

INFLUENCIA DOS FATORES ALERGICOS NA PATOGENESE DA LEPRO (*)

A. ROTBERG

Medico do D.P.L., S. Paulo

A inexistencia de um animal receptivel á lepra humana e de uma prova objetiva de reatividade alergica especifica prejudicaram os estudos dos primeiros autores que trataram da influencia de fatores alergicos na patogenese da lepra e de seus diferentes aspetos clinicos e histologicos. Muitos principios estabelecidos foram baseados em estudos comparativos com outras molestias infecciosas, particularmente a tuberculose, tendo sido applicadas á lepra leis gerais de patologia. Seria pois benvinda para a verificacão do valor das teorias correntes, uma prova objetiva do estado alergico individual. como meio de estudar diretamente no doente de lepra as relações entre o tipo que a molestia nele assumiu, de um lado, e seu gráu de reatividade alergica especifica, de outro.

A lepromino-reacção. — As pesquisas realizadas por vários autores a partir de 1909 no sentido da obtenção de uma cuti-reacção diagnostica com antigenos derivados de material lepromatoso foram o ponto de partida do conhecimento atual das reacções alergicas na lepra. Esses primeiros autores esperavam obter com tais antigenos bacilares, reacções positivas nos casos de lepra, com maior razão nos avançados, e reacções negativas nos individuos sãos; no entanto os resultadas foram diametralmente opostos pois se observavam reacções positivas nos sãos e negativas nos baciliferos. Esses fatos não escaparam a Mitsuda, que deles se aproveitou prevendo a sua utilizacão. Conferiu ele á reacção intradermica um valor imunitario que

(*) Publicado nos Relatorios (vol. 5.^a) do 6th. Pacific Science Congress, California, EE. UU., 1939 — Traduzido e condensado pelo autor.

serviu mais tarde para explicar os resultados negativos dos casos lepromatosos e os positivos dos maculosos e principalmente dos adultos sãos que não adoeciam apesar de prolongada residencia em leprosarios. Pesquisas posteriores aceitaram esse valor imunitario tentando ainda conferir reação um carater alergico.

Estudos pessoais — Em trabalho apresentado á Conf. Intern. de Lepra do Cairo, Março 1938, resumimos os diferentes pontos de vista em relação a essas questões e propuzemos os nossos, após o estudo da lepromino-reação (LR) em 1529 individuos sãos e doentes de lepra. Com referencia á natureza da reação consideramo-la representativa tanto de uma sensibilização ao bacilo de Hansen, como de um estado defensivo. Ela seria pois do tipo imuno-alergico, parecendo-se mais com a tricofitina que com a tuberculina. Foi necessario em seguida verificar que tipo e intensidade de reação deveriam ser adoptados como representantes dessa condição imuno-alergica. Estudando os sistemas correntes de leitura da reação em comparação com nossos proprios resultados, chamamos atenção para algumas causas de erro. Decidimos pois considerar como sinal de allergia, em nosso trabalho, apenas o tipo "nodular" da reação, com mais de 5mm de diametro externo, de formação tardia e evolução prolongada (leitura no 30.º dia da injeção intradermica de suspensão bacilar). Antes de entrar diretamente na questão da allergia e patogenese, resumiremos as conclusões epidemiologicas a que tinhamos chegado.

Epidemiologia — Supuzemos serem lepromino-negativos os individuos sãos enquanto permanecem livres de contacto com a lepra: após o contacto, não necessariamente muito intimo, eles adquirem a infecção mas desenvolvem, na maioria dos casos, um estado imunoalergico que os defende contra a invasão bacilar. A LR passa a ser positiva e representa objetivamente a tendencia reativa dos tecidos contra o bacilo de Hansen. Esta imunidade não é apreciavelmente reduzida por molestias debilitantes ou má nutrição.

Uma pequena minoria, contudo, devido a fatores desconhecidos, que supuzemos herdados, não é capaz de desenvolver tal estado imuno-alergico e permanece LR negativo. Dentro dessa minoria estão os individuos que mostrarão mais cedo ou mais tarde as formas bacilares da lepra. Essa eventualidade não é obrigatoria pois que mesmo na ausencia da imunidade especifica o equilibrio ainda é mantido por outra especie de resistencia, inespecifica, que deve ser quebrada para que possam aparecer os sintomas da lepra. Esses "fatores accessorios" que destroem a resistencia inespecifica não estão determinados, mas a debilitação produzida por molestias gerais ou má nutrição seria um deles.

A lesão primaria da lepra — A frequencia da LR positiva na

população são dos países em que a lepra é endêmica sé aproxima de 90% e indicaria que a lepra tem o mesmo caráter de disseminação que a tuberculose. A anatomia patológica e a radiologia nos ajudam a encontrar a lesão primária da tuberculose que sensibilizou o organismo à tuberculina; tais recursos não estão à nossa disposição na lepra. Pensamos que, em vista dessa disseminação extensiva, o mecanismo do ataque bacilar seria bem explicado por inalação da poeira dos ambientes leprosos e pela localização dos germes nas estruturas linfáticas das vias aéreas, propagando-se depois para outros pontos do sistema ganglionar. Esta localização de lesões leprosas latentes é também sugerida pelos achados bacilares nos ganglios de comunicantes de doentes de lepra e por observações idênticas na lepra murina (*).

Período de latência — A contaminação geral da população de áreas endêmicas não permitiria a apreciação do momento exato da infecção. Seria bastante provável que muitos dos que entram em contacto com doentes bacilíferos reconhecidos já possuíssem seu foco primário de infecção latente. Esta consideração nos leva à crítica do chamado "período de incubação". Tal período tem sido considerado nas estatísticas como tendo seu ponto de partida no momento em que o indivíduo entra em contacto com um doente declarado e nós pensamos que geralmente ele já está infectado. Por outro lado, o ponto terminal, isto é, o aparecimento da molestia, dependeria de "fatores acessórios" ligados à depressão da resistência orgânica geral em casos anérgicos; seria pois um fato acidental bem diferente da verdadeira "incubação" no sentido biológico do termo, como se o entende, por exemplo, na sífilis e muitas molestias eruptivas. Julgamos que "período de latência" seria a expressão mais adequada e que os dados estatísticos poderiam ser revistos segundo novas orientações.

Falência das inoculações experimentais — Esta infecção latente explicaria ainda os resultados negativos da maioria das tentativas de inoculação da lepra no homem: De fato, esses homens teriam sido contaminados anteriormente por via natural, em sua maioria, e teriam desenvolvido o estado alérgico, reagindo depois à introdução do material bacilífero, simples variedade "viva" dos nossos atuais antígenos lepromatosos, que são esterilizados. As lesões nos pontos de inoculação, descritas nos primeiros trabalhos, eram seguidas, às vezes, de linfangite e adenite, lembrando muito nossas LR for-

(*) As cicatrizes observadas com certa freqüência na pele de crianças comunicantes lepromino-positivas, e interpretadas por Souza Campos (Rev. Bras. Leprologia 5.º, n.º esp. 99-113, 1937) e por Fernandez (id. 9:337-047, 1941) como sequelas de leprides tuberculoides, nos sugerem hoje a maior probabilidade de primo-infecções cutâneas. (N. do autor).

temente positivas atuais. No entanto, nunca se observou infecção generalizada, excepto no famoso caso do condenado Keanu; embora ele fosse um comunicante e a inoculação não tivesse sido talvez o agente da molestia, pode-se imaginar que a inoculação em pessoas lepromino-negativas tenha mais probabilidades de sucesso, mas unicamente se essa reação negativa for "definitiva"; em caso contrario a inoculação teria, pelo contrario, probabilidades de atuar como uma vacinação, causando a transformação do resultado da LR de negativo para positivo.

Tipos de lepra e reatividade alergica — Dispondo de uma prova intradermica que permite o exame do estado alergico dos pacientes, poderemos relaciona-la com o tipo de lesões leprosas que eles apresentam. Tomando em conjunto os trabalhos anteriores de diferentes autores, podemos resumir suas conclusões como segue: A lepra tuberosa (hoje lepromatosa) é geralmente lepromino-negativa, enquanto que a lepra nervosa e a população sã são muito frequentemente LR positivas. A lepra maculosa é intermediaria: a frequencia mais alta de reações positivas e alcançada pela lepra tuberculoide, praticamente 100%.

Em nosso estudo dividimos 993 casos de lepra de acordo com o tipo de lesão presente (ou a mais grave quando havia varios tipos no mesmo doente). Esta divisão foi feita considerando o aspeto anatomo-dinico e bacteriologico e nos permitiu evitar as muito discutidas classificações de "formas" de lepra; obtivemos 15 tipos diferentes, que foram distribuidos de acordo com sua reatividade á lepromina, em tres grupos principais: o alergico, o anergico e o misto.

Grupo alergico — Este grupo abrange os casos tuberculoides cujas lesões puderam ser diagnosticadas clinica ou histologicamente, de qualquer tipo estrutural (lupoide ou sarcoide). São tambem incluidos aqui os casos com maculas involuidas e espontaneamente cicatrizadas, e a maioria de casos com sintomas nervosos exclusivos.

Grupo anergico — Inclue os varios tipos de maculas baciliferas (eritematosas e discromicas, fulvas) e os lepromas. Tambem cabe aqui a lepra clinicamente inaparente, isto é, sem lesões cutaneas identificaveis mas bacteriologicamente positiva em pontos esparsos do tegumento (lepra difusa).

Grupo misto — Compreende os varios tipos clinicos de maculas não baciliferas, eritematosas, discromicas, com aspetos variados de contorno (regulares, difusas, etc.) e de infiltração (planas, elevadas). Este grupo inclue tambem casos de maculas involuidas de que não se puderam averiguar os precedentes. Todas estas maculas não-baciliferas estavam quasi que igualmente divididas entre lepromino-positivos e lepromino-negativos.

Supomos que a parte alergica compreende as maculas tendendo

para o tipo tuberculoide, enquanto que a anergica include as que tendem para os tipos bacilares e lepromatosos.

Fatores alergicos e não-alergicos na patogenese da lepra. — Concluimos portanto que o estado alergico estabelece a divisão principal entre as lesões leprosas e que é o mais importante fator controlador de sua estrutura e conteúdo bacilar. Ha entretanto circunstancias em que o estado alergico não parece influenciar a evolução dos casos.

O grupo anergico, p. ex., include lesões bacilares com diferentes aspectos clinicos apesar do mesmo grau de reatividade á lepromina. A anergia não e responsavel por esses aspectos variados, que correriam por conta de fatores accessorios independentes da immuno-alergia especifica. Tambem não se observou diferença de reatividade alergica entre ambos os tipos estruturais (lupoide e sarcoide) da lepra tuberculoide.

Tambem no grupo dos chamados casos nervosos puros encontramos tanto individuos alergicos como anergicos, o que fala contra a suposição antiga de "resistencia" das formas "nervosas", mostrando que a localização nos troncos nervosos se faz independentemente do estado alergico geral.

A macula simples, não bacilar. — Vimos que as maculas eritematosas e discromicas figuram tanto nos doentes alergicos como nos anergicos. A explicação mais aceitavel do fato, a nosso vêr, seria admitir que tais maculas representam o primeiro passo na evolução, cujos estadios sucessivos seriam as maculas tuberculoides ou cicatriciais, em caso de allergia, ou as maculas bacilares, lepra difusa, lepromas, com anergia. Tornar-se-ia necessario um estudo de numero maior de casos de ambos os grupos e de sua evolução progressiva para confirmação da hipotese.

Reação leprosa — Nos casos bacilares a reação leprosa é fato de observação comum; caracteriza-se geralmente pelo aparecimento agudo ou sub-agudo de lesões nodulares inflamatórias, acompanhadas ou não de sintomatologia geral, como febre, mal-estar, etc.. O quadro clinico é quasi sempre o do eritema nodoso. Fazem-se referencias, ás vezes, á natureza alergica desses fenomenos. De acordo com o criterio de allergia que estamos adoptando, isto é, o da positividade á lepromina, não podemos concordar com tal opinião já que a reação leprosa é observada geralmente nos casos anergicos e baciliferos. A patogenese da reação leprosa está ligada ao problema geral do eritema nodoso nas varias molestias infecciosas em que ocorre, e sujeita portanto ás sucessivas teorias propostas para a explicação deste ultimo. Si ha alguma questão de allergia especifica na patogênese da reação leprosa, o que nos parece improvavel,

devemos reconhecer que tal alergia não é revelada pela leprominoreação e que deve ser elaborado um novo tipo de prova cutanea.

O periodo ante-alergico — Por analogia com outras moléstias infecciosas alergizantes, damos o nome de periodo ante-alergico ao tempo que corre da primo-infecção á formação do estado de reatividade alergica do organismo. Nada podemos dizer atualmente sobre sua duração. Hipoteticamente poderíamos figurar que, si por qualquer motivo, uma manifestação da molestia ocorresse durante esse periodo, ela poderia ser de tipo bacilifero, tornando-se porem tuberculoide ou involuindo assim que se estabelecesse completamente o estado alergico. Só a observação poderia confirmar a existencia de tais fatos.

Variabilidade do estado alergico — Considerando apenas as leprominoreações tipicamente positivas, pode-se afirmar não ter sido comunicado um unico caso alergico que se tivesse anergizado e lepromatizado. Quanto ao fato inverso, passagem. de LR. negativa para positiva, deve-se admitir a possibilidade de que um caso pesquisado no periodo ante-alergico e portanto LR. negativo venha a sofrer alteração da reatividade quando se instalar a alergia, o que só sucederia, como estamos supondo, nos individuos com "capacidade de alergização".

BIBLIOGRAFIA — (para os 2 trabalhos)

- BONCINELLI, U. — **Gior. Ital. di Dermar. e Sifil.**, 78:630, 1937.
BÜENGLER, W. — **Comunicação á Soc. Paulista de Lepr.**, 10 Junho 1939.
CUMMINS, L. D. e WILLIAMS, E. M. — **British Med. Jour.**, 1:702-703, 1934.
DUBOIS, A — **Bull de la Soc. de Path. Exot.**, 29:649-61, 1936.
FERNANDEZ, J. M. M. — **Revista Brasil. de Leprologia**, 6:425-430, 1938.
MITSUDA, K. — **III Conf. Internat. de la lèpre**, Strasbourg, 219-220, 1923.
ROTBERG, A. — **Revista Brasil. de Leprologia**, Vol. 5, n.º especial 45-97, 1937.
SCHUJMAN, S. — **Rev. Brasileira de Leprologia**, 4:469-478, 1936.
-

SOCIEDADE
F A B B E
FABRICA • APARELHOS • BATERIOLOGICOS • BIOLOGICOS • ESTERILIZADORES
LIMITADA

INDUSTRIA DE: AUTOCLAVES — ESTUFAS PARA CULTURAS, GERMINAÇÃO — SECADORAS E ESTERILIZADORAS — DISTILADORES — CONCENTRADORES NO VACUO — EXTRATORES DE VITAMINAS — FORNOS "PASTEUR" — BANHOS-MARIA — APARELHO PARA FABRICAÇÃO DE MAGNESIA FLUIDA — LAVADORES E ESTERILIZADORES DE AMPOLAS — MAQUINAS PARA POMADAS E COMPRIMIDOS — BICOS A' GAZ E A' ALCOOL — SALAS DE ESTERILIZAÇÃO, ETC. ETC.

RUA DOS PROTESTANTES N. 156 — TELEFONE 4-3817
End. Teleg.: "SOCIFABBE" Cx. Postal 2542 — São Paulo — Brasil

LABORATORIO KALMO
Secção Industrial de **VICENTE AMATO SOBRINHO & Cia.**
SÃO PAULO

HEPACRITAN COFA

Principio antitoxico do Fígado, segundo o metodo de Forbes.

Cada ampola de 1 cc. contem:

Fração antitoxica do Fígado: 1 Un. Rato
(Correspondente a 50 grs. do orgão)

INDICAÇÕES

Molestias hepaticas — Intoxicações exogenas e endogenas — Toxiemias infecciosas — Pre e post-operatorio — Prevenção dos accidentes toxicos no emprego dos arsenobenzóis e da sulfanilamida — Estados alergicos — Uremia e Toxiemias gravidicas, etc..

USO INTRAMUSCULAR

Casa Cirurgica

MARTINS, COSTA & CARVALHO

CIRURGIA — MOVEIS PARA
CONSULTORIOS

Artigos em geral para
MEDICOS, PARTEIRAS, HOSPITAIS
E FARMACIAS

Rua José Bonifacio, 192 - Sob.
S. PAULO (Brasil)

FORMINOTHERPE

5 ampolas de 10 c.c.

FORMULA

Cada ampola contém:

Glicose	3,0 gr.
Hexametileno-tetramina	0,5 gr.
Agua	q. s. para 10 cm ³ .

Classe VII

Industria Brasileira

Licenciado pelo D.N.S. sob o N.º 387 em 16-10-41

Farm. resp.: A. BRUNO

Lab. Brasileiro de Therapeutica Ltda.

C. Postal, 3018 — Rua S. Joaquim, 381 — Telef.: 7-2955
S A O P A U L O