

CONSIDERAÇÕES SÔBRE O ERITEMA NODOSO NA LEPROA *

**Prof. . MÁRIO ARTOM e
d.r HUBERTO CERRUTI**

Um dos fatores que sem dúvida mais contribuíram na determinação das novas diretrizes da moderna patologia geral é o da aquisição dos conceitos relativos à alergia, aquisição esta, da qual é corolário o conceito imunitário que hoje domina na interpretação da evolução clínica dos processos mórbidos infecciosos.

O conceito da alergia é um dos mais complexos e discutidos na medicina. Nós não voltaremos sobre as diversas interpretações que lhe foram dadas, pois sobre elas, um de nós (Artom) (1) . anteriormente, já tratou de modo exaustivo. Lembraremos somente que, em nossa opinião, à palavra alergia deve ser dado um significado muito restrito, limitando-a ao campo das infecções e considerando-a como a demonstração da existência de um equilíbrio instável entre a hipersensibilidade para o vírus patogênico ou para as suas toxinas, e a aumentada resistência orgânica determinada pela doença com a penetração das primeiras cargas do próprio vírus, que atuam com mecanismo vacinal.

A importância da alergia em face da lepra não precisa ser posta em evidência entre vós. São demais conhecidos por todos vós, para não nos deter em ulteriores considerações, os estudos importantíssimos sobre a reação de Mitsuda, sôbre o seu valor prognóstico e, especialmente, os estudos sôbre o fundamento imunológico da assim chamada lepra tuberculóide em contraste com o estado receptivo anérgico da forma lepromatosa.

O conceito da alergia, num primeiro tempo suficientemente simples e linear, sucessivamente se demonstrou incapaz para explicar todos os complexos fenômenos que se foram observando na evolução das moléstias infecciosas e por isso ao lado das primitivas observações se, criaram novas aquisições doutrinárias ou experimentais ao mesmo tempo que a nomenclatura se tornou mais complicada, muitas vêzes, prejudicando mais a clareza do que pre-

(*) Apresentado na sessão de 16 de junho de 1.945 da reunião conjunta das Sociedades Mineira de Leprologia e Paulista de Leprologia, na Colônia de Santa Fé, em Três Corações, Minas Gerais.

enchendo as lacunas ou eliminando as dúvidas, relativas aos fenômenos observados.

Ao lado do conceito da alergia, e segundo alguns autores em contraste com êle, surgiu o, de patergia que determinou uma série ainda não acabada de discussões. Como, fizemos em relação à alergia, queremos definir o que, segundo nós, deverá ser considerado como fenômeno patérgico, antes de entrar no estudo dos conceitos pormenorizados a êle relativos.

Não nos parece o caso de entrar no mérito das conhecidas discussões sôbre os diversos conceitos de patergia, dos quais já trataram Gröer (2 e 3) e Rössle (4) , nem nos parece praticamente admissível uma distinção entre patergias específicas e inespecíficas, porquanto nós nos encontraríamos em sérias dificuldades para determinar depois os limites entre as entidades derivadas de umas e de outras.

Inversamente, se seguirmos como já fizemos para a alergia, os conceitos gerais (que nos parecem os únicos utilizáveis com as finalidades propostas nesta comunicação) , seguindo as tratções de Rössle (4) , de Urbach (5 e 6) e de Keller (7) , podemos simplificar a nossa opinião do seguinte modo:

As patergias, como já indicou Rössle (4) , podem definir-se como *manifestações patológicas diversas (aumentadas ou diminuídas) de um substrato de reação e em dependência de modificações adquiridas pelo mesmo substrato*, conceito êste que determina limites, pois exclui as modificações constitucionais e diatésicas.

As patergias podem ser divididas em alérgicas (alergia) e paralérgicas (paralergia). Provavelmente existem também patergias não alérgico paralérgicas que podem explicar uma série de fenômenos que não correspondem aos requisitos da alergia e da paralergia observáveis em muitos campos da patologia e da clínica e cujos limites ainda não é possível definir (por exemplo, o fenômeno de Swarzmman-Sanarelli) .

Por patergia alérgica (alergia) podemos considerar *as manifestações patológicas diversas (aumentadas ou diminuídas) substrato de reação preparado pela ação de um antígeno e como expressão de uma reação específica antígeno-anticorpo*.

As reações alérgicas são traduzidas por vários aspectos que se procura hoje catalogar com a finalidade de uma aplicação clinica. Distinguem-se, de fato, reações hiperérgicas, reações hipoérgicas e reações anérgicas. Nos dois primeiros casos o substrato é aparentemente hipersensível, quer ele reaja com mais eficácia e com finalidades geralmente benéficas (hiperergia), quer êle reaja com menos eficácia (hipoergia).

Nas condições de anergia o substrato é aparentemente insensível quer esta insensibilidade tenha como fundamento a máxima incapacidade de defesa (anergia negativa-hiperreceptibilidade absoluta) .

Por patergia paralérgica (paralergia) podemos entender *as manifestações patológicas diversas (aumentadas ou diminuídas) de um substrato de reações já preparado por uma alergia específica em face de um alérgeno diferente do primitivo*. E' êste um estado que acompanha freqüentemente a patergia alérgica e que se manifesta, em geral, como um aumento de disposição à flogose (Keller) (7).

E' lógico pensar que pertençam a êste tipo de reação abnormes as que vão sob o nome de metalergia de Urbach, de héteroalergia etc..

Sem entrarmos em muitas exemplificações lembraremos em tal propósito a importância que sobre a evolução clínica e sobre a reatividade cutânea da tuberculose assume o estado alérgico devido à precedente infecção luética e vice-versa, os exemplos numerosos de manifestações alérgicas por micetos desencadeados por superposição a outras doenças alergizantes; a importância que as modificações alérgicas que acompanham as doenças exantemáticas têm na determinação de uma sensibilização e de uma hiperreação como também de uma hiporreação ou de verdadeira areação a alérgenos das mais variadas espécies etc. etc..

No que concerne à lepra a importância dos fenômenos de patergia alérgica ou alergia específica, como já dissemos, é seguramente afirmada. As observações clínicas nos induzem a pensar que provavelmente deve ser também para tal afecção aceita a lei geral que domina a evolução das formas infecciosas, pela qual as cargas imponentes de um microorganismo, também se escassamente patógeno, ou cargas pequenas de um altamente virulento penetrando em indivíduo são, são capazes de arrastar rapidamente qualquer forma de defesa contra êles oposto pelo indivíduo até provocar uma grave forma mórbida na gênese da qual não entram equilíbrios de caráter alérgicos (lepra lepromatosa) .

Quando, inversamente, as cargas são pequenas ou fraquíssimas (como provavelmente acontece freqüentemente no halo do foco infectante) ou se trata de um microorganismo de escasso ou de atenuado poder patogênico, neste caso para explicar a patogênese da moléstia é lógico, e confirmado também por fatos experimentais, tomar em consideração, especiais modificações de tipo alérgico-imunitário adquiridas pelo substrato orgânico do indivíduo (lepra tuberculóide).

Inversamente, no próprio campo da lepra a possibilidade da existência de fenômenos do tipo patérgico paralérgico não nos parece tenha sido suficientemente examinada e discutida.

Existe sôbre o argumento um trabalho verdadeiramente completo e ôtimamente orientado, feito em 1.936, por Mendes e Grieco (8) onde tais autores, depois de terem amplamente exposto os dados doutrinários sôbre os quais se fundam os conceitos de alergia e de patergia, concluem serem as assim ditas, reações leprosas, um fenômeno de paralergia. O argumento tratado neste trabalho que acabamos de citar merece, segundo nós, ser retomado e as conclusões, às quais os autores supracitados chegaram, reconsideradas. Por isso nós, ponderando todos os dados, de que dispúnhamos, procuramos enfronhar-nos melhor do assunto.

Nós limitamos a uma menor amplitude o campo da paralergia do que fizeram Mendes e Grieco (8), em conseqüência do nosso conceito, que se devam manter separados da alergia os fenômenos de idiossincrasia e de anafilaxia; limitamos ainda o campo das nossas observações a alguns aspectos das formas leprosas e, com tal modificações de conceito, nós chegamos a conclusões que fundamentalmente concordam com as dos autores acima citados.

Sem referir pormenores pouco aptos a uma exposição rápida e que eventualmente encontrarão lugar e desenvolvimento maior num trabalho sucessivo, e sem poder chegar a afirmações categóricas, nós achamos no que concerne ao eritema nodoso (1) da lepra que a hipótese de ter êste, como base de sua gênese, um fenômeno de patergia paralérgica encontre muitos elementos favoráveis.

(1) — Nós preferimos distinguir a denominação de "eritema nodoso" da de "reação leprótica" ou "reação leprosa", que nos parece implicar excessivamente num conceito de reação de fundo bacilar e indica mais um fenômeno geral do que cutâneo localizado e substituindo a de "nódulo de febre" que nos parece a tradução de uma denominação ilógica, enquanto que o fenômeno febril é acaraterístico e inconstante. A manifestação da qual tratamos, observada, especialmente, na lepra bacilar não diversifica fundamentalmente do eritema nodoso intercorrente em muitas outras doenças infecciosas: de fato corresponde perfeitamente, sob o aspecto histopatológico, e muito pouco diversifica sob o aspecto clínico, enquanto que morfológicamente os caracteres do elemento constitutivo são idênticos e sômene a evolução é mais lenta, a involução mais tardia; fenômeno esse que pode ser posto em relação com o caráter geral de lentidão e de cronicidade da evolução da moléstia de Hansen em comparação com outras formas mórbidas no decurso das quais se observa o aparecimento do eritema nodoso.

Além disso não consideramos oportuno no estado atual, em que não há uma nomenclatura definitiva para as variedades leprosas, mo-

Sob o aspecto clínico nós temos elementos bem probatórios em favor de tal hipótese. O aparecimento inesperado; a repetição cíclica das recidivas sem que fatores ligados a evolução da doença as justifiquem; o caráter flogístico das manifestações já induzem a pensar na intervenção dum elemento estranho que se superponha, que substitua, que supere o andamento normal da infecção regulada pelo complexo dos fenômenos imuno-alérgicos por ela provocados. Não raro são encontrados na literatura exemplos onde são imputados como fatores provocantes pelo aparecimento de eritema nodoso em leprosos, doenças intercorrentes (tifo, gripe, varíola, sífilis etc.) .

Nós achamos que a tuberculose possa mais do que qualquer outra doença constituir o fator inespecífico que determine oscilações do estado alérgico do leproso. Sabemos quão importante é o papel que assume a tuberculose como fator determinante de reatividade alérgica no homem, tanto que sôbre a observação dos fenômenos que acompanham essa doença foi criada tôda a teoria da alergia. Ora, nós vivemos num país onde existem entrelaçadas e, com muita probabilidade, reciprocamente influenciadas, duas pandemias, a tuberculosa e a leprosa determinadas por germes semelhantes provocando ambas fenômenos alérgicos do mesmo tipo; seria ilógico pensar que não acontecesse em alguns casos uma soma desses dois elementos, um variado interferir dos fenômenos por eles provocados, e, finalmente, que uma não possa constituir o substrato da reação alérgica determinada pela outra.

Os estudos gerais sôbre o eritema nodoso já nos dão repetidas confirmações da possibilidade de uma gênese patérgica desta forma mórbida.

Sem nos deter em dados bibliográficos, os trabalhos de Magni (25), Stokes (26), Troisier (27), Zoeller e Coudray (28), sôbre hibridismo reumático-tuberculoso na gênese do eritema nodoso, de Stokes (26) e de Massini (29), sôbre o eritema nodoso gonocócico nos tuberculóticos etc., constituem exemplos bem claros. Porque não admitir mecanismo igual para o eritema nodoso na lepra?

dificar a denominação que é consagrada pela quase unanimidade dos autores precedentes. Nas reações observadas na evolução da lepra as formas eritêmato-nodulares são, sem dúvida alguma, as mais freqüentemente observadas e para citar sômente alguns autores lembraremos os que, referindo-se a elas, as denominam de eritema nodoso: Hallopeau e Fouquet (9). Hallopeau e Grandchamp (10), Hallopeau e Macé de Lépinay (11), Serra (12), McDonald (13), Pagniez (14), Barthélemy (15), Radaeli (16), Barrera e Peña Chavarria (17), Tachau (18). Leger (19), Jaja (20), Marneffe (21), Murata (22), Sugai e Mononobe (23), Casazza (24) etc.

Nós sabemos que essa sintomatologia aparece também nas formas lepromatosas, e sabemos, de outro lado, que por todos os seus caracteres o eritema nodoso reveste o tipo de manifestação alérgica. Como podemos pensar que esteja em causa um alérgeno específico, quando sabemos que os tecidos tegumentares são insensíveis a êle, em consequência da alergia específica característica de tal forma de lepra? Não é mais lógico pensar que estejam em causa alérgenos não específicos em fase dos quais o organismo reage e que possam provocar no tecido uma reação patérgica de modo que se produza uma reação tetrina localizada, possível, como fenômeno intercorrente, mesmo em indivíduos constitucionalmente anérgicos?

Na assim chamada lepra tuberculóide reacional, fenômeno que tem sem dúvida pontos de contacto, mas que, segundo nós, não se pode identificar com o eritema nodoso da lepra lepromatosa, nós podemos pensar que em alguns casos se possa tratar de fenômeno de patergia alérgica no sentido que no individuo sensível ao alérgeno específico uma nova carga de tal agente possa provocar a sintomatologia observada. No lepromatoso devemos "a fortiori" invocar a intervenção de um elemento não específico capaz de quebrar a anergia existente.

Também o fato da acentuada capacidade que o iodo tem em provocar o aparecimento do eritema nodoso nos leprosos pode confirmar a nossa hipótese. Sabemos que nos tuberculosos foi freqüentemente observada não só a provocação de oscilações amplas no estado alérgico, como também o aparecimento de sintomatologias, devidas a essas modificações da reatividade específica, depois da administração desse medicamento. Os trabalhos de Radaeli (30) concernentes ao aparecimento do "lichen scrofolosorum" e os de Adamson (31) sobre as tuberculides pápulo-necróticos sucessivas a terapêutica iódica são alguns dos muitas exemplos existentes na literatura. Igualmente são de mais conhecidos os trabalhos que demonstram a importância que assume o catamênio e a gravidez na determinação da modificação do estado alérgico não só na tuberculose como também em muitas moléstias constitucionais. Mecanismo igual pode ser considerado na determinação dos fenômenos eritêmato-nodulares da lepra que freqüentemente se manifestam no curso desses estados fisiológicos.

Nós poderíamos, muito mais longamente, deter-nos em fazer hipóteses, em expor argumentações e em deduzir relações sobre o argumento, mas não queremos abusar da vossa paciência nem ultrapassar o tempo regulamentar das comunicações.

Um último argumento que nos resta mencionar para a, confirmação dos nossos conceitos é o quadro histopatológico.

Nestes últimos anos alguns autores quiseram criar um quadro histopatológico característico para o fenômeno alérgico e um para o fenômeno patérgico, pondo em relevo diferenças entre os dois, a ponto de criar esquemas para a sua diferenciação.

Nós achamos que isso seja querer demais da observação histopatológica. E' certo, porém, que a maior intensidade dos fenômenos flogísticos já clinicamente evidenciáveis nas reações patergicas em comparação com as alérgicas, que, em geral, são mais dissimuladas, mais lentas do que as primeiras, encontra um cotejo na histopatologia correspondente.

Nós não temos elementos para dizer se existem diferenças histopatológicas substanciais entre as chamadas "reações leprosas" que complicam as formas tuberculóides e que representariam um fenômeno de patergia alérgica e as que aparecem no decurso da doença e que têm origem patérgica paralérgica, não sabemos se, nestas últimas, os fenômenos inflamatórios são mais imponentes do que naqueles o que seria de grande importância verificar.

Podemos afirmar que histopatologicamente no eritema nodoso da lepra bacilar encontramos, em geral, sinais de reação inflamatória inespecífica imponente, fenômenos de hiperemia intensa, exsudação fibrinosa intersticial que provoca edema difuso dos tecidos, em suma, os bem conhecidos caracteres da reação focal e perifocal aguda.

Provavelmente tal reação interessa preexistentes lesões de lepra, inaparente clinicamente, mas o rompimento do equilíbrio texturino existente entre o agente causal e a defesa orgânica deve ser de origem alérgica e não pode, segundo nós, encontrar razão de ser senão em elementos alergizantes de caráter inespecífico.

RESUMO

Os autores se propõem, no presente trabalho, a estudar a possibilidade da existência de fenômenos do tipo patérgico paralérgico no campo da lepra.

Expõem os conceitos pessoais sobre a definição e os limites de alergia e de patergia e sobre as relações intercorrentes entre as diversas modalidades de extrinsecação desses fenômenos.

Consideram, em particular, os elementos eritêmato-nodulares que freqüentemente se manifestam na evolução da lepra .

Acham que se deva conservar a denominação de eritema nodoso, porquanto é essa a nomenclatura clássica das formas clinicamente e histopatologicamente iguais as que se apresentam na evo-

lução de outras moléstias infecciosas e com as quais, com muita probabilidade, tem identidade de mecanismo patogênico.

Baseados em considerações pessoais e nos dados da literatura anterior relativa aos eritemas nodosos que aparecem no curso de outras infecções, concluem ser admissível que na evolução da lepra a intervenção de doenças intercorrentes, de estados fisiológicos ou patológicos, de agentes terapêuticos possam constituir os elementos inespecíficos que se superpõem, determinando no tecido uma reação patérgica causadora do eritema nodoso.

Confirmam esta hipótese não só as observações clínicas como também os achados histopatológicos do eritema nodoso leproso.

— A B S T R A C T —

Considerations on Erythema Nodosum in Leprosy.

The authors' proposition in this work was the study of the possible existence of pathergic parallergetic phenomena in leprosy.. Personal concepts about definition and limitation of allergy and pathergy are given as well as about interrelationship between the diverse aspects of exteriorization of those phenomena.

The erythematous nolidar elements frequently seen during the evolution of leprosy are particularly considered. The authors think that the name erythema nodosum should be conserved, as this is the classical designation given to clinically and pathologically similar facts occurring during the evolution of other infectious diseases, and very probably with the same pathogenetical mechanism.

Based upon personal considerations and upon data of previous literature regarding the erythema nodosum of other infections, the authors conclude that it is admissible that intercurrent diseases physiological or pathological conditions and therapeutical agents may be the inespecific elements that, added to leprosy evolution, produce in the tissues the pathergic reaction responsible for erythema nodosum. This hypothesis is confirmed both with clinical observations and pathological findings in leprous erythema nodosum.

BIBLIOGRAFIA

- 1) — ARTOM, M. — **A alergia em dermatologia.**
Rev. méd. brasil., 6(14): 737-763. 1.943.
- 2) — GRÖER, F. v. — Die Haut als Schutz- und Immunitätsorgan. Klin. Wchnschr., 6(3): 97-103, 1.927.
- 3) — GRÖER, F. v. — **Die Reaktionsfähigkeit der Haut.**
Deliberations Congressus Dermatologorum Internationalis. IX — Budapestini, 1: 227 e 228, 1.935.
- 4) — RÖSSLE, R. — **Die nosologische Stellung der Rheumatismus**
Klin Wchnschr., 15(23): 809-814, 1.936.
- 5) — URBACH, E. — **Klinik und Therapie der Allergischen Krankheiten.**
Verlag von Wilhelm Maudrich, Viena, 1.935.
- 6) — URBACH, E. — **Allergy.**
Grune e Stratton, New York, 1.945.
- 7) — KELLER W. — **Über gewebstoffwechselunter-Serchuagen am Tuberkulose - infizierten arganismus.**
Klin. Wchnsch., 6(52): 2.460-2.462, 1.927.
- 8) — MENDES, E. e GRIECO V — **Interpretação da reação leprotica, suas relações com a parallergia.**
Rev. brasil de leprologia, 4(número especial) 1-25, 1.936.
- 9) — HALLOPEAU, H. e FOUQUET — **Sur différentes formes de poussées lépreuses.**
Ann. de dermat. et syph., 2(4.a série): 262-266. 1.901.
- 10) — HALLOPEAU, H. e GRANNDCHAMP — **Diagnostic des léprides érythemateuses et de l'érythème nouveau.**
Ann. de dermat. et syph. 6 (4.a série): 444 e 445, 1.905.
- 11) — HALLOPEAU, H. e MACÉ de LÉPINAY — **Nouvelle poussée de nodules érythémateuses chez une lépreuse.**
Ann. de dermat. e syph., 7 (4.a série): 695-697. 1.906.
- 12) — SERRA, A. — **La lepra. Ricerche anatomo-patologica e considerazioni anatomica-cliniche.**
Gior. ital delle mal. ven. e dela pelle, 62: 320-419, 527-648, 1.921.
- 13) — McDONALD, J. — **Treatment of leprosy with the dean derivatives of chaulumogra oil.**
J. A. M. A., 75 (22): 1.483-1.487, 1.920.
- 14) — PAGNIEZ, P — **De la nature de l'érythème nouveau.**
Presse méd., 30(14): 149-151, 1.922.
- 15) — BARTHÉLEMY. R. — Quelques notions récentes sur l'érythème nouveau. Gaz. d. hôp., 95(41): 665-667. 1.922.
Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskr., 7:32, 1.923.
- 16) — RADAELI, F. — Malattie cutanee.
Vallardi, Milano, 1.934, pág. 89.
- 17) — BARRERA, F. de P. e PEÑA CHAVARRÍA, A. — The acute exanthem of leprosy.
Bull. Johns Hopkins Hosp., 35(339): 147-158, 1.924.
Arch. Dermat. e Syph., 10: 518, 1.924.
- 18) — TACHAU, P. — **Erythema exsudativum multiforme und nodosum.**
Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten von J. Jadassohn., 6/2: 584-677, 1.928.
- 19) — LEGER. M — **Remarques cliniques sur la lepra.**
Bull. Soc. path. exot, 20: 577-579, 1.927.

- 20) — JAJA — **II vaccino del Dostal nella terapia della lebbra.**
Arch. Ital. di dermat sif., 3: 475, 1.928.
- 21) — MARNEFFE, H. — **Erythème noueux chez une lépreuse en cours de traitement.**
Bull. Soc. path. exot., 21: 737-741, 1.928.
- 22) — MURATA, M. — **Ueber Erythema nodosum leprosum.**
Japan. Zeitschr. f. Dermatol. u. Urol., 12: 1.013, 1.912.
- 23) — SUGAI T. e MONONOBE, I. — **Histologischer Befund des Erythema nodosum leprae.**
Japan. Zeitschr. f. Dermatol u. Urol. 13: 11, 1.913.
- 24) — CASAZZA, R. — **Nota clinica sulle eruzioni acute nei lebbrosi con particolare riguardo all'eritema nodoso lebbroso.**
Gior. Ital. di dermat e sif.. 70(3): 529-556, 1.929.
- 25) — MAGNI — **Le reazioni tubercoliniche nel reumatismo articolare e nell'eritema nodoso.**
Riv. Di clin. pediat (1): 2, 1.927.
- 26) — STOKES, J. H. — **Erythema nodosum and tuberculosis. Report of a case terminating in tuberculous meningitis, with necropsy.**
Arch. Dermat. and Syph., 3: 29-31, 1.921.
- 27) — TROISIER — **La nature de l'erithème noueux.**
J. de méd. et chir. prat., 93(20): 784, 1.922.
- 28) — ZOELLER, e COUDRAY — **Erythème noueux et tuberculose.**
Presse méd.. 31(26): 307, 1.923.
- 29) — MASSINI, R. — **Erythema nodosum. Beziehungen zu andern Krankheiten und besonders zur Tuberculose.**
Schweiz. med. Wchnschr., 57(30): 708-713, 1.927.
- 30) — RADAELI, A. — **Cute ed immunità nella tubercolosi. L'importanza dei cuti vaccini nella cura della tubercolosi cutânea.**
Gior. Ital. di dermat e sif.. 68: 1.181-1.225, 1.927.
- 31) — ADAMSON, H. G. — **The tuberculides of the skin and their treatment.**
VIII — Congrès International de Dermatologie et de Syphiligraphie, Copenhague. : 312-324, 1.930.

Endereço dos autores: Av. Brigadeiro Luiz Antônio, 167 e Trav. 7 de Abril.
19, Ap. 50 (São Paulo), respectivamente.