

(Trabalho da Secção de Anatomia Patologica do S. P. L., no Instituto Conde Lata. Diretor: Prof. Dr. W. Büngeler. São Paulo — Brasil.

SOBRE A HISTOLOGIA DA REAÇÃO DE MITSUDA EM LEPROMATOSOS

NOVA CONTRIBUIÇÃO AO SEU ESTUDO.

FERNANDO L. ALAYON

Anatomo-patologista do S. P. L.

LAURO DE S. LIMA

Director do "S. P. Bento"

As publicações anteriores sobre a histologia da reação de Mitsuda, devidas a Mariani, Schujmann e Büngeler e Fernandez, fixaram o quadro das alterações teciduais que se seguem a introdução do antígeno, feita a observação microscopica nos diversos períodos a partir do momento da injeção.

Ficou demonstrado, graças sobretudo aos trabalhos destes dois ultimos autores, que não só o aparecimento do granuloma tuberculoide na terceira semana distingue a reação positiva da negativa sob o ponto de vista histologico. Já nas primeiras 24 ou 48 horas, podem ser observadas alterações histologicas que permitem prever o ulterior decurso da reação ou, seja, ha elementos para estabelecer um criterio morfologico que permite a leitura do resultado, independentemente de se aguardar as 3 semanas da praxe. Essas alterações são representadas por tipicos focos de degeneração fibrinoide (e mesmo necrose fibrinoide), que devem ser interpretadas como expressão de um estado de hipersensibilidade ou relativa imunidade. Deste modo, Büngeler e Fernandez adotaram para elas a ampla concepção de Klinge para os nodulos reumatismais.

Como um de nós (F. L. Alayon) tivesse encontrado, ao estudar a histologia da reação de Mitsuda em individuos portadores de lepra da forma lepromatosa, alterações desse tipo em alguns casos,

se bem que raramente, fato que atribuiu a circunstancia de a injeção de lepromina ter sido praticada em pele aparentemente sã, visto que ao exame histologico apresentava discretas lesões de tipo lepromatoso, logo em tecido que por se achar em contacto direto com a infiltração especifica podia estar localmente imunizado e, por isso, reagir de modo diferente, resolvemos proseguir neste estudo, visando esclarecer qual a influencia e importancia das lesões preexistentes sobre a morfologia das alterações provocadas pela injeção do antigeno.

Numa serie de 12 individuos, cujas observações se seguem, todos portadores da forma lepromatosa da molestia, injetamos 0,1 cc. de lepromina standard seguindo a tecnica habitual para a pratica do leprolin-test, escolhendo, porém, pontos da pele onde estivesse presente um nodulo ou uma densa infiltração de natureza indubitavelmente lepromatosa. O lugar da injeção foi convenientemente assinalado com um circulo de tinta Nankin. Nesse ponto, praticou-se a biopsia em prazos variaveis a contar do momenta da injeção: 2 dias, 4 dias, 8 dias, 15 dias, 1 mez e 2 mezes, em 5, 2, 1, 2, 1 e 1 casos, respectivamente. Durante o tempo em que a experiencia foi feita nenhum dos pacientes foi acometido por surtos de reação leprosa expontanea. O material colhido foi imediatamente fixado em formol a 40% e incluído em parafina. Foram examinados cortes seriados, utilizando-nos das seguintes colorações: Hematoxilina e eosina, Weigert para fibrina e para fibras elasticas, van Gieson e Ziehl-Neelsen (modificação de Faráco).

OBSERVAÇÕES:

J. E. — Obs. 1 — 25 anos, brasileiro, internado ha 3 anos.

Forma lepromatosa discreta, com alguma lesão fulva plana nas nadeegas e regiões lombares. Teve alta em Julho de 1940.

L. — 2702 — Biopsia de leprolin-test negativo de 2 dias.

Epitelio sem alterações patologicas. Forte edema do corpo papilar e parte superior do corion. Neste ultimo raras e pequenas infiltrações inflammatorias cronicas em torno dos vasos, das glandulas e foliculos. As infiltrações são do tipo da infiltração lepromatosa difusa, compondo-se de algumas celulas de Virchow e numerosos linfocitos. Ha, entretanto, nitido afrouxamento das infiltrações e, em alguns pontos, ligeira infiltração por leucocitos eosinofilos. A lamina apanhou o ponto da injeção intracutanea, isto é, pequeno foco no corion superficial que apresenta edema mais intenso entre as fibras colagens e detritos albuminosos amorfos e cromofilos nas fendas linfaticas. Ha, nestas fendas, ligeira infiltração por leucocitos polimorfonucleares (**V. fig. 1**). O tecido colageno neste foco não apresenta alteração da colorabilidade ao van Gieson. Falta ainda a tumefação mucosa das fibras conjuntivas tão caracteristica para esta fase, quando se trata de reações de Mitsuda positivas.

R. S. — Obs. II — 48 anos, brasileiro, internado ha 5 anos.

Forma lepromatosa intensa com numerosos lepromas e infiltrações lepromatosas por todo o tegumento.

L. — 4008 — Biopsia de leprolin-test negativo de 4 dias.

Forte atrofia da epiderme e anexos; esclerose nitida do corpo papilar. Na parte superficial do corion, grande leproma típico e na vizinhança deste numerosas infiltrações lepromatosas típicas circunscritas perivasculares, periglandulares, perifoliculares e perinervosas. O leproma grande, como também as infiltrações lepromatosas difusas, apresentam graves alterações inflamatórias agudas inespecíficas, a saber: afrouxamento edematoso, hiperemia com sinais de estase e leucoestase e intensa infiltração dos próprios lepromas por grande numero de leucocitos polimorfonucleares, entre os quais muitos eosinófilos. As fibras colagenas em torno destas infiltrações lepromatosas apresentam nitida tumefação, edema interfibrilar e modificação da colorabilidade ao van Gieson, corando-se em parte nitidamente em amarelo. O quadro desta alteração corresponde perfeitamente ao quadro de uma reação lepromatosa espontânea. (**V. fig. 4**).

A. L. — Obs. III — 53 anos, italiano, internado ha 3 anos.

Forma lepromatosa com numerosos lepromas e infiltrações lepromatosas.

L. — 4011 — Biopsia de leprolin-test negativo de 48 horas.

Avançada atrofia do epitelio. Forte atrofia do corpo papilar e nitida esclerose. Na parte superficial do corion ha numerosas, pequenas e grandes infiltrações lepromatosas típicas, que confluem em parte, formando, assim, lepromas massivos de limites irregulares. Estes lepromas apresentam estrutura típica composto-se principalmente de células de Virchow e numerosos gigantocitos situados em torno de grandes vacuolos lipoidicos. Todas as infiltrações lepromatosas apresentam infiltrações inflamatórias agudas; forte edema, hiperemia, pequenos focos de necrose e infiltração difusa leucocitaria com numerosos micro-abcessos. (**V. fig. 5**). Encontram-se mesmo lepromas circunscritos afrouxados e inteiramente necrosados. Em torno destas necroses ha intenso edema do tecido colageno. Este, entre e em torno das infiltrações, mostra nitidamente uma colorabilidade menos intensa ao Van Gieson e até mesmo uma coloração amarela.

J. P. — Obs. IV — 28 anos, brasileiro, internado ha 3 anos. Forma lepromatosa com eritema difuso e raros lepromas; comprometimento nervoso discreto.

L. — 4010 — Biopsia de leprolin-test negativo de 48 horas.

Atrofia da epiderme e anexos. Nitida esclerose do corpo papilar. Na parte superior do corion ha um grande leproma e ao lado deste muitas infiltrações lepromatosas periglandulares, perifoliculares e perinervosas. Todas essas infiltrações, que apresentam aliás a estrutura típica do leproma com numerosas células de Virchow, estão fortemente edemaciadas e hiperemicas. Os vasos estão cheios de sangue e, às vezes, em franca leucoestase. Os lepromas apresentam-se densamente infiltrados por leucocitos polimorfonucleares (muitos eosinófilos) que formam, em alguns pontos, verdadeiros micro-abcessos. A injeção foi feita evidentemente dentro do leproma; no foco desta injeção encontra-se uma zona inteiramente necrosada, cuja estrutura corresponde ainda mais ou menos à de um leproma, havendo, entretanto, destruição total dos núcleos (**V. figuras 2 e 3**). Na vizinhança imediata deste leproma necrosado as fibras colagenas colaterais se apresentam ao van Gieson de cor amarela encontrando-se as alterações inflamatórias mais intensa dentro do próprio

leproma. Trata-se de alterações inflamatórias iguais às da reação espontânea da lepra de forma lepromatosa. Nos lepromas necrosados as fibras colágenas colaterais se apresentam ao Van Gieson de cor amarela nítida.

E. F. — Obs. V — 22 anos, brasileiro, internado ha 4 anos.

Forma lepromatosa discreta, com varios surtos de R. L. à eritema nodoso, apresentando algumas infiltrações lepromatosas nas nadegas.

L. 2701 — Biopsia de leprolin-test negativo de 2 dias.

Ligeiro achatamento da epiderme e corpo papilar. Forte edema deste e da camada superficial do corion. Neste ultimo encontram-se numerosas e pequenas infiltrações inflamatórias em torno dos vasos, glandulas e nervos. Estas infiltrações tem limites nítidos e se compoem de linfocitos, alguns plasmocitos e numerosos leucocitos polimorfonucleares, entre os quais numerosos eosinofilos. (**V. figura 6**) . Em algumas infiltrações encontram-se celulas vacuolisadas em quantidade variavel e cheias de bacilos. O tipo da infiltração corresponde ao de infiltração lepromatosa difusa do corion que se apresenta agora em reação inflamatória exsudativa aguda inespecifica. O quadro é semelhante ao de uma infiltração lepromatosa em reação espontânea aguda. O tecido conjuntivo em torno destes focos não apresenta alterações, comportando-se regularmente quanto a sua colorabilidade ao van Gieson.

A. C. — Obs. VI — 29 anos, brasileiro, internado ha 5 anos. Forma lepromatosa com numerosos lepromas e infiltração lepromatosa, disseminados por todo o tegumento, com comprometimento nervoso.

L. — 4006 — Biopsia de leprolin-test negativo de 4 dias.

Atrofia da epiderme, atrofia total do corpo papilar e nitida esclerose. No corion ha numerosas e grandes infiltrações lepromatosas típicas, em parte confluentes, formando assim lepromas massiços. Estes lepromas são de estrutura típica, apresentam grande numero de celulas de Virchow e vaculos grandes circundados por gigantocitos. Todas as infiltrações apresentam edema de grau medio e ligeira infiltração por leucocitos polimorfonucleares. Não ha, entretanto, necrose. Ha nitido edema perifocal em torno dos lepromas e entre as fibras colágenas.

A. I. — Obs. VII — 35 anos, brasileiro, internado ha 7 anos.

Forma lepromatosa, inicialmente difusa, posteriormente discretas lesões fulva planas.

L. — 4008 . Biopsia de leprolin-test negativo de 4 dias.

Atrofia de grau medio da epiderme e ligeiro achatamento do corpo papilar. Neste e na parte superior do corion nitido edema. O corion apresenta numerosas e pequenas infiltrações lepromatosas perifoliculares, periglandulares e perinervosas, de estrutura típica. Todas as infiltrações apresentam, entretanto, edema de alto grau, infiltração inflamatória aguda por numerosos leucocitos polimorfonucleares entre os quais numerosos eosinofilos. Ha em certos pontos grandes acumulos de leucocitos com distribuição correspondente de leproma, intenso edema colateral, afrouxamento das fibras colágenas e modificação da colorabilidade destas ao van Gieson. O quadro é bastante típico para a reação lepromatosa espontânea.

Obs. VIII. — O mesmo individuo da obs. III.

L. — 4007 — Biopsia de leprolin-test negativo de 8 dias.

Avançada atrofia da epiderme e do corpo papilar com nitida esclerose. No corion numerosas infiltrações lepromatosas, grandes e pequenas, que por confluir em alguns pontos formam lepromas massiços. Estes apresentam estrutura típica característica, sendo constituídos por celulas de

Virchow e vacuolos circundados por gigantocitos. Os lepromas se apresentam, entretanto, mais ricos em células do que em regra se observa, havendo dentro dos granulomas pequenos focos infiltrados por alguns leucócitos polimorfonucleares e numerosos linfócitos. Predominam nestas infiltrações inespecíficas os linfócitos. Entre os leucócitos há numerosos eosinófilos. Comparando este quadro com as alterações observadas no 2.º e 4.º dia, vemos que os lepromas aparecem novamente bem delimitados pelo tecido conjuntivo. Falta o edema colateral e as fibras colágenas se apresentam bem coradas, não denotando modificação da colorabilidade ao van Gieson.

Obs. IX. — O mesmo indivíduo da obs. II.

L. — 4004 Biópsia de leprolin-test negativo de 15 dias.

Forte achatamento do epitélio e atrofia total do corpo papilar. No corion há um grande leproma e, próximo a este, numerosas e pequenas infiltrações lepromatosas bem delimitadas. Estas infiltrações lepromatosas mostram estruturas regulares, apresentando, entretanto, maior riqueza em células do que é comum observar. Encontram-se dentro dos lepromas alguns leucócitos polimorfonucleares em franca degeneração (cariorexis) e um número relativamente grande de pequenos linfócitos. Todas as infiltrações lepromatosas estão bem delimitadas por tecido colágeno, não havendo edema colateral, nem afrouxamento edematoso dos próprios lepromas. As fibras colágenas em torno dos lepromas apresentam coloração normal ao van Gieson.

Obs. X. — O mesmo indivíduo da obs. IV.

L. — 4012 — Biópsia de leprolin-test negativo de 15 dias.

Leproma extenso e plano no corpo papilar e na camada superficial do derma com atrofia correspondente da epiderme. As infiltrações lepromatosas apresentam estrutura regular, havendo somente em alguns pontos ligeiro enriquecimento em pequenos linfócitos. Há nítida delimitação por fibras colágenas normalmente coradas.

Obs. XI — O mesmo indivíduo da obs. VII.

L. — 4014 — Biópsia de leprolin-test negativo de um mês.

Ligeira atrofia do epitélio e achatamento do corpo papilar. Na camada superficial do corion há numerosas e pequenas infiltrações inflamatórias troncas ricas em pequenos linfócitos. Estas infiltrações estão situadas predominantemente em torno dos folículos e vasos, não apresentando sinais típicos de lepra embora ao exame bacterioscópico revelassem bacilos de Hansen. Trata-se de infiltrações lepromatosas difusas cuja natureza se revela histopatologicamente apenas pela bacterioscopia. As infiltrações nada digno de nota deixam perceber.

N. V. — Observ. XII — 18 anos. brasileira, internada há 5 anos. Forma lepromatosa, com numerosos lepromas disseminados por todo o tegumento.

L. 4019 — Biópsia de leprolin-test negativo de 2 meses.

Sob a epiderme fortemente achatada extenso leproma de estrutura regular. Não foram encontradas alterações inflamatórias agudas, nem alterações do tecido conjuntivo circunvizinho. O leproma está bem delimitado.

DISCUSSÃO E SUMARIO

Resumiremos a seguir as alterações observadas nas diversas fases. Após 48 horas, encontramos, no ponto da injeção, principalmente fenomenos inflamatórios agudos: intenso edema do corpo papilar e parte superior do corion. As infiltrações lepromatosas preexistentes também participam dos fenomenos inflamatórios agudos. Estão edemaciadas, infiltradas por leucocitos polimorfonucleares neutrofilos e, sobretudo, eosinofilos, havendo, em alguns pontos, formação de microabcéssos. Os vasos do interior dos lepromas fortemente dilatados mostram sinais de estase e leucoestase. Alguns lepromas ficam muito afrouxados pelo edema, outros se apresentam completamente necrosados. O tecido colageno perilepromatoso se mostra muitas vezes fortemente edemaciado: a colorabilidade ao van Gieson se modifica. Suas fibras tomam mal a fuchsina e ficam corados ora em marron, ora em amarelo.

Embora ainda presentes, 4 dias mais tarde os fenomenos inflamatórios agudos são de menor intensidade. Persiste ainda a infiltração leucocitaria polimorfonuclear difusa neutrofila e eosinofila e o tecido colageno circunvizinho das infiltrações lepromatosas apresenta forte edema perifocal, perdendo, num dos casos, a colorabilidade normal ao van Gieson. Neste caso havia destruições parciais do leproma e formação de microabcéssos. A participação dos leucocitos eosinofilos é muito intensa.

8 dias mais tarde, o quadro das alterações provocadas mostra apreciavel modificação. Nas infiltrações especificas preexistentes, ainda infiltradas por leucocitos polimorfonucleares neutrofilos e, principalmente, eosinofilos, aumenta o numero de linfocitos. Falta o edema colateral e as fibras colagenas já não apresentam modificação de coloração ao van Gieson. Contrastando com o que se observa no 2.º e 4.º dias, é nitido o limite entre as infiltrações especificas e o tecido conjuntivo circunvizinho, 15 dias após a injeção encontramos apenas ligeiro enriquecimento em linfocitos e dentro dos lepromas, leucocitos polimorfonucleares neutrofilos em degeneração.

Nos casos observados em prazo superior a 15 dias (1 e 2 meses) nada foi possível observar que denunciasse os processos inflamatórios agudos inespecificos que aí tiveram lugar .

Como decorre da leitura das observações precedentes, vê-se que em nenhum dos casos foi possível observar fôcos de degeneração ou necrose fibrinoide, edemas mucoso ou formação de estruturas nodulares. Isto vem demonstrar que deve ser rara a possibilidade de se encontrar no tecido conjuntivo lesões especificas para um estado de hipersensibilidade após a injeção de lepromina em zonas do

derma séde de infiltrações de tipo lepromatoso, como sucedeu nos dois casos que motivaram este trabalho.

E' interessante notar, sem duvida, a semelhança existente entre as alterações produzidas pela injeção de lepromina nos processos de estrutura lepromatosa e as modificações estruturais apresentadas pelos lepromas durante os primeiros dias da reação leprosa expontanea. De fato, as observações anatomo-clinicas de Martins de Castro Filho e Büngeler, feitas nos chamados "nodulos" de reação leprotica expontanea mostraram que, ao contrario do que se pensava, eles não representam, ao menos na maioria dos casos, novos focos de infiltração especifica consequentes a metastases bacilares hematogenicas. São constituídos, sobretudo, por fenomenos inflamatorios de carater inespecifico, que se passam em torno e no interior de infiltrações lepromatosas preexistentes; representam, em suma, reações perifocais em tudo analogas às que se observam na tuberculose. São caracterizadas histologicamente por alterações inflamatorias agudas de grande intensidade, que podem ir até a supuração e destruição completa dos nodulos e infiltrações lepromatosas onde tem séde. Mais frequentemente, observa-se na primeira fase o afrouxamento edematoso das infiltrações lepromatosas preexistentes, intensa hiperemia, com sinais de estase e leucoestase nos vasos, infiltração leucocitaria polimorfonuclear neutrofila e eosinofila no seu interior, bem como formação de microabcéssos, necrose parcial ou total do processo lepromatoso, tumefação e edema do tecido conjuntivo circunvizinho, que perde a habitual afinidade pela fuchsina do corante de van Gieson e se apresenta de cor marron ou mesmo amarela. Desaparece o limite preciso entre o processo especifico e o estroma conjuntivo do derma. Ha, concomitantemente, diminuição do numero de bacilos, cuja quantidade se torna inversamente proporcional à intensidade dos fenomenos inflamatorios reacionais.

O estudo histologico das infiltrações lepromatosas submetidas a injeção do antigeno de Mitsuda, não estando os pacientes nessa epoca em reação leprosa expontanea, vem mostrar que as alterações estruturais assim provocadas são muitas vezes extraordinariamente semelhantes, quando não iguais, às que se observam nos surtos expontaneos de "reação leprosa", principalmente na sua fase inicial, como nos casos das observações II, III, IV e V do presente trabalho.

A verificação desta semelhança, de todo ocasional, sugere novas investigações afim de se determinar si as alterações histologicas do tipo da reação expontanea dependem da natureza da substancia injetada ou si ocorrem após a introdução de qualquer outro antigeno, por outras palavras, si apresentam qualquer especificidade neste sentido.

Embora não se verifique esta ultima hipotese, a qual entretanto, consideramos muito provavel, tendo em vista o fato de que as alterações observadas se circunscrevem aos pontos onde existem alterações especificas e ao tecido conjuntivo das proximidades, conservando-se integro o corion restante, pensamos que o resultado de nossas pesquisas possam servir como argumento experimental em favor da concepção patogenetica admitida por Martins de Castro Filho e Büngeler para a reação lepromatosa expontanea.

A injeção de lepromina sobre o leproma representaria, por assim dizer, com que uma superinfecção artificial cujos efeitos sobre a estrutura dos processos especificos são identicos, ao menos do ponto de vista histologico, aos provocados pela superinfecção endogena, que ocorre na reação leprosa expontanea.

— — — — —

L I T E R A T U R A

- A. F. Martins de Castro e W. Büngeler** Virchow's Archiv B **306**, Heft 2.
F. L. Alayon - Histologia do leprolin-test em lepromatosos. Rev. Bras. Leprol. n.º Especial. Vol. VII. 1939.
Klinge - Erg. Path. 27 (1937) .
Klinge. - Allergie and Entzündung. Jena. G. Fisher, 1937.
S. Schujmann. - Revista Bras. de leprologia. V. **IV** nro. 4 **XII** 1936. pg. 469.
W. Büngeler e J. M. Fernandez. - Virchow's Archie B **305**, Heft 1, 2, 3.

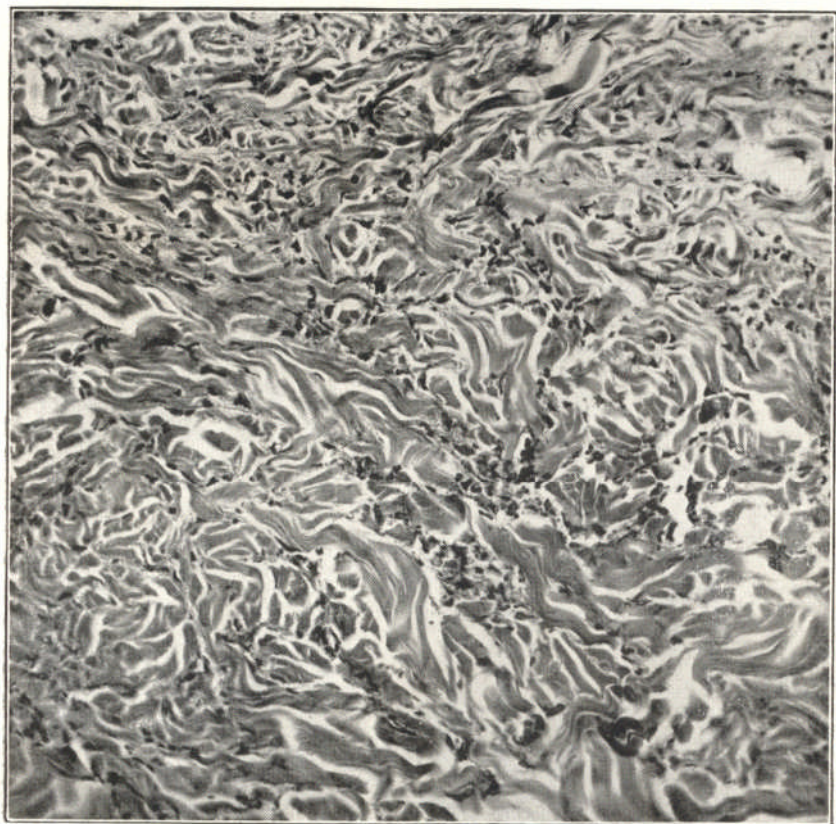


FIG. 1 — Reação de Mitsuda negativa, 24 horas após a injeção. No tecido conjuntivo próximo às alterações lepromatosas encontram-se, apenas, fenômenos inflamatorios agudos. A figura mostra-nos infiltrações leucocitárias polimorfonucleares difusas e detritos celulares nas fendas linfáticas moderadamente dilatadas. Caso da observação numero I.



FIG. 2 — Reação de Mitsuda negativa, 24 horas após a injeção da lepromina. A introdução do antígeno diretamente sobre as alterações lepromatosas levou-as à necrose quase completa (desaparecimento dos núcleos). Nota-se que os fenômenos reacionais (edema, exsudação fibrinosa, etc.) se circunscreveram às lesões específicas. Entre elas podem ser vistos porções do corion perfeitamente conservado. Na parte superior, onde os fenômenos são mais intensos, não há limite preciso entre o tecido conjuntivo perilepromatoso e as infiltrações lepromatosas. Caso da obs. n.º IV.

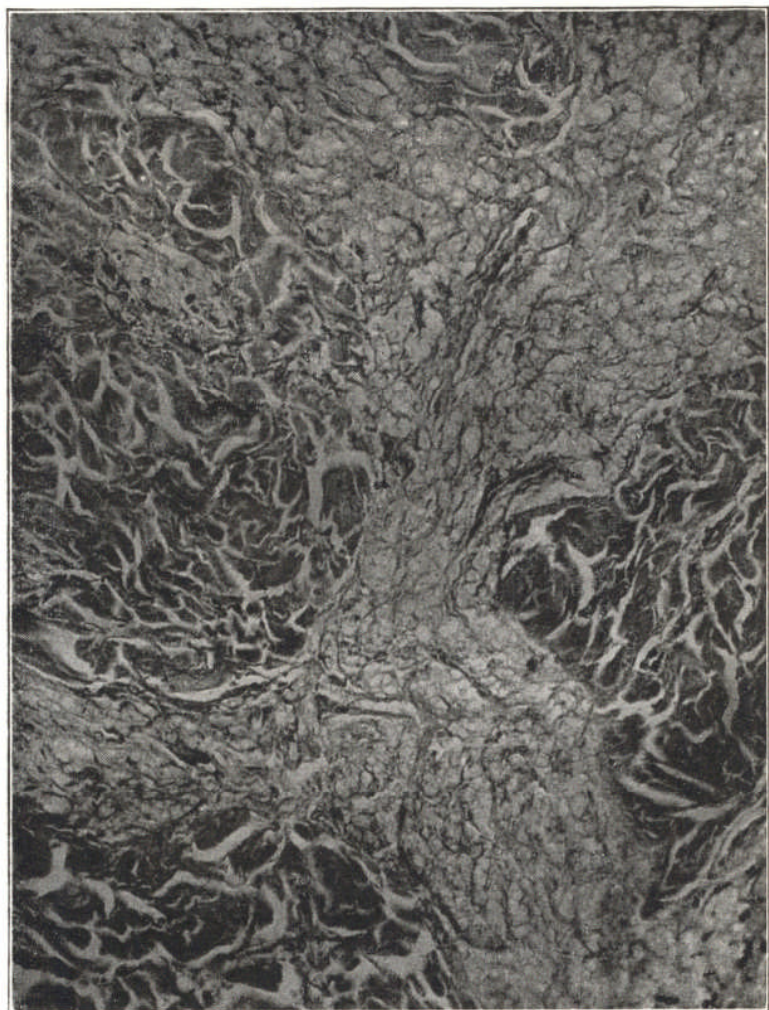


FIG. 3 — Aumento maior do caso precedente. Note-se que o processo degenerativo se circunscreveu exclusivamente aos pontos onde estão localizadas as alterações específicas. O tecido conjuntivo do corion situado entre as mesmas não participa dos fenômenos inflamatórios. Note-se entre o colágeno do corion largas faixas de infiltrações lepromatosas em necrose total. Ligeiro edema do conectivo colateral.

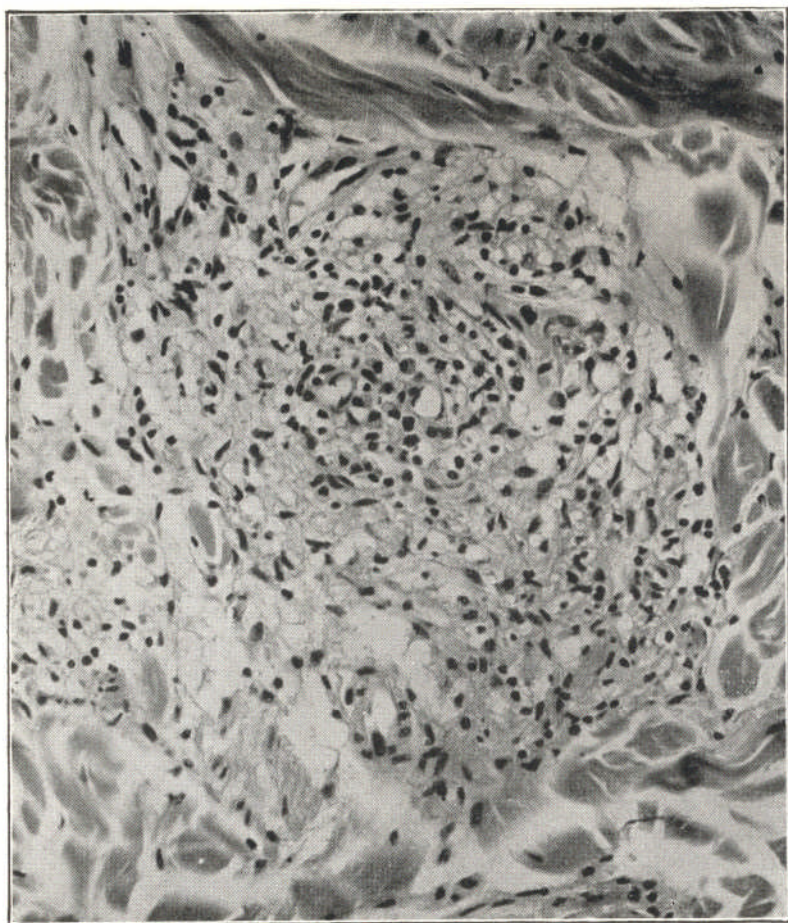


FIG. 4 — Reação de Mitsuda negativa, 48 horas após a injeção. Pequena infiltração lepromatosa mais ou menos afastada do ponto de injeção apresenta forte edema intersticial e infiltração por numerosos leucocitos eosinófilos. Caso da observação n.º II.

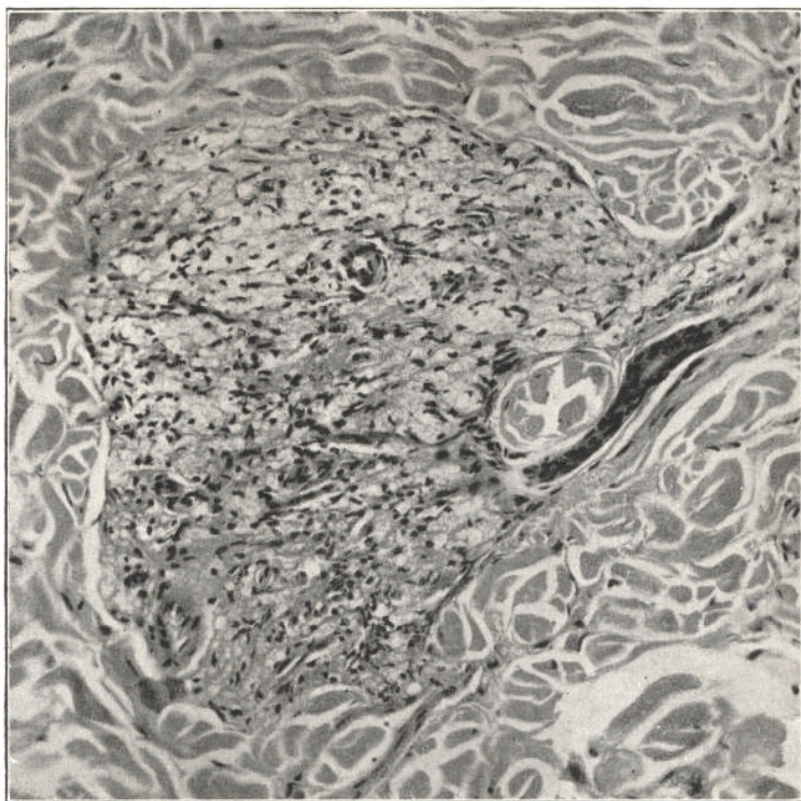
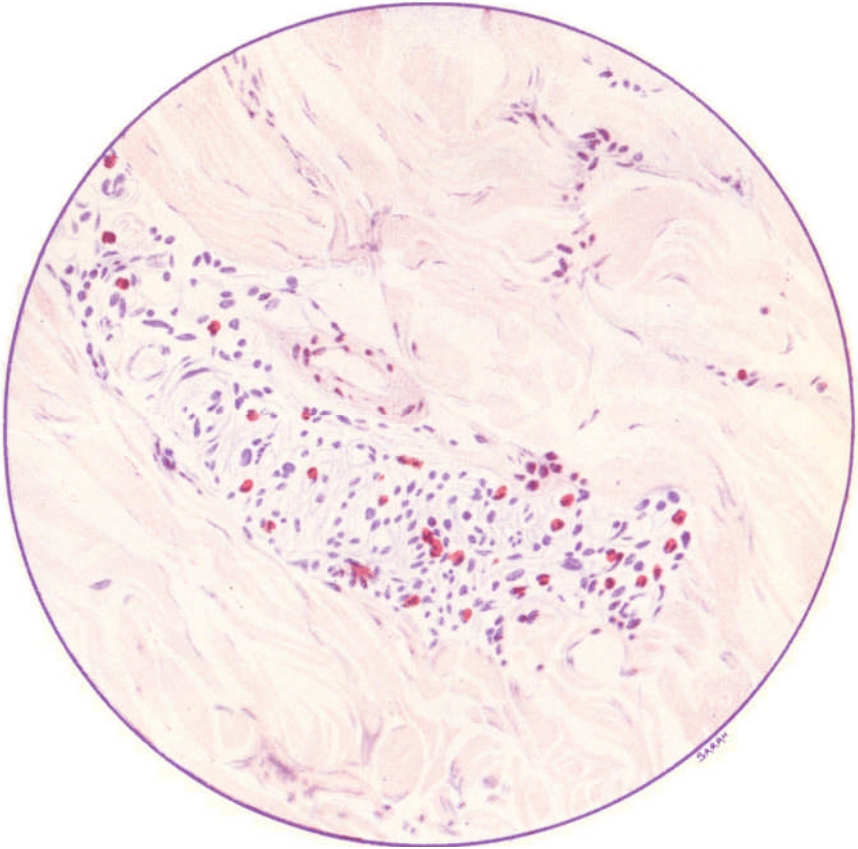


FIG. 5 — Reação de Mitsuda negativa, 24 horas após a injeção. Pequeno leproma apresentando edema intersticial, infiltração leucocitária polimorfonuclear neutrofílica difusa e necroses parciais. Caso da observação n.º III.



2.701

FIG. 6 — Reação de Mitsuda negativa, 48 horas após a injeção. Note-se no pequeno leproma que se achava afastado do foco da injeção, além do edema intersticial, intensa e característica infiltração por leucocitos polimorfonucleares eosinófilos. Caso da observação n.º V.