

Secção de Anatomia Patologica do Serviço de Profilaxia da
Lepra de São Paulo

ESTUDO CLINICO E HISTOPATOLOGICO DAS REAÇÕES ALÉRGICAS NA LEpra

III.^a PARTE: — Investigações clinicas e histopatologicas sobre a reação artificialmente provocada na lepra tuberculoides, mediante injeções subcutaneas de lepromina.

PROFESSORES

**BUNGELER, WALTER
E
FERNANDEZ, J. M. M.**

No Congresso Internacional de Lepra, celebrado no Cairo em 1938, FERNANDEZ, apresentou uma comunicação sobre as reações que provocam nos leprosos as injeções subcutaneas de lepromina. Destas investigações se depreende que os doentes do mal de Hansen, reagem de maneira diversa á introdução paraentérica de bacilos da lepra, segundo a forma clinica da molestia. Nas formas lepromatosas malignas — caracterizadas histologicamente pelo "leproma" — a injeção sub-cutanea de 1.50 c.c. de lepromina "standard"(sobre a preparação da lepromina veja-se a primeira comunicação) não produz alterações apreciaveis nem sobre o estado geral do paciente, nem sobre suas lesões cutaneas. Por outro lado, tratando-se de formas tuberculoides da molestia, a injeção sub-cutanea da mesma dose de lepromina, é seguida de uma triplice reação que se caracteriza pelas seguintes manifestações:

- 1 — Uma intensa reação geral que começa aproximadamente 6 horas após a injeção e que consiste em grande hipertermia (até 40°C), calafrios, abatimento geral e dores articulares. Estas manifestações desaparecem 24 horas depois, perdurando apenas uma debilidade geral e abatimento moderado.

- 2 — Uma reação focal que se inicia igualmente poucas horas após a injeção de lepromina (6 horas mais ou menos) e que atinge a todas as lesões tuberculoides pre-existentes. Estas se tornam congestivas, envolvendo-se de um largo halo eritematoso e provocando no enfermo a sensação de uma intensa irritação local (ardor e prurido). Esta reação focal é observada também nos pontos da pele onde anteriormente se efetuou uma reação de Mitsuda. A reação focal atinge sua maior intensidade 24 horas após a injeção para em seguida decrescer paulatinamente. Entre as 48 e 72 horas, geralmente, desaparecem todos os sintomas clínicos.
- 3 — Uma reação local no lugar de uma injeção subcutânea de lepromina, constituída por uma tumefacção inflamatória dolorosa que se desenvolve dentro das 24 horas e que mais tarde se transforma lentamente em um nódulo profundo. Até a terceira ou quarta semana que se segue á injeção, em regra geral, este nódulo se ulcera, deixando uma cicatriz bem visível.

A fig. 1 reproduz as lesões cutâneas de uma doente de lepra tuberculoides, antes de efetuada a injeção de lepromina; L. T. indica o local onde ha trez mezes se praticou uma reação de Mitsuda que deu resultado positivo e em cujo lugar percebe-se ainda o tipico "nodulosinho residual". A fig. 2, reproduz as mesmas lesões As 24 horas depois de efetuada a injeção subcutânea de 1.50 c.c. de lepromina; nota-se claramente a franca reação local provocada, que se traduz por um largo halo vermelho que circunda todas as lesões cutâneas, inclusive o nódulo residual correspondente á antiga reação de Mitsuda.

As figuras 3 e 4 ilustram sobre as alterações observadas em outro caso de lepra tuberculoides, antes e ás 24 horas de ser praticada a Injeção subcutânea de 1.50 c.c. de lepromina. A fig. 5 mostra, no lugar indicado por B. uma ulceração situada no local de uma injeção subcutânea de 1.50 c.c. de lepromina, que foi praticada dois mezes antes, em um caso de lepra tuberculoides.

Completando nossas investigações anteriores sobre o quadro clínico e histopatológico da reação de Mitsuda em suas distintas fases e a reação espontânea da lepra tuberculoides (I.^a e II.^a Comunicações), estudamos agora em um grupo de casos, as alterações provocadas nas lesões tuberculoides da pele, mediante a injeção subcutânea de lepromina. Exporemos em continuação, as observações correspondentes aos casos estudados.

- 1) Sylvio M., italiano, branco, 47 anos.

Diagnostico clinico: Lepra tuberculoides.

Observam-se numerosos elementos anulares no rosto, dorso, extremidades superiores e inferiores com centro atrofico e despigmentado e bordos ligeiramente infiltrados. Manifesta atrofia muscular na mão esquerda. O nervo cubital esquerdo, aumentado em forma de rosario. Reação de Mitsuda fortemente positiva. Exame bacterioscopico das lesões cutaneas, negativo. Em 9-1-939, praticou-se uma injeção subcutanea de 1.50 c.c, de lepromina "standard" na região glutea direita. No transcurso das 24 horas seguintes, o doente acusa acentuada reação geral com calefrios, temperatura de 38° e artralguas.

Franca reativação de todas as lesões tuberculoides da pele com um grande avermelhamento, inflamação e grande halo hiperemico rodeando todos os elementos. Biopsia abrangendo a porção periferica e central de um destes fôcos tuberculoides reativados, situados no joelho direito, as 24 horas da injeção.

Exame microscopico. — Na **periferia** do antigo fôgo tuberculoide da pele, existe grande edema, intensa hiperemia de todas as camadas, principalmente na região do tecido conjuntivo frouxo periglandular e perifollicular. Acentuado edema com imbibição do tecido conectivo da adventicia que envolve os vasos medianos.

Na intimidade desse tecido fibrilar edemaciado e hiperemico que envolve as glandulas da pele e os foliculos, encontramos zonas menores, nitidamente limitadas, de disposição nodular, circulares ou ovais, com extraordinaria imbibição das fibras do tecido conjuntivo, fraca colorabilidade dos nucleos e escassa reação da fibrina.

Estes fôcos correspondem aos já descritos, de degeneração fibrinoide observados na reação de Mitsuda positiva e na reação leprosa tuberculoide espontanea. (Ver fig. 6). O estudo da parte que corresponde **ao centro** da antiga lesão tuberculoide da pele, nos mostra, em compensação um quadro distinto. Aqui encontramos já verdadeiros fôcos tuberculoides, que se compoem de celulas epitelioides, com uma celula gigante, multinucleada, no centro, e cujo aspecto corresponde inteiramente ao de uma antiga lepra tuberculoide em repouso.

Porem, são completamente distintas as porções perifericas destes pequenos nodulos; mostram por uma parte uma evidente vacuolisação das celulas epitelioides e ainda um edema colateral extraordinario com aparente tumefacção das fibras do conectivo e um largo bordo linfocitario. O exame bacterioscopico, tanto do halo recente como do antigo foco central, é negativo.

2) Maria Milani A, brasileira, branca, 27 anos de idade.

Diagnostico clinico: Lepra tuberculoide.

A doente tem unicamente, no cotovelo direito, uma unica lesão anular, com centro despigmentado e bordos nitidos e claramente infiltrados. A reação de Mitsuda é fortemente positiva. O exame bacterioscopico dos fôcos tuberculoides é negativo. Em 21-1-1939, foi feita uma injeção de 1 cc. de lepromina "standard" intramuscular na região glutea direita. Durante as 24 horas seguintes a doente tem uma forte reação geral, com febre, artralguas, calefrios es-

paçados e muita dôr de cabeça. Acompanha este quadro uma franca reação fôcal na lesão do cotovelo, caracterizada por uma congestão, hiperemia e um largo halo vermelho que envolve seus bordos. Ao fim de mais 24 horas diminuíram as manifestações gerais, persistindo todavia, bem evidentes, ainda que menos acentuadas, a tumefação e hiperemia da lesão cutânea.

A's 48 horas após a injeção de lepromina efetuou-se uma biopsia abrangendo o bordo e parte da região central da lesão antiga reactivada.

Exame microscopico (B. 2549):

a) — Da porção periferica da lesão tuberculoide antiga. — Ligeiro achatamento e atrofia do epitelio, perda dos faneros, restando sómente alguns foliculos pilosos. Intenso edema e acentuada hiperemia de todas as camadas da pele. No conjuntivo perifolicular e algumas vezes distribuidos na derme, encontram-se isolados ou confluentes, infiltrados de forma nodular, geralmente nitidamente limitados e que se compõem em sua maior parte de celulas epitelioides. No centro destes pequenos nodulos observam-se focos recentes de degeneração fibrinoide, circundados por celulas epitelioides em parte bastante vacuolizadas; nas porções perifericas ha uma regular infiltração linfocitaria. Comparando este quadro histologico com o de uma lepra tuberculoide em repouso, estes focos aparecem muito frouxos, diferenciando-se ainda, pelo aparecimento de lesões de degeneração fibrinoide e de intensa vacuolisagão das celulas epitelioides (Ver fig. 7).

b) — Do halo vermelho que envolve o bordo da lesão tuberculoide antiga. Grande edema e uma hiperemia muito acentuada de todas as camadas da pele, particularmente do tecido conjuntivo perifolicular e penglandular. Neste ultimo, observam-se grandes infiltrados linfocitarios em cujo centro se destacam, geralmente, pequenas porções com acentuada imbibição do tecido conjuntivo e minusculas zonas circulares de degeneração fibrinoide. O exame bacterioscopico da lesão d negativo (ver fig. 8) .

3) I. G., brasileiro, branco, 31 anos de idade.

Diagnostico clinico: Lepra tuberculoide.

No momento do exame o doente só apresentava duas "maculas tuberculoides" que se achavam em franca regressão, em disposição simetrica, localisadas no terço superior e face anterior de ambos os antebraços. Ambas as manchas apresentam um centro quasi despigmentado com a correspondente atrofia central e os bordos ligeiramente infiltrados.

A reação de Mitsuda é francamente positiva. Os exames bacterioscopicos praticados nas lesões da pele deram resultados negativos. Trata-se pois de uma lepra tuberculoide benigna que se encontra em vias de cura. No dia 9-1-1939, foi injetado no doente, 1.5 cc. de Lepromina "standard" por via subcutanea, na coxa. No transcurso das 24 horas seguintes a esta injeção, desencadeou-se uma intensa reação geral com alta de temperatura, astenia, artral-

gias e cefaléa. As duas lesões dos ante-braços apresentaram uma franca reação focal que se caracterisava por tumefação e avermelhamento. Em volta de ambas as lesões percebe-se um halo hiperemico vermelho. No transcurso das 24 horas seguintes diminuíram as manifestações gerais, desaparecendo assim por completo, a reação focal, perdurando sómente uma ligeira congestão das lesões. Após 72 horas de praticada a injeção praticou-se uma biopsia de uma das maculas tuberculoides reativadas, abrangendo a porção periférica da lesão e o halo eritematoso recente que a envolvia.

Exame microscopico (B. 2517):

a) — Do halo vermelho que rodea o bordo da lesão tuberculoide antiga. Regular edema com ligeira hiperemia de todas as camadas da pele. Infiltrados circunscritos de celulas redondas no conjuntivo frouxo periglandular e perifolicular. No centro destas formações são observadas pequenas zonas nodulares com degeneração fibrinoide do tecido conjuntivo e com evidente mobilização de celulas histiocitárias. (Ver Fig. 9) . Estes fôcos se encontram irregularmente distribuidos e independentes dos vasos, no tecido conjuntivo fibrilar, particularmente na visinhança dos foliculos pilosos e das glandulas da pele, bem como na adventicia dos vasos sanguineos medianos, e pequenos do derma. Alguns destes fôcos, permitem apreciar em sua intimidade, uma evidente necrose fibrinoide. Todavia, são observadas em todos os fôcos, sem excepção, uma apreciavel mobilização e proliferação de celulas histiocitárias e epitelioides, razão pela qual se torna mais evidente a impressão de que se trata de um granuloma nodular.

b) — Da porção periférica da lesão tuberculoide antiga. Grande atrofia epitelial, perda completa dos faneros. Ligeira hiperemia e escasso edema de todas as camadas da pele. Sob o epitelio, isto é, no corpo papilar, inteiramente confuso, encontramos numerosos infiltrados nodulares, a maior parte deles isolados, sómente alguns confluentes. Estes pequenos nodulos que em sua estrutura correspondem aos da lepra tuberculoide, mostram todavia, evidentes modificações que os diferenciam do quadro tipico desta forma da molestia em estado de repouso. Os pequenos nodulos aparecem, geralmente, bastante sombreados, apresentando raramente em seu centro uma celula gigante, sendo observada por outro lado, com mais frequencia uma pequena zona de necrose fibrinoide recente e envolvendo-a vê-se um halo largo de celulas epitelioides. Esta accentuada vacuolização não se observa nos infiltrados da lepra tuberculoide comum, em estado de repouso. As partes perifericas dos pequenos nodulos tambem se encontram bastante desorganizadas e com uma infiltração regular porem intensa, de celulas redondas. O corion apresenta, ate a camada subcutanea, infiltrados de celulas redondas dispostos em faixas longitudinais de uma largura variavel. (Ver Figs. 10 e 11) .

4) Giovana M., italiana, branca, 39 anos de idade.

Diagnostico clinico: Lepra tuberculoide.

A doente, ao ser examinada, apresenta diversas lesões tuberculoides visivelmente infiltradas, de bordos nitidos, particularmente na frente, na região glutea e na porção inferior das coxas. O exame bacterioscopico destas lesões é negativo. A reação de Mit-

suda é positiva. Em 9-1-1939 aplicou-se uma injeção sub-cutanea de 1.5 cc, de lepromina "standard" na coxa direita. Dentro das 24 horas seguintes, aparece uma intensa reação geral com acentuada hiperemia, artralguas, calefrios, abatimento geral e cefaléas. Reação focal acentuada em todas as lesões tuberculoides, com tumefação, hiperemia e largo halo vermelho circundante. No transcurso dos dois dias seguintes, todas as manifestações de ordem geral, como as reações focaes sofreram uma regressão completa. No 7.º dia após a injeção, já não é possível constatar variações no aspeto das lesões comparando-as antes e depois da injeção.

Nesta data, (7 dias após de injetada a lepromina) efetuou-se uma biopsia de um dos focos tuberculoides, já novamente em estado estacionario.

Exame microscopico: (B. 2521)

a) Da zona correspondente ao halo vermelho já extinto que circundava a lesão tuberculoide reativada. Escasso infiltrado linfocitario do derma em forma de faixas; densos infiltrados e disposição focal de celulas redondas no tecido conectivo frouxo fibrilar, especialmente em volta dos foliculos pilosos e das glandulas. Estas formações apresentam no centro ou em uma porção já mais periferica, pequenas ilhotas de forma nodular constituídas por celulas epitelioides, com participação, em algumas partes, de elementos linfocitarios. Predomina, apesar disso, o quadro dos pequenos nodulos e celulas epitelioides, completamente organizados, faltando a degeneração e necrose fibrinoide. Todo o quadro corresponde, se prescindirmos da infiltração linfocitaria tão acentuada, a uma lepra tuberculoide em estado estacionario. (ver fig. 12) .

b) Do bordo da lesão tuberonloide reativada 7 dias antes. O quadro histologico lembra, francamente, o quadro tipico da lepra tuberculoide estacionaria, isto é, encontram-se de preferencia no corpo papilar e em menor numero no corion, abundantes infiltrados nodulares com celulas gigantes, sem necrose e com grande proliferação de celulas epitelioides (não vacuolisadas). Exclusivamente nas regiões perifericas, e dado reconhecer uma acentuada infiltração linfocitaria que não é comum ver na lepra tuberculoide estacionaria, pelo menos com a intensidade que se, constata aqui. O exame bacterioscopico, não demonstra a existencia de bacilos acido-resistentes.

RESUMO

As primeiras investigações sobre a reação que produz nos leprosos a introdução paraenteral de bacilos de Hansen, mortos, (leprornina) foram realizadas por De BEURMANN GOUGEROT (1907).

De acordo com os dados consignados por estes autores, a injeção de lepromina provoca uma reativação da molestia que se traduz por manifestações de carater geral e local. Em seu estudos, estes investigadores afirmam haver observado esta reativação em todos os casos de lepra, qualquer que seja a sua forma clinica. Re-

tomando por nossa vez essas investigações, pudemos comprovar, outrossim, através de ulna farta casuística, que a reação do organismo leproso diante da introdução paraenteral de lepromina, varia fundamentalmente de acordo com a forma clinica da molestia. Pudemos tambem constatar que a mesma dose de lepromina provoca sempre nos casos tuberculoides uma triplice reação (geral, focal e local) emquanto que não produz reação apreciavel alguma quando se trata de casos lepromatosos.

Nas formas tuberculoides da lepra, a injeção subcutanea de 1.50 cc. de lepromina, provoca: uma reação geral que se inicia 5 ou 6 horas após a injeção e que consiste em calefrios, abatimento geral, temperatura elevada e artralguas, fenomenos que decrescem ás 24 horas para desaparecer ao 2.º dia; uma reação focal que se inicia igualmente a partir das 6 horas subseqüentes á injeção e que chega a seu acme ás 24 horas, traduzindo-se subjetivamente por ardôr e prurido ao nivel das maculas e objetivamente por uma congestão e hiperemia que afêta todas as lesões cutaneas tuberculoides pre-existentes, as quais aparecem rodeadas por um halo eritematoso bem evidente, observando-se ainda esta reativação focal, ao nivel das lesões residuais que provôca a reação de Mitsuda; uma reação local ao nivel do ponto onde se efetuou a injeção de leprolina, a qual se apresentou ás 24 horas sob a forma de uma tumefação inflamatória dolorosa, transformando-se depois em uma infiltração nodular ade-rente aos planos adjacentes e á pele e que pôde chegar a formação de abcesos ao fim de 20 ou 30 dias, formando uma ulceração profunda, deixando uma cicatriz indelevel.

Esta triplice reação que descrevemos, é mais intensa nas formas tuberculoides em atividade e apresenta-se todavia, mais atenuada nos casos tuberculoides que se encontram em vias de regressão.

Segundo nossas experiencias esta reação é especifica, visto não termos podido desencadea-la com injeções de albumina, leite, ou toxinas bacterianas. A nosso ver, ela deve ser interpretada com uma reação de hipersensibilisação, com referencia as albuminas dos bacilos de Hansen, pois só são observadas nas formas hipersensíveis da lepra, nas quais oferece um alto grão de imunidade, como ocorre na forma tuberculoide. De acordo com esta interpretação, as formas anérgicas, lepromatosas, permanecem indiferentes a injeção de lepromina.

No que diz respeito a histopatologia deste processo de reativação das lesões da lepra tuberculoide, provocada pela injeção subcutanea de lepromina, pudemos comprovar o seguinte: Os antigos fôcos tuberculoides modificam-se apresentando um intenso edema intercelular e marcada hiperemia, o que contribue a dar-lhes um aspêto mais difuso, quasi confuso, em seus contornos, observando-se

ainda uma extraordinária vacuolização das células epitelioides, focos recentes de necrose fibrinoide e uma densa infiltração circundante a base de elementos linfocitários. Estas alterações são fugazes, desaparecendo, o edema e a hiperemia, dentro de 24 a 48 horas. Os focos de necrose fibrinoide, a vacuolização das células epitelioides e a infiltração linfocitária, decrescem ao cabo de uma semana, de tal maneira que o quadro volta a adquirir posteriormente a típica estrutura das lesões de lepra tuberculoide estacionária.

Em nenhuma dessas fases do processo, pudemos observar a presença de bacilos ácido resistentes ou formas de desintegração do germem, contrariamente ao que ocorre nas reações espontâneas da lepra tuberculoide, nas quais pudemos encontrar frequentemente (pelo menos nas etapas iniciais) bacilos em vias de desintegração. Mais interessantes que as alterações observadas ao nível das lesões tuberculoides da pele preexistentes, nos parecem as modificações histológicas que aparecem em halo vermelho circundando as ditas lesões. Observamos que clinicamente este eritema perifocal é muito fugaz, posto que, geralmente não persiste mais que 24 horas, desaparecendo depois deste prazo, sem deixar sinais na pele.

Histologicamente este halo vermelho se caracteriza, em sua fase aguda, por uma intensa hiperemia e acentuado edema, e especialmente por uma particular imbibição muco-fibrinoide do tecido conjuntivo que aparece em forma nodular e fôcal e que se transforma posteriormente em uma necrose fibrinoide fital. Estas alterações se localizam, de preferência, no tecido conjuntivo fibrilar frouxo que rodeia os folículos pilosos e glandulas, sendo também encontradas isoladamente no conjuntivo colágeno do corion. Ocupam geralmente a vizinhança imediata dos pequenos vasos e dos medianos, ou mais exatamente, a adventícia dos mesmos. As zonas periféricas destes focos de degeneração e necrose fibrinoide, mostram regularmente uma intensa infiltração linfocitária.

Nos estados mais avançados do processo são observadas nesses focos uma mobilização de elementos conjuntivos histiocitários ao mesmo tempo que uma organização progressiva das zonas de necrose até que, finalmente se constitui o típico nódulo de células epitelioides. Não pudemos também, encontrar bacilos ácido resistentes, em nenhuma das fases evolutivas do halo vermelho.

CONCLUSÕES

Realizamos estas investigações sobre a histologia da reação de Mitsuda, da reação espontânea da lepra tuberculoide e as reativações que provoca nas lesões da lepra tuberculoide a injeção de lepromina, assim como o estudo clínico correspondente destes pro-

cessas, com o objetivo de conhecer os fatores que coracionam os fenomenos de hipersensibilisação e de imunidade na lepra, especialmente sob o ponto de vista histologico. JADASSOHN & LEWANDOWSKY, já haviam observado que nos lugares em que os bacilos se reproduzem livremente, observa-se o quadro da inflamação comum, emquanto que a estrutura histologica tuberculoide aparece em lugares em que os bacilos se desagregam lentamente sob a ação de anticorpos. De acordo com este conceito devemos considerar a lepra tuberculoide como uma infecção que se desenvolve no organismo dotado de alto poder de imunidade.

Isto explica a sua benignidade, sua evolução lenta, sua tendencia a cura expontanea e a ausencia, segundo mostra a experiencia, de manifestações viscerais. Este grão de imunidade pode demonstrar-se experimentalmente mediante a reação de Mitsuda, a qual, como sabemos, é em regra geral positiva nesta forma da lepra. Demonstramos, efetivamente, que a referida reação oferece na lepra tuberculoide características histologicas que provam sua natureza alergica. Conjuntamente ás alterações inflamatorias inespecificas, manifesta-se, no lugar da injeção intradermica de bacilos de Hansen mortos, uma particular reação do tecido conjuntivo que podemos interpretar, guiando-nos pelos trabalhos fundamentais de ROESSLE, GERLACH, KLINGE e outros, como o substractum histologico de uma reação de hipersensibilisação. Esta reação consiste em uma peculiar imbibição muco-fibrinoide do tecido conjuntivo, especialmente em volta dos vasos sanguineos, em uma necrose fibrinoide e em uma organização ulterior destes focos de necrose á base de celulas histiocitarias, chegando finalmente a um quadro que em nada se diferencia do descrito por ASCHOFF, GRAEFF, FAHR, SIEGMUND e outros, como o nódulo reumatico, e que foi interpretado por KLINGE principalmente, não como a expressão de uma infeção especifica, mas comp a expressão de uma reação alergica. Lembramos ainda, que FERNANDO LECHEREN ALAYON, discipulo de um de nós (B), conseguiu evidenciar, no miocardio de leprosos, os caracteristicos nodulos de ASCHOFF, observados por MASUGI nos tuberculosos. Compartilhando do criteria de KLINGE acreditamos que estes nodulos não representam precisamente a expressão de uma infecção leprosa, porem a exterioração de uma hipersensibilisação diante da lepra.

As investigações referentes ás reações alergicas expontaneas da lepra tuberculoide ("reação leprosa tuberculoide") de WADE, permitiu-nos comprovar que na visinhança dos fócios antigos, reativados pela reação, se produzem igualmente alterações análogas ás observadas na reação de Mitsuda. Tambem aqui encontramos as caracteristicas modificações do tecido conjuntivo: degeneração muco-fibri-

noide, necrose fibrinoide e finalmente a formação de nodulos (ver fig. 13).

Sómente no inicio da reação é possível encontrar bacilos de Hansen nestas lesões, o que vem confirmar a hipótese de uma proliferação bacteriana como causa determinante desta reactivação. Estes bacilos sofrem em seguida uma desintegração, de tal maneira que os nodulos completamente desenvolvidos, ficam, geralmente, livres de germes. Neste caso temos a confirmação da lei formulada por JADASSOHN LEWANDOWSKY, de que a formação de nodulos na lepra tuberculoide, reflete a destruição dos bacilos de Hansen pelos anticorpos especificos.

As mesmas alterações histologicas que observamos na reação de MITSUDA e nas lesões da reação leprosa tuberculoide, voltamos a encontrar nas reativações provocadas pela injeção subcutanea de lepromina. Aqui, a reação, muito interessante clinicamente, se caracteriza tambem, desde o ponto de vista histologico, pela tipica degeneração do tecido conjuntivo (o "dano do tecido conjuntivo" de ROESSLE) com a imbibição muco-fibrinoide, a necrose fibrinoide, a formação secundaria do nodule. O fato de nunca havermos podido evidenciar a presença de bacilos na intimidade desta reação focal, demonstraria que taes reações de carater nodular do tecido conjuntivo, são não só o reflexo da destruição bacilar sob a ação dos anticorpos especificos como tambem devem ser interpretadas ainda como a expressão histologica de uma reação de hipersensibilidade, diante das toxinas bacilares.

Sob o ponto de vista histologico, a lesão especifica. patognomonica da lepra, é o "Ieproma", quer dizer, uma inflamação produtiva cronica, caracterizada pela presença de abundantes bacilos e pelo desenvolvimento de celulas epitelioides vacuolisadas: as celulas de VIRCHOW. Esta manifestação tipica, não existe na lepra tuberculoide, a qual se diferencia ainda, sob o ponto de vista clinico, da lepra lepromatosa, por sua evolução, especialmente por sua tendendencia a cura expontanea. Quer dizer então, de acordo com estes conceitos, que se devemos considerar a lepra lepromatosa maligna como uma verdadeira infecção leprosa, com seu substractum histopatologico especifico (o "Ieproma"), a lepra tuberculoide todavia, seria mais provavelmente, um estado de hipersensibilidade organismo, a expressão de um alto gráo de imunidade diante da infecção leprosa. Na lepra tuberculoide o agente patogeno da enfermidade provocaria reações locais de hipersensibilidade, porem não uma verdadeira infecção leprosa.

Os trabalhos: “Estudo clinico e histopatologico das reações alergicas na lepra” foram publicados em tees partes separadas, no Virchow's Archiv, Band 305, Heft 1, 2 e 3 (1940).

BIBLIOGRAFIA

(VALIDO PARA AS TREZ COMUNICAÇÕES)

- Ambrogio, A.:** Pathologica, **25**, 524-531. 1933.
- Aschoff:** Verh. dtsch. path. Ges. **1904**, H. 2, 46 ff.
- Baelz, E.:** Mh. Dermat. **1885**, Erg. - H. 22. Berl. kiln. Wschr. **34**, 997 (1897).
- Bargehr, P.:** Geneesk. Tijdschr. Nederl. - Indie 65, 756 (1925); 66, 188, 603 (1926). Muench. med. Wschr. 1926, 2209, Z. Immun. forschg. **47**, 529 (1926); **49**, 436 (1926). Arch. f. Dermat. 152, 462 (1926); **153**, 295 (1927).
- Bechelli, L. M.** e **José Campos Sampaio:** Rev. Bras. de Leprologia, Vol. IV (1936).
- Beurmann, de u. Claude:** Ann. de Dermat. **1893**, 584.
- Beurmann, de u. Gougerots** Trib. méd. 1906, 757, Bull. Soc. franc. Dermat. **1907**, 480. Ikonogr. Salpêtriere **23**, N.º I u. 2 (1910). Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **1907**, 1939, 1411. Lepra (Lpz.) **11**, 175, 179, 301 (1910); **14**, 73 (1914).
- Beurmann de u. Labourdettm Bull:** Soc. méd. Hôp. Paris **1912**, 741.
- Beurmann, de u. Laroche:** Bull. Soc. franc. Dermat. **1909**, 79.
- Beurmann, de, Roubinovitsch u. Gougerot:** Revue neur. **1906**, 292. Ann. de Dermat. **1906**, 393, 405.
- Büngeler, W.:** Dtsche med. Wschr. **64**, 686, 721 (1938).
- Chiari, H.:** Ziegl. Beitr. **80** (1928); **88** (1931); Wien. kiln. Wschr. **1932**, Nr. 16; **1937**, Nr. 20. Der Rheumatismus, Lpz. 1938.
- Chiyuto, S.:** Monthy Bull. Phil. Health Ser. **12**, 300 (1932).
- Dubois u. Degotte:** Bull. de la Soc. de Path. exot. **27**, 802 (1934).
- Fahr:** Virch. Arch. 226; Dtsch. Arch. kiln. Med. **134**. Klin. Wschr. 8, 1995. (1929). Virch. Arch. **232**, 134 (1921).
- Fernandez J. M. M.:** Rev. Bras. de Leprologia **1939; 1938**, VI, 425. **1937**, 419. Rev. Arg. de Derm. **18**, 108 (1934).
- Ferrari:** Lit. bei Klingmueller.
- Geipel:** Dtsch. Arch. f. kiln. Med. **85**, 74 (1906); Muench. med. Wschr. **1907** u. 1909).
- Gerber:** Lit. bei Klingmueller.
- Graeff:** Rheumatismus ff. Berlin 1936.
- Hayashi, F.:** Mitsudas skin reaction and Leprosy Classification (abstract).
- Hoffmann:** Lit. bei Klingmueller.
- Jadassohn und Lewandowslcy:** Lit. bei Klingmueller.
- Jeanselme:** Lit. bei Klingmueller.
- Klinge:** Erg. Path. Lubarsch-Ostertag **27** (1933); Allergie u. Entzdg. G. Fischer 1937.

- Klingsnuelier, V.:** Handb. d. Haut- u. Geschl. Krankh. X/2, Lepra. S. dort Liter.
- Koch, R.:** Lit. bei Klingmueller.
- Kyrie:** Lit. bei Klingmueller.
- Langen, de:** Mededeelingen van den Dienst der Volksgezondheid in Nederl. Indie, **18**, 113 (1929).
- Leloir:** Lit. bei Klingmueller.
- Mantoux u. Pautrier:** Journ. des Prat. **1909**, 733.
- Marchoux:** Lit. bei Klingmueller.
- Mariani, G.:** Giorn. Ital. de Dermat. e Sif. **65**, 402 (1924); siehe weitere Lit. bei Klingmueller.
- Masugi, Murasawa, Yä-Shu:** Virch. Arch **299**, 426 (1937).
- Maurano, Flavio:** Rev. Bras. de Leprologia **IV**, 49 (1936).
- Mitsuda: III** Conférence Internationale de la Lépre, Strasbourg 1923, 29. Weitere Literatur siehe bei Klingmueller.
- Montañes:** Trabajos del Sanatorio Nacional de Fontilles (España) 1934.
- Motta, J.:** Rev. Bras. de Leprologia **VI**, N.º 4, 387 (1938).
- Muir, E.:** Lep. in India. **5**, 204 (1933); weitere Literatur siehe bei Klingmueller.
- Negro, E.:** Trabajos del Sanatorio Nacional de Fontilles, Vol. 1, 179 (1932-33).
- Paldrock:** Lit. bei Klingmueller.
- Parmakson, P.:** Arch. I. Schiffs- u. Tropenhyg. **42**, 117 (1938); **42**, 401.
- Portugal, H.:** Rev. Bras. de Leprologia **VI**, 401 (1938).
- Rabello Jr.:** Rev. Bras. de Leprologia **V**, 465 (1937).
- Rodriguez, J.:** Intern. Journ. of Lepr. **VI**, N.º 1 (1938).
- Roessle:** Virch. Arch. 288.
- Rotberg, A.:** Rev. Bras. de Leprologia, **V**, 45 (1937); **VI** (1938).
- Ryrie, G.:** Intern. Journ. of Lepr. **VI**, N.º 2, (1939).
- Schujman, S.:** Rev. Bras. de Leprologia, **IV**, 469 (1936); Rev. Argent. de Dermat. **19**, 411 (1935).
- Souza Araujo H. G.:** Medicamenta, **11**, 2-6 (1932).
- Souza Campos N.:** Rev. Bras. de Lepr. **VI**, 31 (1938).
- Souza Lima-Mendonça, Lauro u. S. Schulman.:** Rev. Bras. de Leprologia **IV**, 129 (1936).
- Souza Lima, Moacyr:** Rev. Bras. de Lepr. **VI**, 443 (1938).
- Stein u. Steperin:** The Urol. a. Cut. Rev. **38**, 360 (1934).
- Talalajew:** Klin. Wschr. **1929**, 124; Zbl. Path. **35**, 70; Erg. Path. Lubarsch-Ostertag **21**, **2** (1926).
- Teagues, O.:** The Phil. Journ. of Science **4**, 323 (1909).
- Wade H. W.:** Intern. Journ. of Lepr. **2**, **279** (1934); weitere Literatur siehe bei Klingmueller.
-



FIG. 1. — Lesões na pele do braço direito em um caso de lepra tuberculoide antes da reativação pela leproina "standard". Em L. T. um "nodulo o residual" de uma reação de MITSUDA, praticada 3 mezes antes e que deu resultado positivo.



FIG. 2. — O caso da fig. 1, 24 horas depois de praticada a injeção subcutanea de 1,5 cc de lepromina "standard" na pele do musculo. Franca REAÇÃO FOCAL, halo vermelho e largo que rodea os focos tuberculoides e que, é apreciado tambem no "nodulo residual" da antiga reação de MITSUDA.



FIG. 3 -- Lesões da pele em uma lepra tuberculoide estacionaria, antes da reativação pela lepromina.



FIG. 4. — O mesmo caso da fig. 3., lepra tuberculoide, após 24 horas de uma injeção subcutanea de 1,5 cc. de lepromina "standard". Notam-se os fôcos reativados, rodeados por um largo halo vermelho.

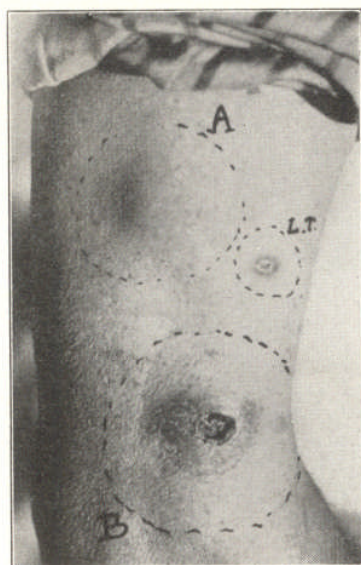


FIG. 5. — Abcesso da pele (B), dois meses depois da injeção subcutanea de 1.5 cc. de lepromina. REAÇÃO INTENSAMENTE POSITIVA NO LUGAR DA INJEÇÃO com formação de um abcesso secundario.

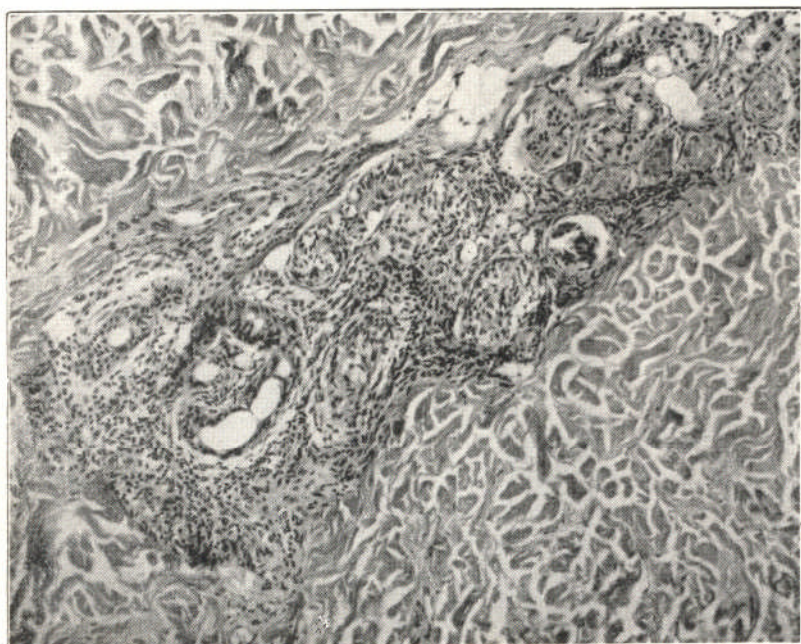


FIG. 6. — FÓCO DE LEPROA TUBERCULOIDE REATIVADO 24 HORAS DEPOIS DA INJEÇÃO SUBCUTANEA DE 1.4 cc. DE LEPROMINA "STANDARD" (na região glutea). O preparado procede da periferia de um foco reativado, situado por cima do joelho direito. Aprecia-se o intenso edema do tecido conjuntivo colágeno, o edema e a imbibição mucosa do tecido conjuntivo laxo fibrilar periglandular. Neste ultimo, abundantes zonas circulares ou ovas de degeneração fibrinoide. Intensa infiltração microcelular do tecido periglandular. Nesta zona não foi possível descobrir bacilos acido-resistentes.



FIG. 7. — FÓCO DE LEPRO TUBERCULOIDE REATIVADO, 48 HORAS DEPOIS DE UMA INJEÇÃO INTRAMUSCULAR DE 1 cc. DE LEPROMINA "STANDARD". Corte da porção periférica de um antigo foco de lepra tuberculoide do cotovelo. Reativação de um infiltrado perifolicular. Encontram-se os focos tuberculoides alargados com as zonas de degeneração fibroide central, com uma grande vacuolização das células epitelioides e a infiltração linfocitaria periférica. Os infiltrados, são geralmente observados, bastante difusos, e não perfeitamente diferentes da lepra tuberculoide estacionaria. Os exames bacteriológicos, para evidenciar os bacilos acido-resistentes, foram negativos.

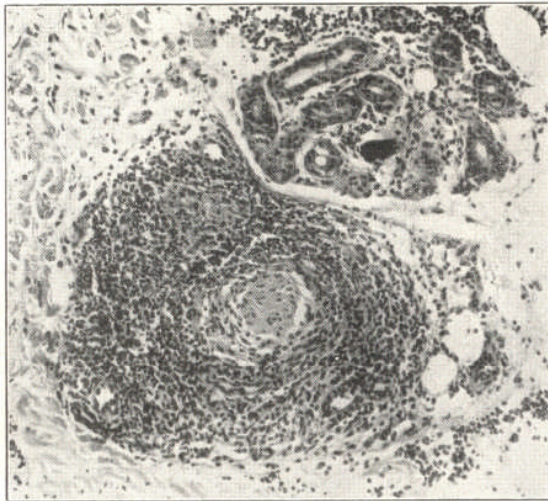


FIG. 8. — FÓCO REATIVADO DE UMA LEPROA TUBERCULOIDE 48 HORAS APOS A APLICAÇÃO DE UMA INJEÇÃO INTRAMUSCULAR DE 1,0 cc. DE LEPRIMINA "STANDARD". Corte do halo vermelho que cerca um pequeno fóco reativado de lepra tuberculoide, do cotovelo direito, quer dizer de uma porção de pele que antes da reativação era sã. Reconhece-se o edema intenso do tecido conjuntivo fibrilar frouxo periglandular, como também é visível um infiltrado moderado de células redondas em cujo centro se encontra uma zona de degeneração fibrinoide. Na periferia, encontra-se outra formação analoga. Também é bacteriológicamente negativa esta zona para os bacilos ácido-resistentes.

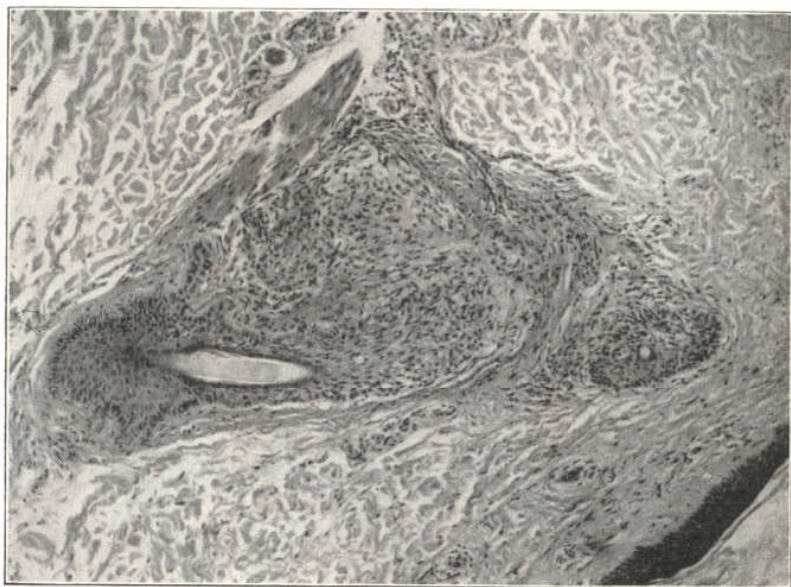


FIG. 9. — LEPRO TUBERCULOIDE, FÓCO REATIVADO 72 HORAS APÓS A INJEÇÃO DE LEPROMINA. O corte procede do halo vermelho que circunda um fóco tuberculoide reativado. Foliculo piloso com infiltração linfocitaria do conectivo frouxo perifolicular, degeneração típica mucofibrinoide e disposição nodular do tecido conjuntivo com evidente mobilização de celulas epitelioides histioicitarias. O fóco está izento de bacilos.

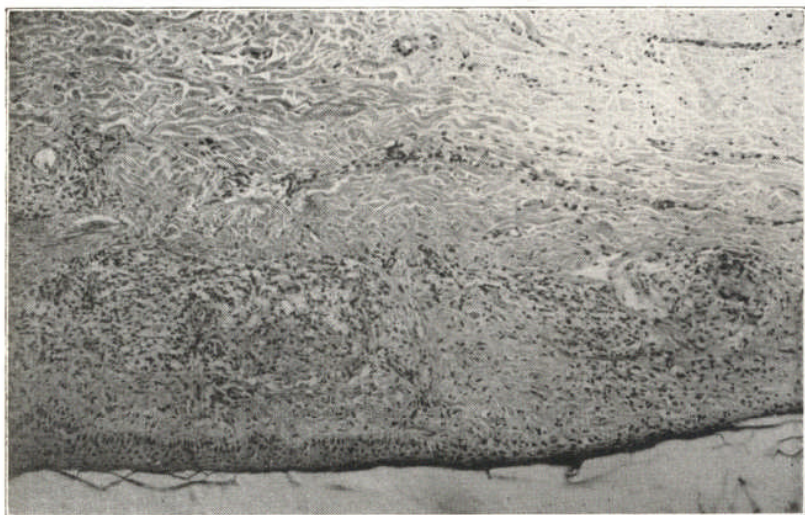


FIG. 10. — REACTIVAÇÃO DE UM FÓCO DE LEPROA TUBERCULOIDE 72 HORAS APOS A INJEÇÃO DE LEPROMINA. O Corte é tomado do bordo infiltrado de um antigo fóco, agora reactivado, de lepra tuberculoide, no ante-braço (forma que se encontra em vias de cicatrização). Atrofia do epitelio, corpo papilar quasi apagado. Ligeiro edema da pele, abundantes infiltrados nodulares de lepra tuberculoide no corpo papilar (em parte com celulas gigantes centrais) com evidente reactivação das mesmas que se torna aparente por degenerações recentes, centrais, de carater fibrinoide ou por necrosis, intensissima vacuolisação de celulas epitelioides e infiltração colateral linfocitaria. Infiltrados micro-celulares em forma de camadas no corion. O fóco carece de bacilos.



FIG. 11. — FÓCO REATIVADO DE UMA LEPRA TUBERCULOIDE, 72 HORAS APOS A INJEÇÃO DE LEPROMINA. Reactivação típica de um antigo nódulo tuberculoide na porção periférica do foco tuberculoide reactivado, situado no ante-braço. Atrofia e ligeiro edema da pele, no corpo papilar; necrose nodular fibrinoide, tendo a volta um largo circulo de células epitelioides extraordinariamente vacuolisadas e na periferia um largo bordo linfocitario.

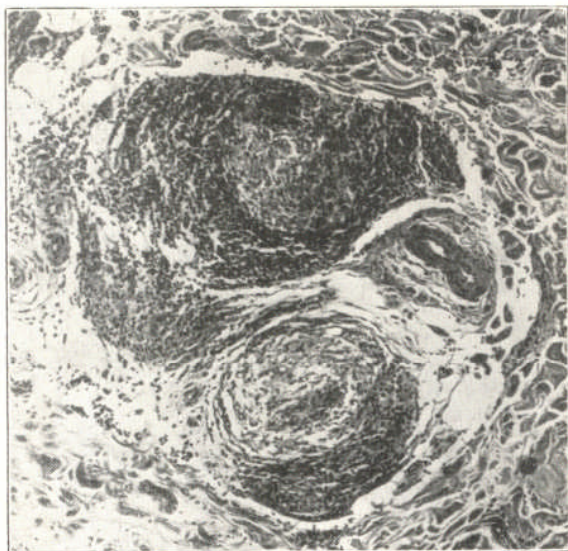


FIG. 12. — LEPRO TUBERCULOIDE REACTIVADA EM ESTADO DE REGRESSÃO, APÓS 7 DIAS DE INJETADO O LEPROMINA. Conjuntamente com os antigos focos tuberculoídes que nos mostram o quadro de uma lepra tuberculoíde estacionária, pode-se notar aqui na zona em que existiu o halo vermelho de reativação, ao par dos nodulos epitelioides neoformados, intensos infiltrados colateraes de celulas redondas. E' um fóco sem bacilos. O corte abranta o halo vermelho que rodeava a lepra tuberculoíde reativada.

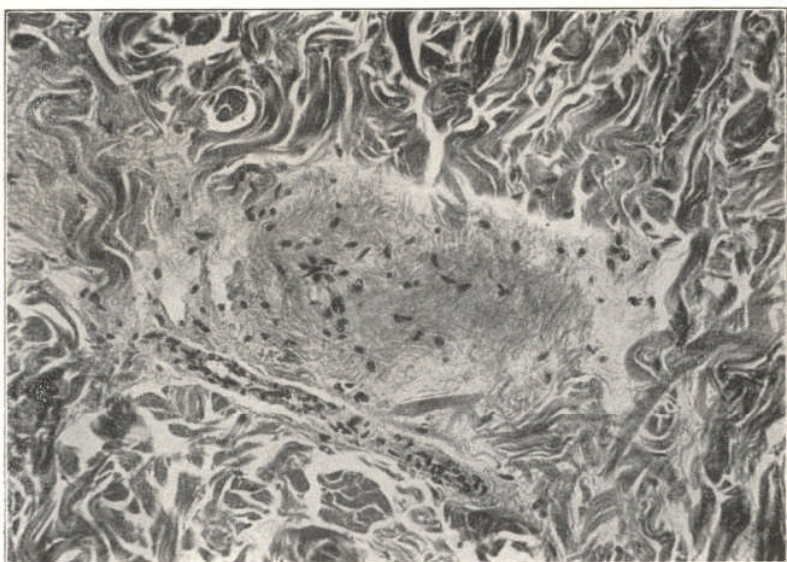
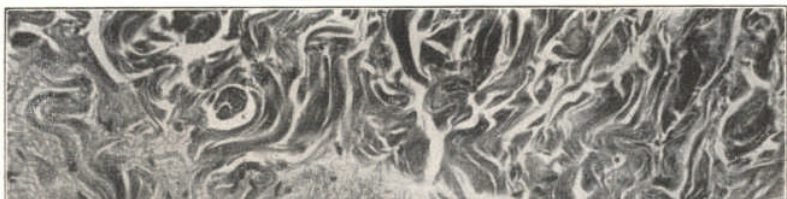


FIG. 13 — DEGENERAÇÃO MUCO FIBRINOIDE TIPICA DO TECIDO CONJUNTIVO da periferia de um foco de lepra tuberculoide durante uma reativação espontanea. Vemos na adventicia de um dos pequenos vasos que foi tomado longitudinalmente no corte, um foco muito bem delimitado com a tipica "lesão do tecido conjuntivo". Esta alteração é patognomica para a reação de Mitsuda, para a reação tuberculoide espontanea e para a reativação artificial desencadeada pela injeção de lepromina na lepra tuberculoide. Os focos estão livres de bacilos.