

HISTOLOGIA PATOLÓGICA DA LEPRO TUBERCULOÍDE

FERNANDO LECHEREN ALAYON

e

PAULO RATH DE SOUSA

Ao estudar a histologia patológica da lepra tuberculóide individualizada em 1898 por JADASSOHN, temos que nos cingir às suas manifestações cutâneas e nervosas periféricas, visto que na literatura médica não se encontra qualquer trabalho sistematisado das lesões viscerais, a não ser o de ARNING, que afirma tê-las encontrado 11 vezes em 17 autopsias, achado este não confirmado ulteriormente por outros autores. Sobre este assunto voltaremos ao tratar da lepra tuberculóide visceral. Temos a impressão que o quadro histológico do granuloma tuberculóide da lepra é, embora em grau menor, sujeito a variações regionais como o é o quadro clínico. Essa impressão está fundamentada no estudo das descrições feitas pelos autores em diversos países que verificaram alterações que não foram confirmadas pela unanimidade dos pesquisadores. E' verdade, porém, que os estudos feitos sobre as alterações microscópicas da lepra tuberculóide foram baseados, via de regra, em um número limitado de casos, o que tem impedido uma boa visão do conjunto. E' mérito de pesquisadores brasileiros, principalmente de PORTUGAL e RABELO JÚNIOR, haver pela primeira vez, realizado em farto material o estudo minucioso das alterações histológicas da l.tb., chegando à sistematisação dos seus tipos estruturais.

Achamos supérfluo descrever o conjunto de alterações que caracteriza o quadro do granuloma tuberculóide, já suficientemente conhecido de todos. Assinalaremos a seguir as principais alterações encontradas pelos estudiosos do assunto afim de oferecer um termo de comparação para confronto com o granuloma tuberculóide da lepra, tal como o estamos habituados a ver em nosso meio.

Da literatura antiga só citaremos os trabalhos que têm algum interesse: KLINGMÜLLER no seu livro traz a literatura completa até 1930.

O achado de células gigantes em lepromas, por THOMA, RAMON Y CAJAL e SCHAEFFER, bem como a verificação de necrose em lepromas, tendendo à ulceração feita por BABES, há longo tempo, não

devem ser interpretados como a descoberta das primeiras manifestações tuberculóides da lepra. DARIER (3.º Congresso Internacional da Lepra, 1923) assinalando estes fatos faz notar que "nestas minúcias de estrutura da lepra tuberosa nada há que verdadeiramente lembre o processo tuberculoso". A existência de gigantócitos no processo lepromatoso também é assinalada por MICHELAZZI em 1902.

JADASSOHN, KLINGMÜLLER, MERIAN e outros observaram a *destruição ou fragmentação das fibras elásticas* no interior dos focos infiltrativos.

TEBBUT, no estudo minucioso que faz de 4 casos, observa duas vezes no interior de células gigantes, alguns corpúsculos arredondados ou ovalares, de duplo contôrno, que se coram intensamente pela hematoxilina. Corpúsculo semelhante foi por Ele encontrado livre no centro de um nódulo. Sugere que esses corpúsculos sejam interpretados como restos de pêlos, como analogamente o tem feito UNNA JUNIOR. Em nosso abundante material nunca encontramos algo que se lhe possa comparar. Nêsse trabalho acentua que "os nervos mostram substituição fibrosa evidente e o perinervo está espessado". Pelo exame histológico de um gânglio engorgitado situado na proximidade da lesão cutânea descobriu disseminados por todo o corte grupos de células epitelióides semelhantes às da pele, formando nódulos redondos", junto aos quais verificou ainda a presença de algumas células gigantes. Segundo o autor, os nódulos se acham em pleno tecido linfático, em contacto direto com as células linfóides, sem encapsulação por tecido conjuntivo. Não há infiltração leucocitária, dilatação vascular nem presença de bacilos. Faz notar que a célula predominante na infiltração é a célula epitelióide e que esta, frequentemente, apresenta fina vacuolização citoplasmática.

Esta observação de TEBBUT talvez possa ser interpretada como um exemplo do comprometimento sistematizado do retículo-endotélio tal como o síndrome sarcóideo de BESNIER e BOECK, leprogênico, estudado por RABELO JR. e ARGEMIRO RODRIGUES DE SOUSA.

Fenômenos necróticos nos nódulos têm sido descritos já pelos primeiros observadores como JADASSOHN, KLINGMÜLLER e outros. Ultimamente (1932) SATO, em dois casos de lepra tuberculóide, descreveu nos infiltrados de células epitelióides e redondas, frequentemente acompanhadas de característicos gigantócitos de tipo LAGHANS irregularmente dispostos, focos de necrose central. Nestes casos a pesquisa de bacilos foi negativa bem como a inoculação em cobaia. Somos de opinião que, exceção feita da necrose caseosa observada nas nevrites tuberculóides e dos focos degeneração e necrose fibrinóide do tecido conjuntivo, nos granulomas tuberculóides cutâneos a presença de focos nítidos de necrose central constitue

ocorrência excepcionalmente rara. Com efeito, em mais de mil biopsias de lesões tuberculóides da pele, só em dois casos pudemos observar no centro dos nódulos nítida caseificação. RABELO JR. ao estudar os tipos estruturais de 1 tb., chama a atenção para a raridade da necrose na lepra tb. comum. OTA e SATO, em 15 e 16 casos de lepra maculosa, observaram alterações tuberculóides, encontrando no centro dos focos de infiltração frequentemente um vaso, uma glândula sudorípara ou uma glândula sebácea. Nesse trabalho afirmam os autores que a necrose caseosa não se encontra na pele mas nos nervos. LEFROU e DES ESSARTS acham que os folículos do granuloma tuberculóide nunca apresentam fenômenos de necrose ou caseificação. Acentuam que as células que os compõe não têm qualquer ordenação e que as infiltrações são nitidamente perivasculares.

O comprometimento dos filetes nervosos da pele, na lepra tuberculóide, tem sido diferentemente apreciado pelos autores. LOWE por exemplo, baseado nas investigações de MUIR e CHATTERGI e nas suas próprias, considera os focos tuberculóides da pele como um artefato, pois tais focos para esses autores representam cortes transversais de cordões granulomatosos ramificados, que correm profundamente na pele, mantendo sempre relação de continuidade ou contiguidade com as estruturas nervosas. JEANSELME, segundo LOWE, teria acentuado a frequência com que os filetes nervosos cutâneos são afetados na lepra tuberculóide. Entre outros, KLINGMÜLLER, TEBBUT, FRUGONI, HAMDI têm assinalado êste fato. Entretanto, PORTUGAL afirma que segundo a sua observação as lesões dos nervos cutâneos são raras e concorda com DARIER, PAUTRIER e WADE, por ele citados, quanto à "ausência absoluta desses elementos nos cortes de lesões tuberculóides", sendo que, para DARIER, haveria destruição total dos mesmos.

RABELO JR. e PORTUGAL em 108 casos estudados, afirmam ter encontrado lesões de filetes nervosos apenas em 2 deles acrescentando não ser raro "encontrar-se pequenos filetes nervosos, com sua estrutura conservada, incluídos em focos tuberculóides". Este achado levou o primeiro destes autores a rejeitar a opinião defendida por MUIR, de que as lesões cutâneas da lepra tuberculóide fossem infiltrados intranervosos. Segundo a opinião de BUNGELER, o granuloma tuberculóide se constitui sempre a partir de focos da assim chamada necrose fibrinóide, a qual, por sua vez, teria origem em pleno tecido conjuntivo e em situação para-vascular predominante. Este ponto de vista, confirmando a verificação de RABELO JR., é mais um argumento contra a concepção de MUIR e CHATTERGI. Em nosso material, ao contrário, temos encontrado com frequência lesões de filetes nervosos cutâneos, ora sob a forma de uma nevrite intersticial, ora sob a de uma perinevrite. Outras vezes encontramos, no interior dos infiltrados subcutâneos, apenas restos de filetes nervosos o que torna razoável a opinião

de DARIER sôbre a ausência dêstes elementos nas lesões tuberculóides por se ter processado a destruição dos mesmos. Devemos acrescentar que ao exame bacterioscópico, temos encontrado com grande frequência, bacilos de HANSEN no interior de filetes nervosos aparentemente indenes.

Quanto ao comportamento da epiderme na 1^{ta}, estamos de acôrdo com PORTUGAL quando afirma que as "alterações epidérmicas são de ordem secundária e dependentes das lesões do derma. Nas fases iniciais do processo, observamos fenômenos de reação tais como edema, coliquação de células malpighianas, acantose e paraqueratose. Em seguida, com o desenvolvimento dos fenômenos inflamatórios do derma, nota-se uma grande tendência ao adelgaçamento global da epiderme, com desaparecimento gradual das cristas interpapilares. Faz-se mister assinalar a pequena quantidade de pigmento melânico da epiderme na camada basal e na parte profunda do corpo mucoso de MALPIGHI". Entretanto, recentemente, STEIN, ao estudar as manifestações da lepra tuberculóide na RÚSSIA, observou uma reação proliferativa da epiderme, o que atribuímos a uma possível variação regional.

Em relação à *bacterioscopia* da lepra tuberculóide, em cortes histológicos, vemos que desde os primeiros pesquisadores, tem havido quase unanimidade no sentido de se considerar as suas manifestações cutâneas como abacilares ou paucibacilares. Assim, nos primeiros casos relatados por JADASSOHN, KLINGMÜLLER, PAUTRIER e BOEZ e outros, no tecido francamente tuberculóide foram encontrados raríssimos bacilos. Nos casos de DARIER, apresentados à 3.^a Conferência Internacional da Lepra, mão grado o exame cuidadoso foi encontrado um único bacilo. Por essa ocasião, ao discutir esse trabalho, MARCHOUX aventou a possibilidade de um erro de técnica, qual seja o de se perderem os bacilos, já pouco numerosos, nas diversas manipulações a que é submetido o material, pois em muitas delas empregam-se substâncias dissolventes das gorduras. Estudando a lepra tuberculóide entre os chineses, REISS acentua a raridade dos bacilos, notando porém que em alguns casos eles foram encontrados. Esta relativa pobreza em bacilos e, mesmo, a sua ausência em alguns casos levou alguns autores ao exagero de considerar as lesões tuberculóides come abacilares ou então causadas por uma forma especial do agente patógeno. Os autores mais recentes, entretanto, têm modificado êste conceito. ESSARTS e LEFROU, em lesões de tipo sarcóide, encontraram o bacilo 5 vezes em 11 casos, achando que esta lesão é mais rica em bacilos que a forma folicular. OTA e SATO, nos seus 15 casos, encontraram frequentemente bacilos, sendo que, em alguns deles eram numerosos. LOWE, na Índia, diverge de WADE quanto ao conteúdo em bacilos das lesões tuberculóides. Referindo-se aos trabalhos de

HENDERSON e MUIR & CHATTERGI, que primitivamente não haviam encontrado o germe nos esfregaços e cortes, diz que a ulterior experiência o havia feito mudar de opinião. Acrescenta que usando métodos especiais de coloração foi capaz de demonstrar poucos bacilos álcool-ácido-resistentes em mais de 60% das biopsias feitas em lesões tuberculóides. RABELO JR. afirma que "bacilos podem ser quase sempre encontrados com algum esforço, sempre muito raros, em unidades isoladas, raramente agrupados "enquanto que PORTUGAL, empregando a técnica de ZIEHL-KLINGMÜLLER, declara ter encontrado raras vezes um ou dois bacilos ao lado dos focos epitelióides. Acreditamos que a percentagem de casos nos quais se encontram bacilos na lesão seja efetivamente grande. Em 250 casos, retirados, ao azar, do nosso arquivo, cujos diagnósticos histológicos variavam da infiltração inflamatória crônica com formação de estruturas nodulares até o típico granuloma de estrutura tuberculóide, um exame cuidadoso de, em media, 3 cortes para cada caso, corados pelo ZIEHLNEELSEN (segundo modificação de FARACO), nos permitiram encontrar o bacilo, em geral em pequeno número, em 42% dos casos.

Convém assinalar que temos visto, raramente é verdade, em casos de granulomas nitidamente tuberculóides, que ao microscópio não mostravam sinais de reação, número apreciável de bacilos. Parece que os filetes nervosos constituem uma sede de eleição para o bacilo de HANSEN, como tem sido observado por alguns autores. Segundo nossa experiência, de modo geral, os bacilos verificáveis o tem sido, em grande parte, com tal localização.

Considerando que três ou quatro cortes examinados bacterioscopicamente, representam uma fração mínima do granuloma e que, mesmo assim, verificamos 42% de casos positivos, e de se presumir, que, efetivamente, a presença do bacilo na lesão tuberculóide seja bem mais frequente do que geralmente se supõe.

Sistenzatisação das lesões histológicas. O granuloma tuberculóide tem sido estudado por vários autores, alguns dos quais têm procurado sistematizar as alterações que o caracterizam, estabelecendo tipos fundamentais. SAENZ e PALOMINO, por exemplo, classificam as lesões, sob o ponto de vista histológico, em três tipos:

- 1.º — Pré-tuberculóide ou sub-tuberculóide,
- 2.º — Sarcóide e
- 3.º — Folicular.

PORTUGAL também admite a mesma divisão. RABELO JR. acrescenta um quarto grupo, que é o coliquativo, compreendendo as alterações predominantemente necróticas que caracterizam o impropriamente denominado "abcesso do nervo". Tendo êstes dois últimos

autores feito minuciosas e exatas descrições desses vários tipos, que, de, modo geral, correspondem ao que temos tido oportunidade de, observar, achamos desnecessário insistir sobre este ponto. Conquanto não discutamos a existência das lesões assim chamadas pre-tuberculóides, que já tivemos inúmeras ocasiões de observar, somos opinião que a denominação que se lhes dá é imprópria. Para que denominação "pre-tuberculóide" ("pre-giant-cell stage, de WADE fosse aceitável seria preciso demonstrar de modo cabal que todas essas lesões evoluem inexoravelmente para o granuloma tuberculóide. Ora, isto parece nem sempre acontecer, pois em casos estudados clinica e histologicamente por LAURO SOUSA LIMA e F. L. ALAYON, ficou verificado que tais lesões podem evoluir ora em sentido tuberculóide e ora em sentido lepromatoso.

Além disso, devemos acentuar que tal classificação facilita grandemente o entendimento dos diferentes aspectos estruturais do granuloma tb. Não nos devemos esquecer, porém, que as formas de passagem de um tipo para outro ou mesmo de combinação entre tipos diversos, são frequentes e constituem, talvez, a maioria. Convém ainda assinalar que nessa classificação não está compreendido, por ser de observação mais recente, o quadro histológico da assim chamada reação tuberculóide, estudada por WADE, SCHUJMAN, FERNANDEZ, BÜNGELER, SOUSA CAMPOS, etc.. Segundo o que temos podido observar, aliás, de acordo com os achados dos outros autores, o quadro histológico da lepra tuberculóide reacional apresenta as seguintes particularidades em sua fase aguda: hiperemia e edema, vacuolização mais ou menos acentuada dos elementos epitelióides, certo afrouxamento das estruturas foliculares pelo edema intersticial, infiltração linfocitária difusa de grau variável, infiltração eventual por polimorfonucleares, necroses fibrinóides recentes algumas vezes observáveis, tumefação endotelial, bacilos quase sempre presentes (via de regra em número bastante elevado).

Quanto ao diagnóstico diferencial do granuloma tuberculóide de etiologia leprosa com os demais, não há dúvida que, frequentemente, o mesmo é difícil quando não impossível. Cita-se sempre, e proposito da semelhança existente entre a lepra tuberculóide e certas formas de tuberculose cutânea, a opinião emitida por LANGHANS que ao examinar o material de JADASSOUN afirma serem as lesões idênticas às da tuberculose. A similitude histológica de certas lesões de lepra tuberculóide com o sarcóide já foi acentuada entre outros pelo próprio BOECK. CIVATTE, no seu belíssimo estudo sobre o critério histológico das tuberculídes, depois de considerar a existência de vários aspectos tuberculídes, de um lado o verdadeiro tecido tuberculóide e de outro alterações que denomina de "falsos aspectos" e traçar as diferenças que encontrou entre a tuberculose e a sífilis,

afirma que nas formas especiais de lepra, ditas tuberculóides, a semelhança é absoluta, do ponto de vista histológico, com as formas mórbidas que são objeto de seu estudo. RABELO JR., estudando as lesões do 1.º dos tipos estruturais em que divide a l.tb., chama a atenção para a semelhança existente entre êste e o lichen scrofulosorum e o lichen nitidus, visto que nessas afecções observa-se a localização superficial dos folículos. Que a sífilis pode, em certas circunstâncias, realizar quadros clínicos e histopatológicos praticamente indistinguíveis dos apresentados pela l.tb., já foi suficientemente demonstrado por SOUSA CAMPOS e F. L. ALAYON.

Entre os que estudaram o diag. diferencial do ponto de vista histológico devemos citar KEDROWSRY que admitia ser até certo ponto possível estabelecer a diferença entre a l. tb., e a tuberculose pela vacuolização citoplasmática dos elementos epitelióides que ocorre na primeira. OTA e SATO, entretanto, consideram que êsse sinal não constitue traço diferencial seguro, no que estamos de pleno acôrdo.

ERANZQUIN e SEMINARIO mencionam 4 característicos que possibilitariam diferenciar a l.tb., da tuberculose; as células gigantes estão nos centros dos focos das lesões; a infiltração da lepra é maior e menos limitada; a infiltração se localiza nesta moléstia mais superficialmente, sendo separada do epitélio por uma faixa de tecido conjuntivo; a epiderme não apresenta a proliferação que pode ocorrer na tuberculose.

Comentando êste trabalho; STEIN declara que no seu material não conseguiu observar êsses caraterísticos, sendo impossivel estabelecer a diferença com lesões da tuberculose cutânea clássica. Concordamos com STEIN em que êsses caracteres não sirvam isoladamente para o diagnóstico diferencial. Entretanto, se bem que o granuloma da lepra tuberculóide seja muito semelhante do que se encontra em certas formas da leishmaniose, da sífilis, da tuberculose, de várias micoses, de algumas dermatoses, cuja etiologia não está ainda bem determinada, pensamos que muitas vêzes só do ponto de vista histológico seja possível, fazer o diagnóstico de lepra, mormente se praticarmos cortes senados. Usando desta técnica acreditamos poder encontrar não raras vêzes filetes nervosos com sinais de perinevrite ou nevrite que representam alterações quase patognomônicas para a lepra. Além disso, considerando a frequência com que se pode demonstrar a presença do agente causal nos cortes, quando o procuramos com minúcia e apoiados em boa técnica, vemos que será relativamente fácil reunir elementos para determinar qual a etiologia do granuloma. Segundo nossa experiência, êsses elementos — comprometimento dos filetes nervosos cutâneos e presença de bacilos neles e fora deles — comparecem no nosso material em apreciá-

vel número de casos, pelo que passam a ter certa importância prática nessa questão diagnóstica.

Quanto às alterações observadas nos troncos nervosos, a nevrite tuberculóide com ou sem caseificação nada mais poderíamos dizer sem que desnecessariamente repetíssemos as descrições de SOUSA CAMPOS, BRANCO RIBEIRO, GRIECO, que exaustivamente estudaram essas alterações, descrevendo-as o mais completamente possível.

LITERATURA

- 1 — ARMING — Intern. JI. of Leprosy, Manila, 1936: IV-(1),102.
- 2 — BABES — cit. por DARIER. III.º Conf. Int. de la Lepre, Paris, 123,171.
- 3 — BÜNGELER & FERNANDEZ — Rev. Bras. de Leprologia. S. Paulo, 1940: 1938-(7), 1464.
- 4 — CIVATE, M. — Bull, de la Soc. Franc. de Derm. et Syphiligr., Paris, VIII-(4),355.
- 5 — DARIER, J. — III.º Conf. Intern. de la Lèpre. Paris, 123, 171.
- 6 — FRANZQUIN & SEMINORIO — cit. por STEIN, A. A. — Int. JI. of Leprosy, Manila, 1940: VIII-(1),41.
- 7 — ESSARTS, J. QUÉRANGAL DES & LEFROU, G. — Bull. Soc. Path. Exot., Paris, 1935 :XXVIII, 626-639.
- 8 — FERNANDEZ, J. M. M. — Rev. Bras. de Leprologia. São Paulo, 1937: V-(4),419.
- 9 — GRIECO, V. — Rev. Brás. de Leprologia. S. Paulo, 1936: IV-(3),271.
- 10 — HAMDI — Beitr. patr. Anat. 1929:(81),677-680.
- 11 — JADASSOHN — cit. por DARIER. III.º Conf. Int. de la Lèpre, Paris, 1923,171.
- 12 — KEDROWSKI — Arch. 1. Derm. u. Syphilis, Berlim, 1914:CXX, 267.
- 13 — KLINGMULLER — cit. por DARIER. IIIº Conf. Int. de la Lèpre, Paris, 1923,171.
- 14 — KLINMÜLLER — Die Lepra — J. Springer, Berlim, 1930.
- 15 — LOWE, J. — Int. JI. of Leprosy, Manila, 1936: IV-(2),195.
- 16 — MERIAN — Dermat. Wochenschrift, Berlim, 1912: LIV,637.
- 17 — MICHELAZZI — Giorn. Internaz. delle Selene med., 1902-(22).
- 18 — OTA, M. & SATO, S. — La Lepro, Osaka, 1935: VI- (5),37.
- 19 — OTA, M. & SATO, S. — Int. JI. of Leprosy, Manila, 1937:V-(2),199.
- 20 — PAUTRIER & BOEZ — III.º Conf. Int. de la Lèpre, Paris, 1924,182-187.
- 21 — PORTUGAL, H. — Rev. Bras. de Leprologia. S. Paulo, 1938:VI-(4),401.
- 22 — RABELO, JR. & SOUZA, A. R & ADJUNTO, A. — Rev. Bras. de Lepro. logic. S. Paulo, 1938:VI,233 (N.º Especial).

- 23 — RABELO JR. — Rev. Bras. de Leprologia, S. Paulo, 1937:V-(1),1.
- 24 — RABELO JR — Int. JI. of Leprosy, Manila, 1937:V-(4),483.
- 25 — RABELO JR. — Rev. Bras. de Leprologia, S. Paulo, 1936: IV-(2),123
- 26 — RABELO JR. & PORTUGAL, H. — An. Bras. de Dermat. e Siligrafia, Rio de Janeiro, 1935-(4,5,6).
- 27 — RAMON Y CAJAL — cit. por DARIER III.º Conf. Int. de la Lèpre. Paris, 1923,171.
- 28 — REISS — Delib. Congressus Derm. Internationalis, Budapest, 1936: IXi-(2).
- 29 — RIBEIRO, E. B. — Ann. Paulistas de Medicina e Cirurgia, S. Paulo, 1934 :XXVII-(6), 647.
- 30 — SAENZ, B. & PALOMINO, J. C. — Year Book of Dermatology a. Syphil., 1939,371.
- 31 — SCHUJMAN, S. — Int. JI. of Leprosy, Manila, 1934:II-(3),279.
- 32 — SOUSA LIMA, L. DE & ALAYON, F. L. — 5.ª Monografia dos Arquivos do Sanatório Padre Bento, S. Paulo, Brasil, 1941.
- 33 — SOUSA CAMPOS, N. & ALAYON, F. L. — Rev. Bras. de Leprologia, S. Paulo, 1938: VI, 101 (N.º Especial).
- 34 — SOUSA CAMPOS, N. — Int. JI. of Leprosy, Manila, 1936: IV-(1),1.
- 35 — STEIN, A. A. — Int. JI. of Leprosy, Manila, 1940: VIII- (1),41.
- 36 — TEBBUTT, A. H. — The Medical JI. of Australia, 1926: II- (12),381.
- 37 — THOMA — cit. por DARIER. III.º Conf. Int. de la Lèpre. Paris, 1923,171.
- 38 — WADE — Int. JI. of Leprosy, Manila, 1934: II- (3),279.