aí se podem ver se mostram porém bastante alteradas. Além das células de Virchow que caracterizam o leproma, encontra-se uma densa infiltração linfocitária e macrocelular, com alguns leucocitos eosinófilos. No interior dos lepromas, podem-se ver estruturas nodulares típicas com forte proliferação de células epiteloideas e formação de numerosos gigantócitos tipo Langhans. (Ver fig. 12). Deste modo, as infiltrações observadas apresentam, por assim dizer, uma composição mixta-lepromatosa e tuberculoide. O quadro todavia, não é suficientemente característico para esta última forma. Além das infiltrações lepromatosas, há no corpo papilar pequenas infiltrações linfocitárias perivasculares de caráter inespecífico. Há nítido achatamento da epiderme com perda das cristas interpapilares e esclerose do corpo papilar.

CONSIDERAÇÕES SOBRE A OBSERVAÇÃO N.º XIII

Em comparação com as observações anteriores, este caso revela a seguinte particularidade: o test lepromina foi feito em pele que a-pesar de se mostrar clinicamente sã era sede de intensa infiltração lepromatosa específica, como ficou demonstrado pelo seu exame histológico.

Neste caso, em que o exame microscópico do test foi feito dois dias e dois meses após a injeção do antígeno, o quadro histológico revelou de um lado alterações semelhantes às que se observam nas reações negativas, isto é, numa primeira fase, infiltração leucocitária fortemente eosinófila, inespecífica, com formação de microabcessos e, numa segunda fase, alterações que caracterizam a involução e cicatrização habituais. Entretanto, por outro lado, observamos na primeira fase alterações reacionais nos lepromas pré-existentes, perfeitamente comparáveis às descritas por ABÍLIO MARTINS DE CASTRO e BÜNGELER nas reações lepromatosas espontâneas. Notamos o afrouxamento típico dos lepromas, a infiltração leucocitária no seu interior (fortemente eosinófila) e exsudação intersticial de fibrina. Além destas alterações, que observamos em pleno leproma, encontramos no tecido colágeno colateral e situadas na íntima vizinhança dos lepromas, alterações particulares do colágeno representadas por nítida degeneração e necrose fibrinoide de suas fibras. Esta última alteração deve ser considerada, segundo os trabalhos de BÜNGELER e FERNANDEZ, como substrato anatômico de uma reação alérgica local, explicável, neste caso, como conseqüência de uma certa imunidade deste ponto da pele. Os focos que apresentam esta degeneração fibrinoide são focos de tecido colágeno vizinho de intensas infiltrações lepromatosas, que estavam por esta razão provavelmente em contato íntimo com as toxinas bacterianas, fato que leva a supor se trate de tecido localmente imunizado.

A favor dessa concepção falam os achados histológicos da segunda fase da reação. A biópsia realizada dois meses após a injeção revelou, além dos processos cicatriciais habituais, evidente alteração do

próprio leproma, caracterizada por forte proliferação de células histiocitárias (células epiteloideas) e formação de numerosos gigantócitos. Dêste modo, este leproma pode ser intercalado entre as infiltrações lepromatosas e as tuberculoides. O seu exame bacterioscópico que revelou raros bacilos leva a supor a possibilidade de uma transição local do leproma em um granuloma de estrutura tuberculoides.

OBSERVAÇÃO XIV

Forma da moléstia: Lepra lepromatosa.

Em reação leprosa intensa por ocasião da injeção.

Em pele aparentemente sã do braço esquerdo, injeção no derma superficial de 0,1 cc. de lepromina standard. *Dois dias* mais tarde, extirpação da pequena pápula formada no local de inoculação. Material fixado em formol a 10%, inclusão em parafina. Cortes corados pela hematoxilina e eosina e pelo método de Ziehl-Neelsen. Contemporaneamente á primeira injeção, inoculou-se a mesma quantidade de lepromina no braço direito em um ponto da pele aparentemente sã, simétrico ao que foi escolhido no outro braço. Esta região foi convenientemente assinalada com um círculo e retirada, por biópsia, *dois meses* após, prazo no qual se apresentava de aspecto normal, tendo regredido completamente a pápula formada nos primeiros dias e os fenômenos inflamatórios que aí pudemos observar.

Material fixado em formol a 10%, inclusão em parafina. Cortes corados pela hematoxilina e eosina e pelo método de Ziehl-Neelsen.

Na lâmina 114, correspondente á biópsia praticada *dois dias* após a injeção, observamos:

Hiperemia e edema do mais alto grau de tôdas as camadas da pele. Achatamento da epiderme com desaparecimento das cristas interpapilares. Entre a camada basal do epitélio e o corion papilar, encontra-se uma extensa infiltração por leucocitos polimorfonucleares, com forte exsudação de fibrina e formação de uma grande pústula subepidémica. Neste ponto, verifica-se que as células epiteliaes apresentam sinais evidentes de necrobiose. No limite entre o corpo papilar e o corion, encontra-se um grande abcesso que se dispõe como uma faixa paralela á superficie cutânea, onde há destruição completa das fibras colagens e exsudação colateral de fibrina. Este abcesso forma uma larga zona de demarcação entre o corion e o corpo papilar. (Ver figs. 13 e 14). Além do edema intensíssimo, no corion pode-se observar uma ligeira infiltração leucocitária difusa e na sua parte profunda alguns focos lepromatosos típicos, cujas células de Vichow contém, ao exame bacterioscópico, numerosos bacilos. Estes lepromas apresentam as seguintes alterações de sua estrutura: nitida exsudação de fibrina periférica e central, intensa infiltração leucocitária do seu interior com formação de microabcessos e destruição completa de seus elementos constitutivos. O tecido conjuntivo da circunvizinhança dos lepromas também se mostra alterado: edema interfibrilar, forte inchação de suas fibras, fibras em degeneração mucofibrinoide parcial, com formação de nódulos de degeneração ou mesmo de necrose fibrinoide. Estes nódulos se dispõem em tórno das infiltrações lepromatosas circundando-as, uns ao lado dos outros como as contas de um rosário.

Na lâmina 115, que corresponde á segunda biópsia, praticada *dois meses* mais tarde, achando-se a paciente ainda em forte reação, observamos regressão total dos fenômenos agudos com pequenas sequelas cicatricais, alterações superponíveis ás encontradas nos casos em que a biópsia foi realizada após o mesmo prazo, ou depois de dezesseis dias de observação.

CONSIDERAÇÕES SOBRE A OBSERVAÇÃO N.º XIV

Trata-se, em primeiro lugar, de paciente em forte reação leprosa expontânea, na vigência da qual foi feito o test. Por outro lado, o test lepromina foi feito em pele que, a-pesar de clinicamente apresentar um aspecto normal, mostra, ao exame histológico, lesões lepromatosas pré-existentes. Estas apresentam todos os sinais característicos para o leproma em reação expontânea, sinais que foram descritos por ABÍLIO MARTINS DE CASTRO FILHO e BÜNGELER: afrouxamento, exsudação intersticial de fibrina, infiltração leucocitaria com formação em alguns pontos de microabcessos. Além destas alterações, que caracterizam histologicamente a reação leprosa expontânea, o que vem confirmar a observação clínica, pudemos observar, neste caso, pequenos focos bem limitados de característica degeneração e necrose mucofibrinoide, situadas na periferia das infiltrações de tipo lepromatoso. Estas lesões do tecido conjuntivo podem ser consideradas, como na observação n.º XIII, como substrato anatômico de uma reação alérgica localizada em tecido previamente sensibilizado pela provável difusão de substâncias tóxicas, oriundas dos focos lepromatosos, ricas em bacilos.

O caso revela ainda uma certa particularidade no que diz respeito à intensidade da reação. Verificamos uma exsudação leucocitária fibrinosa muito intensa, com formação de vastas pústulas sub e intra epidérmicas, e larga zona de verdadeira demarcação supurativa, entre o corpo papilar e o córion. Esta intensificação é provavelmente explicável pela soma dos efeitos da reação expontânea e os da artificialmente provocada. Ao que parece, nos indivíduos em reação lepromatosa expontânea o leprolin test apresenta processos inflamatórios mais intensos sem perder as suas características comuns de inespecificidade.

CONCLUSÕES

Os resultados de nossas observações foram concordantes na maioria dos casos. Assim sendo, pensamos representem o quadro histológico das alterações provocadas pelo antígeno de Mitsuda, quando injetado em lepromatosos, e, tendo em vista a seriação com que foram feitas as biópsias, com êles se possa estabelecer aproximadamente qual a evolução histológica do leprolin-test negativo e no que difere das reações precoces dos tests positivos.

Findas as primeiras 48 horas que se seguem à injeção intradérmica de 0,1 cc. do antígeno de Mitsuda, no ponto de inoculação predominam fenômenos inflamatórios agudos, inespecíficos, de intensidade pouco variável na maioria dos casos, e caracterizados por hiperemia de alto grau, sinais de pre-êstase e leuco-estase, edema difuso, e no tecido

fibrilar perivascular perifolicular e periglandular infiltrações leucocitárias difusas, onde os leucocitos eosinófilos são abundantes. As fibras colágenas se apresentam fracamente coradas e edemaciadas. Tal seja o grau de infiltração inflamatória, que habitualmente é constituída por leucocitos polimorfo-nucleares neutrófilos de preferência, há formação de microabcessos com forte exsudação colateral de fibrina. Essas alterações ficam situadas predominantemente no limite do corpo papilar com o córion propriamente dito, correspondendo ao ponto onde o antígeno foi injetado. Conforme, porém, o grau de intensidade dos fenômenos inflamatórios, elas atingem o limite do córion com o tecido subcutâneo ou, o que parece ser mais freqüente, invadem o corpo papilar e o epitélio, onde vêm dar lugar à formação de pústulas. Em alguns casos, o número de linfocitos quasi iguala ao dos neutrófilos. A epiderme se apresenta quasi sempre achatada e as cristas interpapilares desaparecem completamente o mais das vezes. Eventualmente, pode-se observar a transformação do córion numa membrana de aspecto mucoide em virtude da intensa tumefação edematosa apresentada pelas fibras colágenas. As infiltrações perivasculares ricas em polimorfo-nucleares neutrófilos formam verdadeiros abcessos em manguito. No limite do corpo papilar com o corion, onde mais vezes se nota a presença de microabcessos, com destruição das fibras colágenas e exsudação colateral de fibrina, vê-se, às vezes, uma verdadeira zona de demarcação leucocitária. As alterações acima descritas se circunscrevem habitualmente à zona da pápula resultante da injeção. Essas alterações, que correspondem ao que se observa 48 horas após a inoculação do antígeno, são encontradas também nos tests positivos, mas não só a evolução ulterior inteiramente diversa serve para caracterizar um tipo e outro de reação, pois se pode frequentemente distinguir as reações positivas das negativas, já nas primeiras 48 e mesmo 24 horas, como BÜNGELER e FERNANDEZ demonstraram, pela verificação da presença de focos de degeneração e necrose fibrinoide, encontradas quasi que exclusivamente nas reações destinadas posteriormente à positividade. Nos nossos casos, tratando-se exclusivamente de doentes da forma lepromatosa, após 48 horas não encontrámos, salvo nos casos das observações XIII e XIV, a respeito das quais já tecemos os devidos comentários, sinais de processo inflamatório específico ou alterações morfológicas consideradas como características para um estado de hiperergia.

Como vimos no caso da observação XIII, a pele onde se praticou a reação de Mitsuda era sã apenas clinicamente. Os cortes histológicos revelaram no corion a presença de infiltrações lepromatosas ricas em bacilos. Além das alterações peculiares aos tests negativos, isto é, hiperemia e infiltrações (leucocitárias ricas em eosinófilos, foi encontrado ainda um foco típico de necrose fibrinoide situado entre duas infiltrações lepromatosas. As infiltrações lepromatosas preexistentes mos-

traram por sua vez alterações reacionais comparáveis às descritas por ABÍLIO FRANCISCO MARTINS DE CASTRO e BÜNGELER nas reações leprosas expontâneas, a saber: afrouxamento do infiltrado, forte infiltração por polimorfo-nucleares no interior, eosinofilia e exsudação de fibrina. Atribuimos a presença do foco de necrose fibrinoide em questão a um certo grau de imunidade do tecido conjuntivo, e que seria condicionada pela vizinhança das infiltrações lepromatosas segundo admitem BÜNGELER e FERNANDEZ.

Oito dias mais tarde, os fenômenos agudos iniciais já entram em regressão e restam apenas as sequelas cicatriciais dos processos inflamatórios exsudativos que se observam após as primeiras 48 horas. A epiderme se apresenta achatada e as cristas interpapilares são pouco visíveis. No corion, há nítida esclerose e vêm-se, com arranjo perivascular, periglandular e perifolicular, pequenos granulomas constituídos por fibroblastos em proliferação, fibrocitos, alguns linfócitos, macrófagos e raros leucócitos eosinófilos. Há formação de fibras colágenas. Estes granulomas são destituídos de qualquer sinal de especificidade.

Aos *16 dias*, encontramos pequenas infiltrações linfocitárias e macrocelulares perivasculares inespecíficas; outras vezes, no limite do corpo papilar com a parte superior do corion, um granuloma em forma de estrêla e essencialmente constituído por fibroblastos, fibrocitos, macrófagos, alguns linfócitos e pequena neoformação vascular e de fibras colágenas. O quadro histológico corresponde então ao de um tecido de granulação inespecífico (granuloma residual). Neste prazo, é sempre bem visível acentuada esclerose e hialinização do corion papilar.

Após *60 dias*, há regressão quasi total de todos os fenômenos inflamatórios, persistindo, às vezes, a hialinização do corion superficial e discretíssimos infiltrados linfocitários perivasculares de caráter inteiramente inespecífico.

Num caso em que a reação de Mitsuda foi praticada em um ponto da pele que apresentava intensa infiltração lepromatosa, a biopsia feita *2 meses* mais tarde revelou, além dos processos cicatriciais habituais, nítida modificação das infiltrações lepromatosas preexistentes, caracterizada por forte proliferação histiocitária (células epiteloideas) e formação de numerosos gigantócitos, o que leva a supor uma possível transformação local do leproma em granuloma de estrutura tuberculoide. Novas investigações estão em curso, afim de determinar com que freqüência isto acontece.

Em outro caso, no qual o test foi feito na vigência de um surto de reação leprosa expontanea e em ponto do tegumento cutaneo que histologicamente apresentava infiltrações lepromatosas mais ou menos profundas, que tinham escapado ao exame clínico, pudemos verificar, após *48 horas*, fenômenos inflamatórios exsudativos agudos de ex-

traordinária intensidade, explicável talvez pela soma dos efeitos da reação espontânea e os da artificialmente provocada. Além disso, verificamos nas vizinhanças das infiltrações de tipo lepromatoso preexistentes focos de degeneração e necrose fibrinoide. Êste achado confirma o da observação XIII, na qual era análoga a circunstância de haver lesões lepromatosas preexistentes no ponto onde se praticou a inoculação do antígeno, motivo pelo qual acreditamos êste fato possa ser interpretado de maneira semelhante à da citada observação.

De um modo geral, o resultado de nossas investigações confirma as observações feitas por SCHUJMANN e indiretamente as de BÜNGELER e FERNANDEZ, demonstrando que habitualmente as lesões do tecido conjuntivo (Bindegewebeschaden de Roessle) características para um estado de hiperergia não são encontradas nos tests negativos, como sóe acontecer precocemente nos positivos. Entretanto, parece ser indispensável que a reação de Mitsuda seja realizada em pele absolutamente sã, quando se deseja fazer a leitura histológica da reação precoce, pois a vizinhança de infiltrações lepromatosas pode condicionar o aparecimento de focos de degeneração e necrose fibrinoides que constituem os elementos para o julgamento da positividade ou negatividade nas 24 ou 48 horas que se seguem à inoculação do antígeno.

BIBLIOGRAFIA

- ABÍLIO FCO, MARTINS DE CASTRO E BÜNGELER — Virchow Archiv. 1940.
BÜNGELER E FERNANDEZ — Virchow Archiv 305 H 1 (1939) 306 H 2 1940.
SCHUJMANN, SALOMON — Rev. Bras. De Lep. IV, n.º 4, 1936, p. 469.

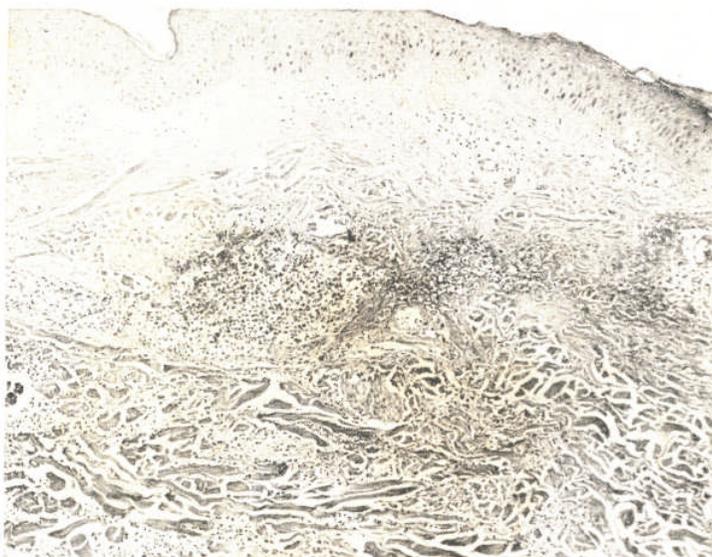


FIG. 1

Caso da obs. I. Leprolin-test negativo, dois dias de evolução. Nítida hiperemia, infiltrações leucocitárias neutrófilas, eosinofilia, intensa exsudação fibrinosa. Infiltrações localizadas predominantemente na parte média do córion.

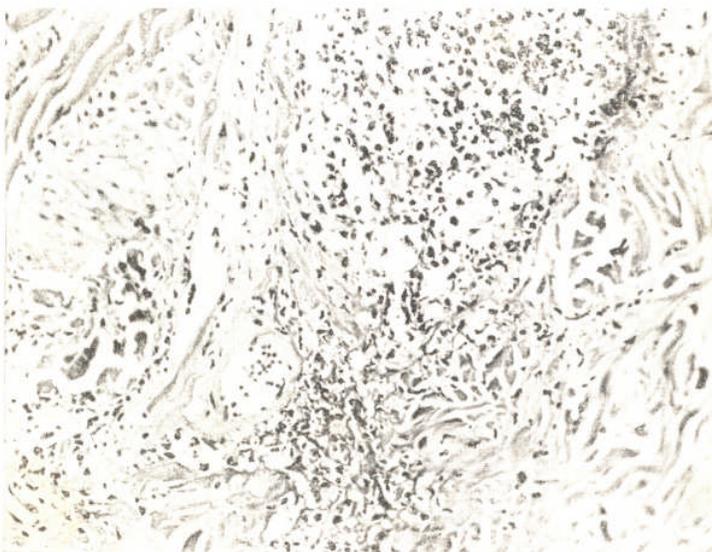


FIG. 2

Grande aumento da lâmina representada na fig. 1.
Notar a vaso dilatação, a forte exsudação de fibrina
e a formação de um microabscesso.



FIG. 3

Caso da observ. II. Leprolin-test negativo, 2 dias de evolução. Hiperemia e edema, particularmente intenso no corpo papilar. Infiltrações leucocitárias difusas do córion, formação de microabscessos.

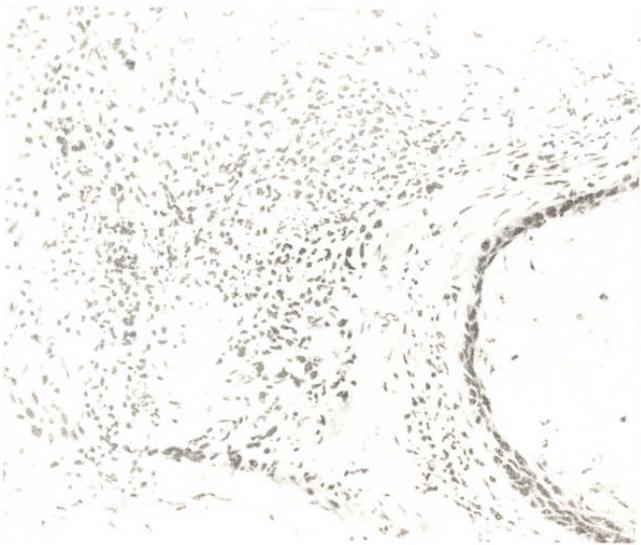


FIG. 4

Caso da observ. V. Leprolin-test negativo, 2 dias de evolução. Furo de infiltração inflamatória por polimorfo-nucleares neutrófilos em situação periglandular, (no caso, glandula sebaccal. Fazem Parte do infiltrado numerosos eosinófilos.



FIG. 5

Caso da observ. VI. Leprolin-test negativo, dois dias de evolução. Micro-abscessos localizados na epiderme.



FIG. 6

Caso da observ. VII. Leprolin-test negativo, dois dias de evolução. Infiltração leucocitária difusa. forte edema do córion, formação de uma verdadeira zona de demarcação leucocitária.

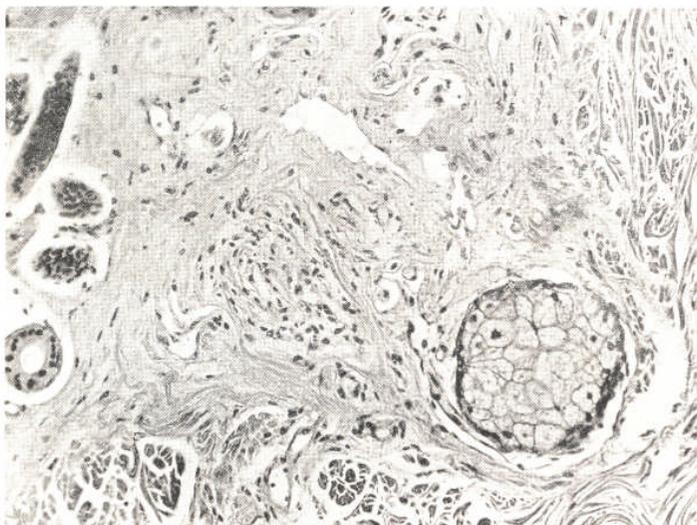


FIG. 7

Caso da observ. VIII. Leprolin-test negativo, 8 dias de evolução. Granulomas periglandulares inespecíficos constituídos por fibroblastos, fibrocitos, linfocitos, macrófagos, raros leucocitos eosinófilos e neoformação de fibras colágenas.



FIG. 8

Caso da observ. IX. Leprolin-test negativo, dezesseis dias de evolução. Regressão quasi completa de todos os fenômenos inflamatórios. Discretíssimas infiltrações, linfocitárias e macroclulares, perivasculares sem caráter específico.

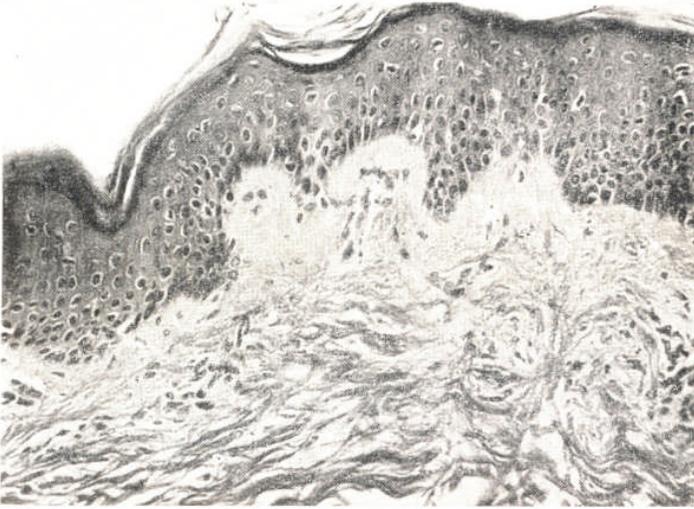


FIG. 9

Caso da observ. X. Leprolin-test negativo, dezesseis dias de evolução. linização acentuada do córion papilar. Regressão completa das fenômenos inflamatórios agudos.

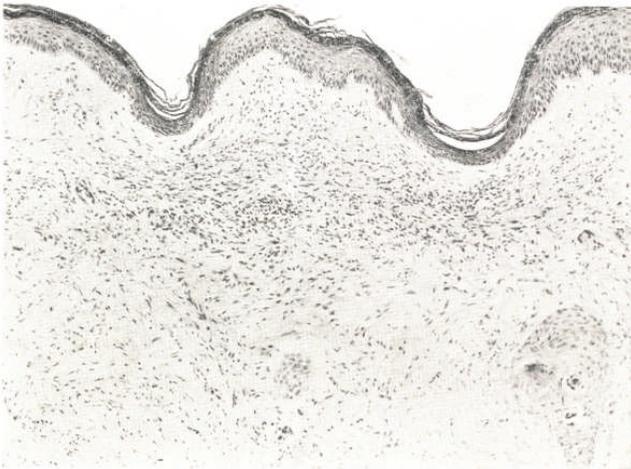


FIG. 10

Caso da observ. XI. Leprolin-test negativo, dezesseis dias de evolução. Presença, no ponto onde se fez a injeção, de um granuloma residual inespecífico formado por fibroblastos, fibrocitos, neoformação de fibras colagenas, macrófagos e alguns linfócitos.

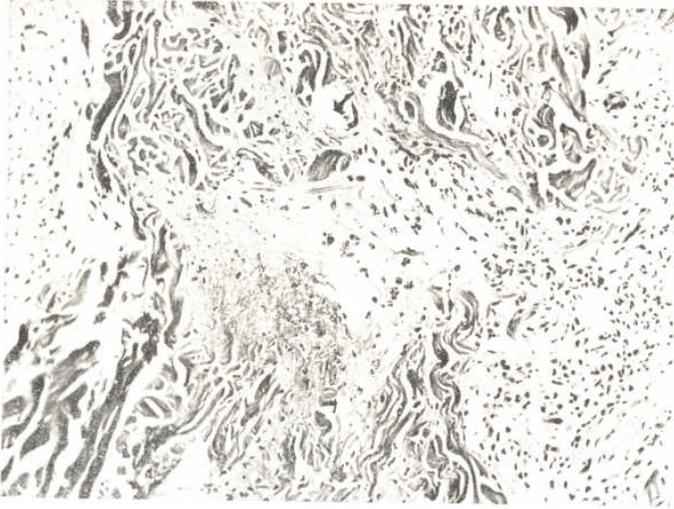


FIG. 11

Caso da observ. XIII. Leprolin-test 2 dias de evolução. Entre duas infiltrações lepromatosas preexistentes (ricas em bacilos) foco bens característico de degeneração fibrinoide moderadamente infiltrado por leucocitos polimorfo nucleares.

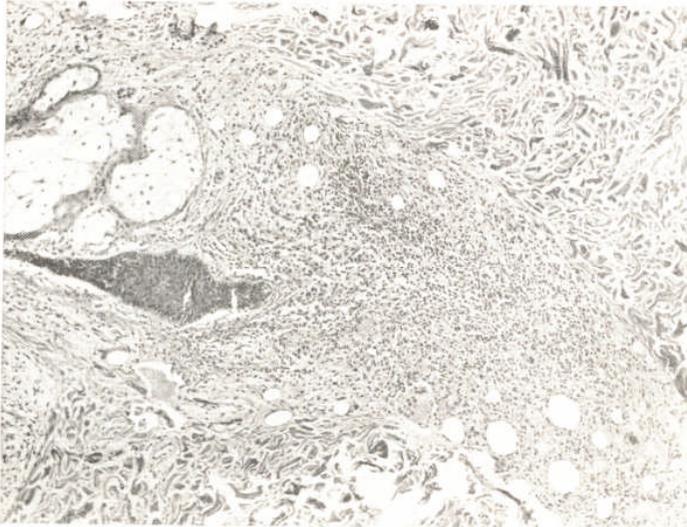


FIG. 12

Caso da observ. XIII. Leprolin-test negativo. Biopsia realizada no ponto da injeção 2 meses a contar da data em que a mesma foi feita. Presença de estruturas nodulares e gigantocitos tipo Langhans no interior de urna infiltração lepromatosa preexistente, modificada pela injeção do antígeno. O exame bacterioscópico revelou raros bacilos de Hansen.



FIG. 13

Caso da observ. XIV. Leprolin-test negativo, 2 dias de evolução. Paciente em reação leprosa espontânea. Formação de um abscesso no ponto de inoculação. Vê-se a presença de um lepruma situado no córion profundo. Houve exacerbarão dos processos inflamatórios agudos.

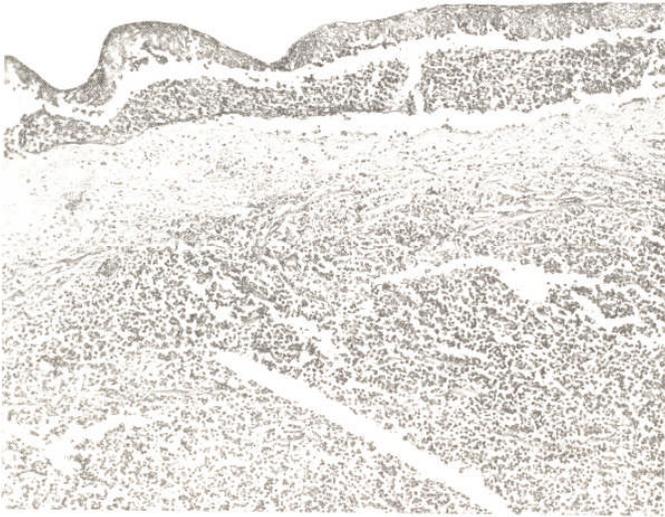


FIG. 14

Caro da observ. XIV. Leprolin-test negativo 2 dias de evolução. Paciente em reação leprosa espontânea. Houve, dada a intensidade dos processos exsudativa, destacamento da epiderme, com formação de vasta pústula subepidérmica.