

Lesões leproticas nervosas da cutis e sub-cutis.

— Muir e Chaterji —

(Traduzido do International Journal of Leprosy. N.º 2, Ano I)

Seleção do Material

Grande parte do estudo da histopatologia da lepra no passado foi feita de material autópsia e de lesões de longa duração. HANSEN e LOOFT afirmam em sua monografia "de fato não conhecemos os sintomas mais precoces doença" e isto se evidencia nas descrições dadas por eles, se bem que seja excelente a dos estados mais avançados.

Para o presente estudo todo o material foi obtido por biópsia, escolhendo-se os pacientes com lesões precoces em evolução. Nos casos de máculas menores removemos a totalidade da lesão clinicamente aparente. Quando, porém, era grande demais para se retirar toda, cortava-se um pedaço elíptico da pele da margem, apanhando a pele vizinha aparentemente normal. Em todos os casos retirava-se, tanto quanto possível, o tecido celular sub-cutâneo com a pele. Quando eram palpáveis ramos nervosos espessados no tecido celular subcutâneo, tinha-se cuidado de os remover intáctos com a pele.

Os tecidos foram fixados em álcool e incluídos em blocos de parafina. Alguns cortes foram corados com hematoxilina e eosina, e outros pelo Ziehl-Neelsen, para evidenciar *Micobacteriunz leprae*.

Examinaram-se cortes de grande numero de casos, mas destes escolheram-se dez casos típicos para ilustrar os pontos principais tratados neste estudo. Em todos os casos inquiriu-se cuidadosamente a historia da doença fazendo-se exame geral e local, tomando-se cuidados especiais para examinar e registrar os aspétoes clinicos das lesões escolhidas para exame histologico.

Notas sobre os casos escolhidos

Caso I. Shek Nathi. O paciente notou duas maculas na parte anterior do ante-braço direito e uma no queixo durante mez e meio. No exame as três maculas estavam ligeira e uniformemente "elevadas" e eritematosas. A do queixo não era anestésica quando

examinada com a pena. As do ante-braço tinham anestesia superficial profunda e depilação parcial. No lado proximal de cada macula podia-se palpar um nervo espessado, dividindo-se em ramos que, aparentemente, se distribuíam nas áreas cutâneas afetadas. Nenhuma outra lesão.

Retirou-se um corte da pele e nervo da parte mais distal das duas do braço, da seguinte maneira: incisão em raquete, cabo sobre o nervo espessado e a pã tomando porção da pele anestésica inervada por este nervo. O nervo espessado primeiramente exposto e isolado do tecido fibroso circunvizinho na direção distal até que se dividiu em ramos (também espessados) que penetravam na pele. Completou-se, então, o cimo da raquete. Ela incluía uma porção elíptica da pele inervada por estes ramos, tendo o eixo maior em continuidade com o do nervo. Removeram-se, assim, a pele e o nervo juntos. Os cortes foram paralelos ao eixo maior da peça. Corados com hematoxilina e eosina mostram nas partes mais profundas, no tecido sub-cutâneo, duas fileiras de focos granulares elípticos ou circulares, (planche I, fig. I) Estes são os ramos nervosos em corte transversal, os da fileira mais profunda maiores que os das mais superficiais. Estes focos consistem em células grandes e pequenas, mais ou menos redondas com fibras intercruzadas esparsamente. Os bordos são claramente delimitados do tecido sub-cutâneo vizinho. Apresentam grande número de elementos conhecidos geralmente por células multinucleares ou células gigantes. Os ramos nervosos mais superficiais e menores são os que inervam a pele mais próxima da parte seccionada; os ramos mais profundos e maiores depois de se subdividirem inervam a pele mais distante. Mais superficialmente, no corion mesmo, vêem-se secções de cordões espessos passando para cima perpendicular ou obliquamente à superfície. Sua estrutura é semelhante à dos ramos nervosos horizontais no tecido sub-cutâneo. Quando passam para cima subdividem-se em ramos menores. Alguns destes envolvem as glândulas sudoríparas e foliculos pilosos e disseminam-se horizontalmente a uma certa distância da superfície, enviando filetes mais tênues, porém mais numerosos, que correm paralelamente ao epitélio na camada sub-papilar do corion. Destes, ainda, ramos mais tênues passam para as papilas. Nos cordões intradérmicos encontram-se células gigantes semelhantes às dos ramos nervosos sub-cutâneos. Os cortes corados pelo processo comum de Ziehl-Neelsen não apresentam organismos ácido-resistentes. Empregando-se modificação deste método encontraram-se dois bacilos

Caso 2. Pancknan Mandai. 19 anos. A única lesão encontrada neste paciente foi mancha ocupando a maior parte da metade inferior da face anterior da coxa.

Não era elevada acima da pele circunvizinha, mas hipopigmentada e ligeiramente eritematosa. Depilação notável, os pêlos quebran-

do-se nos ostios dos foliculos pilosos, estes apresentando-se como pontos negros. Queratose e anhidrose notaveis dando á p ele sensa o de segura e aspereza ao passar o dedo sobre ela. Tanto a anestesia superficial como a profunda presentes. Nenhum nervo espessado palpavel. Retirou-se peça eliptica da p ele da margem superior da lesão que incluia porão de p ele vizinha alem da lesão, aparentemente só. Os cortes mostram cordão granular espessado penetrando no corion por baixo e dividindo-se em ramos, alguns dos quais envolvem uma glandula sudoripara. Este cordão   semelhante na aparencia aos descritos no caso numero i. Os cortes corados pelo Z. Neelsen não apresentam organismos acido-resistentes.

Caso 3. Montaz Halder. 35 anos. Este paciente apresentava duas lesões, uma em cada braço. A maior ocupava grande parte do braço esquerdo como se v  na figura do texto — I.

Um dos pontos importantes de interesse neste caso   a historia do crescimento desta lesão, como foi contada pelo paciente. Dois anos e meio antes notara ele pequena mancha anestésica na parte posterior do ante-braço. Durante os dois anos subseqentes esta aumentara lentamente de tamanho, como se v  no diagrama. Mas durante os ultimos seis meses a lesão crescera rapidamente cobrindo a maior parte, tanto da face anterior como da posterior do braço. O tamanho, no exame,   o que mostra a linha pontilhada na figura. Toda a macula parecia ser ligeiramente elevada acima do nivel da p ele vizinha, porem a margem era ainda mais elevada e eritematosa. Depila o e anhidrose notaveis sobre toda lesão. O nervo cubital estava espessado e ligeiramente tenso   pressão. Anestesia superficial e profunda sobre toda a macula. Porão eliptica da p ele foi retirada da margem superior, incluindo tanto a p ele aparentemente normal como a afetada. Os cortes apresentam cordões espessos granulomatosos, ocupando as partes mais profundas do corion, semelhantes aos descritos nos casos I e 2. Aqui, contudo, toda a camada papilar e sub-papilar apresentam solida massa de granuloma. Tanto os cordões mais profundos como os superficiais apresentam numerosas celulas gigantes, grandes e pequenas. Os cortes corados pelo Z-Nielsen não mostram organismos acido-residentes,

Caso 4 - A. L. Nath, 67 anos. Este paciente, homem de educa o e inteligência, aparentemente tinha tido manchas anestésicas nos cotovelos por tempo consideravel, porem não lhe haviam atraido aten o até que um mez antes de vir consulta, elas tornaram-se eritematosas e elevadas. Ao mesmo tempo apareceram-lhe, por todo corpo, pequenas maculas vermelhas circulares, juntamente com mancha vermelha anestésica extendendo-se sobre o primeiro artelho e lado interno do dorso do p  esquerdo. Pedac o eliptico da p ele, incluindo

pequena macula de 5mm. de diametro, foi retirado do ante-braço. Esta macula tinha anestesia profunda, sem anestesia superficial. As preparações mostram cortes de cordões granulomatosos, com margens nitidamente definidas, porem mais tenues que os descritos nos casos anteriores. Estes cordões contém celulas gigantes ; alguns deles são quasi tão superficiais como a camada sub-papilar (planche 2 - fig. 2) Bastonetes não se encontram nos cordões. Tanto quanto I0 a I2 podem ser encontrados em alguns campos ; aparecem isolados, em maços.

Caso S. Samara Ram, 40 anos. Este paciente apresentava numerosas maculas sobre todo o corpo. Tinha frequentado o dispensario para tratamento ha uns 8 anos, considerando-se curado, deixou de vir. Somente voltou quando houve consideravel exacerbação da molestia. As manchas eram hipopigmentadas e levemente eritematosas ; anestesia superficial ausente, porém a profunda presente. Esfregaços dos bordos de incisão profunda em varias lesões não mostraram bastonetes acido-resistentes. Corte eliptico da pele foi retirado do centro de uma das lesões das costas. Os cortes mostraram cordões que se ramificam no corion semelhantes aos descritos nos 3 primeiros casos, mas não se encontraram celulas gigantes. Os cortes corados pelo Z-Neelsen não apresentaram *M. Leprae* nas partes superficiais da pele, No interior dos cordões profundos, contudo, encontraram-se bastonetes ac-resistentes, 2 ou mais em cada campo

Caso 6. Lohar, 25 anos. Este paciente notára maculas no braço durante dois anos e meio. Na ocasião do exame toda a face posterior do antebraço direito estava ocupada por duas maculas separadas uma da outra por espaço de cerca de 4 cm. Apresentavam hipopigmentação, eritema, espessamento e queratose muito acentuada. Tanto as maculas como a pele intermediaria eram portadoras de anestesia superficial e profunda. Retirou-se pela biópsia porção de pele e tecido sub-cutâneo da area entre as duas maculas. Os cortes apresentavam cordões espessados, principalmente na sub-cutis, porem tambem em proporção menor na cutis. Estes cordões continham abundantes celulas gigantes e ha tambem necrose no centro dos mais espessos deles, (planche 3 e 4) Não ha bastonetes ac-resistentes nos cortes pelo Ziehl Neelsen.

Caso 7. Naina, 26 anos. Esta paciente tinha na nadega esquerda a area arredondada, com anestesia superficial, mais hiper do que hipopigmentada, cercada, porem, de area maior hipopigmentada sem anestesia superficial. Aquela datava de I6 mezes; esta apparecera ha I2 mezes, juntamente com numerosas maculas pequenas em diferentes partes da superficie do corpo. stas pequenas maculas eram

tambem hipopigmentadas mas sem anestesia superficial. Um corte eliptico de pele aparentemente sã, incluindo parte de uma das maculas pequenas, foi retirada das costas. Os cortes não apresentavam sinais da doença nas partes profundas do corion ao redor das glandulas sudoriparas ou dos foliculos pilosos, mas na camada subpapilar notavam-se alterações granulomatosas ao redor de alguns dos capilares do plexo vascular. Este espessamento granulomatoso ex-tende-se aos ramos vasculares que passam deste plexo ás papilas. Os cortes corados pelo Z. Nielsen apresentam bastonetes ac-resistentes, isolados, aos pares ou em pequenos grupos nas camadas papilar e sub-papilar, nas celulas endoteliais dos capilares.

Caso 8. Dhiren. 22 anos. Este paciente foi tratado como um caso de ictiôse durante muito tempo na clinica da pele antes de se notar aréa anestésica no tornozelo e foi enviado á clinica de lepra. Nada havia na aparência externa que sugerisse que o paciente sofresse de lepra, porém fez-se o diagnostico baseado na anestesia. Contudo o exame de rotina mostrou numerosos bastonetes tanto no nariz como na pele. Os cortes de pele confirmaram isto e mostraram bastonetes ac-resistentes não só no corion como tambem entre as celulas epiteliais e mesmo nas camadas superficiais do epitelio. Este caso foi descrito minuciosamente por nós em outro lugar (Muir e Chatterji — 1932) Os cortes mostram areas de granuloma ao redor dos vasos. A maior parte do corte é ocupada por tecido dermico normal que é entremeado de pequenas areas difusas, granulomatosas que não possuem os bordos nitidos dos cordões descritos nos 6 primeiros e nos 2 ultimos casos desta serie. Nada ha que se assemelhe a estes cordões nas partes mais profundas do corion. Os cortes corados pelo método de Z-Neelsen mostram muito claramente que a invasão bacilar é ao longo dos vasos sanguineos, alguns dos quais aparecem tão claramente como se tivessem sido injetados artificialmente com uma suspensão de organismos ac-resistentes.

Caso 9. Mrinal. Notou-se mancha plana anestésica na face anterior do antebraço esquerdo do paciente durante 6 mezes, quando, repentinamente, tornou-se elevada e eritematosa. Ao exame palpamos um ramo espessado no nervo musculo-cutâneo passando nas lesões. Urna porção eliptica da pele e tecido sub-cutâneo foi retirada do centro da macula. Os cortes mostram um ramo nervoso entrando na cutis por baixo (planche I-fig. 2) e secções de cordões analogos por toda a espessura da cutis. As secções de cordões menores e mais superficiais são visíveis na planche I, fig. 3. Não se encontraram bastonetes ac-resistentes.

Caso 10. Abdur Rahaman. 22 anos. Este paciente conta uma historia de ter notado primeiro um espessamento do cubital ha dois

anos. No exame encontrou-se mancha ocupando a parte media do ante-braço. Esta lesão não era de modo algum conspicua clinicamente, apresentando somente ligeira hipopigmentação e depilação leve. Não havia eritema e não era elevada acima da pele vizinha.

Notava-se anestesia superficial e profunda. Os 4.º e 5.º dedos não estavam afetados. O nervo musculocutâneo do antebraço e o cubital estavam espessados. Os cortes mostram cordões nervosos espessados com abundantes células gigantes tanto na cutis como na subcutis (planche 5, fig. 1 e 2) Não se encontraram bacilos ac-resistentes.

Discussão

Oito dos dez casos, a saber: nos 1 a 6 e 9 e 10, foram descritos como apresentando lesões neurais. Os casos 7 e 8 foram incluídos para mostrar pelo contraste os aspectos da lepra não neural, ou, como é comumente conhecida, lepra cutânea. Três aspectos principais das lesões da lepra nervosa intradermica ou sub-cutânea foram demonstrados neste estudo : 1) o aparecimento de cordões granulomatosos no tecido subcutâneo e corion, que se dividem em ramos cada vez mais tenues à medida que se aproximam da superfície; 2) A presença nestes cordões, e nos seus ramos, de formação de células gigantes, ocasionalmente de necrose, caseificação e formação de abscesso ; 3) Ausência completa ou relativa escassez de organismos ac-resistentes nestes cordões granulomatosos.

Maculas da Lepra Nervosa

Em algumas partes da Índia uma das formas mais comuns da lepra precece é distintamente do tipo neural. Clinicamente as lesões apresentam-se sob a forma de macula (e algumas vezes papulas) que mastram certos caracteres distintos, tais como anestesia superficial (resposta negativa ao tacto leve) diminuição da sensação de dor e quente e frio, queratose, anhidrose e depilação. A macula é algumas vezes plana e algumas vezes distintamente elevada acima da pele circunvizinha; mas talvez a forma mais comum é a de margem elevada e centro achatado. A hipopigmentação existe geralmente si bem que o centro possa apresentar hiperpigmentação. Eritema, seja da margem ou de toda a lesão é complemento comum. As lesões variam de uma pequena papula do tamanho de uma cabeça de alfinete a uma macula de 1 a 1 1/2 pés de diametro. A lesão maior forma-se pela extensão radial gradual de uma macula originalmente pequena, ou pela coalescencia de duas ou mais de tais maculas em evolução. Uma unica lesão pode se estender ou se multiplicar, cobrindo às vezes a metade da superfície do corpo. Não pouco frequen-

temente pode-se palpar um ramo nervoso espessado passando pela macula.

Isto, ás vezes, mas não sempre, pode ser seguido até um nervo principal espessado. Antigamente este tipo de lesão era por nós considerado como relativamente raro. Da pouco ou nenhum incomodo ao paciente, e, ha os que desconhecem sua natureza e não procuram conselho medico ; outros retraem-se de medo das consequencias de seu reconhecimento. Porem, devido a popularidade do tratamento anti-sifilitico, este tipo de lesão esta se tornando cada vez mais familiar nas clinicas de lepra. Na clinica de Escola de Medicina Tropical de Calcuta, recentemente, de 34 casos de lepra apresentando-se para diagnostico, 17, ou 50 % pertenciam a este tipo.

Os cordões granulomatosos. Pelo exame dos cortes corados pela hematoxilina-eosina encontra-se o corion constituído principalmente de dois elementos : a) Areas normais consistindo principalmente em fibras colagenas. Estas areas granulomatosas variam de tamanho ; as maiores estão no tecido subcutâneo e nas camadas mais profundas do derma, enquanto que para a superficie elas se tornam menores. A proporção do corion ocupada pelas areas granulomatosas em relação as ocupadas pelas fibras colagenas varia em lesões diferentes. Em algumas encontram-se somente poucas areas granulomatosas, ao passo que em outras elas formam quasi que a totalidade do corion, as fibras colagenas enchendo somente os intersticios entre grandes massas granulomatosas. Em diversas lesões a proporção varia entre estes dois extremos.

Autores anteriores deram nomes diferentes a estas areas granulomatosas, segundo as teorias que sustentavam em relação a sua origem. O nome mais comum que se lhes da é "foliculo" (*Hendersont*) na suposição que sejam focos cercados, isolados, semelhantes aos encontrados na tuberculose. Cortes seriados contudo, mostram que estas areas estão ligadas umas ás outras e que a apparencia de focos isolados é enganosa. Temos, de fato, rede de cordões tanto na subcutis como no corion, mais espessos nas camadas mais profundas e que se tornam mais tenues quando se dirigem para a superficie. Dai o nome de "cordões" usado por *Unna (12)* e por *Hansen e Looft (2)* ser muito mais apropriado que "foliculo". Os cortes seriados mostram tambem que estes cordões continuam-se com os ramos nervosos espessados que foram mencionados acima. Porisso pouca duvida pode subsistir de que na lepra neural precoce temos uma lesão do nervo periferico e de seus ramos, os feixes mais tenues na sub-cutis e cutis, estando afetada a terminação a tecido conetivo da bainha do mesmo modo que os nervos principais. Um fenomeno notavel é o bordo nitido dos cordões, alem dos quais as fibras colagenas não são invadidas. Estas fibras, pelo menos, abaixo da camada sub-papilar do corion, tornam-se gradualmente elimina-

das, não pela invasão mas pela pressão. Quanto mais os feixes nervosos se tornam granulomatosos e os feixes afetados aumentam em diâmetro e exercem pressão no tecido mais a área ocupada pelas fibras colágenas diminui em tamanho.

A relação dos cordões com os anexos epiteliais no córion deve também ser notada. É bem sabido que os nervos cutâneos quando se dividem e passam para o córion dão ramos para inervar as glândulas sebáceas e foliculos pilosos. Estes ramos formam fina rede ao redor destes vários órgãos. Quando eles se tornam afetados formam bainha granulomatosa ao redor destes órgãos, interferindo com sua função e muitas vezes causando-lhes a destruição. Temos assim a aparência de glândulas sudoríparas, acinos glandulares e foliculos pilosos, mais ou menos desintegrados, no meio, ou próximos a muitos dos cordões.

O estado das papilas e camada subpapilar do corion requer também descrição especial. A princípio a infiltração de células redondas nas papilas é menos nítida e mais difusa que nos cordões maiores, ainda que se possa acompanhar a ligação deste granuloma com cordões mais finos do estrato subpapilar. Quando a condição progride, contudo, as unidades granulomatosas nestas duas camadas coalescem e formam sólida massa de infiltração de células redondas, apenas com interposição de capilares e fibras colágenas mais tenues.

Celulas gigantes. O segundo fenômeno notado no nosso estudo é a presença nos cordões granulomatosos de elementos análogos aos descritos como células gigantes nas lesões tuberculosas crônicas. Como não pudemos encontrar diferenças na aparência destes dois elementos, na lepra e na tuberculose, chamá-los-emos células gigantes nesta descrição. Juntamente com a presença destas células temos algumas vezes (como no caso 6) a formação de necrose. Este último fenômeno ocorre mais comumente nos cordões maiores especialmente nos da sub-cutis. O centro do cordão é mais suscetível de ser afetado que a periferia. As células gigantes são semelhantemente encontradas nos nervos maiores espessados; e nestes o processo progride não só até a necrose, mas também a caseificação e formação de abscesso frio. (8 e 5) Temos assim neste tipo de lesão leprotica uma série de fenômenos muito semelhantes aos encontrados na tuberculose crônica, a saber : granuloma, formação de células gigantes, necrose, caseificação e abscesso frio. É em virtude disto que muitos autores denominam esta lesão de "tuberculoide". (3,5,II,13) Aparentemente, contudo, temos esta diferença que, enquanto estas alterações patológicas são encontradas em formas muito diversas de tecidos na tuberculose, na lepra elas limitam-se aos nervos. Assim não encontramos a formação de células gigantes típicas exceto nas lesões leproticas no nervos periféricos e de seus ramos na cutis e subcutis ; nem sabemos de qualquer descrição na literatura de lepra

que nos leve a alterar este ponto de vista. Preferimos por isso não usar o termo "tuberculoide".

Alguns dos velhos autores negaram a existencia de celulas gigantes e de caseificação na lepra. *Hansen e Lao t* afirmam : "Na maioria, podemos dizer, de milhares de preparações leproticas que tivemos no microscopio, nunca vimos seja uma celula gigante tipica com nucleos marginaes ou degeneração caseosa. Ha, de fato, celulas multinucleadas nos lepromas, mas nunca celulas gigantes como as dos tuberculos." E' obvio que estes autores, como eles mesmos afirmam, não conheciam os mais precoces sinais da doença. Mais tarde, no mesmo trabalho. afirmam : " Em relação com a presença de celulas gigantes nos produtos leproticos, podemos notar que recebemos de dois colegas estrangeiros preparações nas quais acreditaram haver celulas gigantes. Mas achamos em exame cuidadoso das preparações que eram cortes transversais ou obliquos de vasos sanguineos que com seus nucleos endoteliais davam a impressão de celulas gigantes. Sem o emprego de lente de imersão homogênea era impossivel fazer distinção definida. " Nós mesmos estamos familiarizados com esta aparência e nestas lesões frequentemente notamos o que era claramente corte de vazos ao lado de celulas gigantes tipicas. Acreditamos ser provavel que a disposição aparente dos nucleos das celulas gigantes da lepra seja devida ás celulas endoteliais de capilares obliterados e que esta obliteração está de certo modo relacionada com a formação de necrose.

Pode ser objeto de discussão se as celulas gigantes da lepra encontram-se do mesmo modo que as da tuberculose—; mas não pode haver duvida sobre a existencia dos mais avançados estados de caseificação e formação de abcéssos dos nervos da lepra. Falando de modo geral, pode-se afirmar que quanto mais espessos os cordões no tecido subcutâneo e no Orion, mais numerosas e melhor constituidas são as celulas gigantes e tanto mais provavel á progressão do processo para a necrose. Em certas lesões deste tipo, contudo, as células gigantes estão ausentes nos cordões ou são tão pouco numerosas que não são encontradas no exame de uma serie de cortes. As celulas gigantes encontram-se na camada sub-papilar (planche 4, fig. 2) mas até agora não as encontramos no interior das papulas. Ha razões para acreditar que a presença de celula gigante em qualquer lesão leprotica mostra que a parte afetada é uma origem nervosa. Até aqui temos usado a palavra "nervo" no seu sentido geral. Não ha razão para acreditar, contudo, que as fibras nervosas são afetadas primitivamente. É a bainha do tecido conectivo, consistindo no epinervio, perinervio e endonervio que é a principio atacada pela infecção. As fibras nervosas sofrem secundariamente, principalmente por causa da pressão As lesões da pele encontradas no neuro-fibroma assemelham-se por alguns aspetos a da lepra precoce. Em

ambos encontramos hiperplasia do tecido conjuntivo dos ramos nervosos na cutis e sub-cutis, causando atrofia das células normais e das fibras. Em ambas a projeção epitelial na cutis (foliculos pilosos, glandulas sudoríparas etc.) são envolvidas pela neo-formação. A diferença é que o neuro fibroma não é inflamatório ; o tecido fibroso néo formado não se contrai e, portanto, não destrói as fibras nervosas nem as projeções epiteliaes. No neuro-granuloma da lepra encontramos um processo inflamatório crônico, seguido da contração do tecido fibroso neo-formado e ambos causando o bloqueio e, de certo modo, a destruição das fibras nervosas e das projeções epiteliaes, Encontramos assim alterações nas sensações, anhidrose, depilação e queratose na neuro-lepra mas não no neuro-fibroma. Neste artigo abstinemo-nos de discutir a origem dos varios tipos de celulas encontradas no granuloma leprotico e os metodos pelos quais o granuloma resolve-se, seja naturalmente, seja como resultado do tratamento. Fizemos observações sobre estas questões no decorrer de nosso estudo, porem consideramo-las fóra do escopo deste.

Bacilos. A terceira observação demonstrada pelo nosso estudo é a completa ausência ou relativa escassez de organismos ac-resistentes nos cordões intradermicos e subcutâneos acima descritos. Nos casos 2, 3, 6, 9 e 10, exames repetidos dos cortes corados pelo Z-Neelsen não demonstraram organismos ac-resistentes.

No caso I, exames repetidos revelaram sómente alguns bacilos. No caso 4 não se encontraram bacilos nos cordões mas em numero consideravel foi achado nas paredes dos vasos entre os cordões. Somente no caso 5 encontraram-se bacilos numerosos nos cordões e estes só nos cordões profundos. De fato, pode-se afirmar que quanto maior a proporção de um corte ocupado pelos cordões nervosos e quanto maior e mais numerosas as celulas gigantes, tanto menor é a possibilidade de encontrarem-se bacilos ac-resistentes. Se compararmos os seis primeiros casos e os dois ultimos com o 7.0 e 8.0, o contras te sob este aspecto entre a lepra nervosa e a cutânea fica demonstrado. No caso 7 encontramos apenas ligeiro espessamento granulomatoso dos vasos nas camadas papilar e sub-papilar. Os cortes corados pela hematoxilina e eosina não nos mostram outra anormalidade. Contudo, os cortes corados pelo Z-Neelsem mostram bacilos em abundancia, tanto isolados como em maços, nas camadas superficiais do córion. No caso 8 os bacilos são tão abundantes que se encontram nos esfregaços superficiaes do epitelio; entretanto, os sinais clinicos eram em menor numero e as alterações granulomatosas menos acentuadas que no caso 2, que não tem bacilo.

Varias teorias foram propostas para explicar esta incongruencia:

A) Sugeriu-se que a ausência ou escassez de bacilos é devida a maior resistência dos tecidos nos casos como o n. 3. Afirmou-se que

a principio existem bacilos, mas são destruidos pela reação tissular. E difficil adatar esta teoria aos fatos do caso 3. Aí tínhamos pequena lesão iniciando-se ha dois anos e meio. Durante os dois primeiros anos desenvolvera-se lentamente, porém durante os seis ultimos mezes aumentara rapidamente de tamanho. Segundo esta teoria os organismos vivos deviam ter sido destruidos no centro, mas seriam seguramente encontrados na margem de progressão ou possivelmente pouco alem da margem vizivel. A pele examinada incluia a margem e alem dela contudo, não se encontraram bacilos. Alem disso, se os organismos causais tivessem sido destruidos no centro, os sinais clinicos deveriam ter desaparecido ou começado a desaparecer do centro; mas encontramos toda a lesão entumescida e eritematosa, claramente ativa ainda.

B)Uma segunda teoria é que tais lesões são causadas não pelo bacilo na propria lesão, mas pelas toxinas libertadas pelos bacilos em qualquer foco distante no corpo. As lesões desta natureza, classificadas como tuberculides encontram-se na tuberculose e baseados nisso foi sugerido por alguns autores que as lesões leproticas deste tipo fossem chamadas leprides. Mac-Kenna (6) descreve uma tuberculide do seguinte modo: "Alguns mantem que elas são devidas á ação das toxinas tuberculosas; outros por urna reação tissular local, determinada pela presença de bacilos mortos ou atenuados. Clinicamente os componentes do grupo teem certos aspectos comuns. As lesões podem ocorrer simetrica ou assimetricamente; tendem a disseminar-se e aparecer em surtos sem qualquer acompanhamento febril. São sujeitas á resolução, mas não teem tendencia a disseminação progressiva." Evidentemente, portanto, esta teoria não é applicavel a uma lesão evoluindo gradativamente como a do caso 3.

C)Uma terceira teoria é que a molestia é devida aos bacilos presentes nos nervos maiores, e que, apesar de não se encontrarem bacilos nas lesões cutaneas, eles existem no nervo principal correspondente, e que as alterações na pele são de natureza trofico-vascular e devidas indiretamente a doença nos nervos. Esta teoria é proposta sem consideração da proposição discutida acima, que os cordões granulomatosos encontrados no córion são cortes transversais de nervos espessados. Estes ramos intradermicos estão em continuação com os ramos sub.cutâneos e por eles com os nervos principais. Muito frequentemente os ramos sub-cutâneos estão evidentemente mais espessados que os nervos principais e a ausência de bacilos é tão frequente nos nervos principais como nos cordões sub-cutâneos.

D) Uma quarta explicação é que os bacilos ac-resistentes estão na realidade presentes, si bem em pequeno numero, e que métodos aperfeçoados de coloração e mais cuidado no exame os revelariam, Isto podemos admitir em muitos casos.

De fato, no caso I não se encontraram a principio bacilos mas dois foram achados por coloração especial e exames repetidos. Man-

temos, contudo, que isso não explica a discrepancia entre o granuloma muito mais acentuado com poucos ou sem bacilos dos casos I, 3, 6, 9 e IO, comparados com os numerosos bacilos e granuloma menos acentuado nos casos 7 e 8. Si se sugere que se encontram bacilos nas lesões que evoluem rapidamente e não nas de progresso lento, replicariamos que no caso 3 o progresso da lesão foi mais rapido durante os ultimos seis mezes do que em muitas lesões nas quais encontram-se bacilos em abundancia.

E) Não satisfazendo as quatro explicações dadas acima, propomos outra teoria que apesar de prova dirêta ser impossivel atualmente, parece, contudo, sustentada por evidencia indirêta. Desde que *Hansen* descobriu os bastonetes ac-resistentes que se associaram ao seu nome estes tem sido usualmente considerados como o unico organismo causal da lepra. Nossa hipotese é que na lepra nervosa precóce o germe causal é um que até hoje está microscopicamente invisivel ou irreconhecivel; que é um germe vivo ou virus que tem predileção pelo tecido conectivo dos nervos perifericos ; que sob certas circunstancias associado á diminuição da resistencia geral do paciente, pode ser transformado no muito conhecido bastonete ac-resistente de *Hanssen*; que esta intimamente associado á formação de celulas gigantes, necrose, caseificação e abcessos frios. Segundo nossa teoria, os cordões granulomatosos, presentes em todos os casos, excêto 7 e 8, seriam devidos a esta forma do *M-Leprae*. No caso I houve possivelmente lesão nervosa do braço que o paciente não notou. Seis semanas antes ele aparecera ao exame, houve uma exacerbação da doença devida á diminuição de sua saúde e foi só então que o seu estado chamou lhe a atenção pela primeira vez. Esta exacerbação associou-se a formação de muito poucos bacilos acid-resistentes.

Semelhantemente, no caso 4, manchas anestésicas nos cotovelos foram percebidas durante muito tempo. Foi somente quando, um mez antes de vir ao exame, a saúde geral se tornou ma e ocorreu uma exacerbação aguda, tumefacção das velhas manchas e aparecimento de novas, que ele compreendeu que qualquer cousa de serio havia. A exacerbação foi acompanhada do aparecimento de bacilos ac-resistentes, não nos cordões mas nos capilares que correm entre eles. Podemos tombem supor que no caso 5 os bacilos apareceram depois de recente exacerbação aguda, na qual novas lesões tornaram-se visiveis. Neste caso encontram-se bacilos nos cordões mais profundos. Nos casos I, 4 e 5, segundo nossa hipotese, os cordões granulomatosos na cutis e sub-cutis foram o resultado da infecção dos nervos pela forma irreconhecivel neurofilitica do *M-Leprae*, e os bastonetes ac-resistentes formaram-se do virus mais tarde. O estado descrito acima era bem conhecido de *Unna* (12) que descreveu acuradamente os cordões na cutis e sub-cutis. A presença de bacilos dentro e entre os cordões foi, contudo, explicada por ele como causada por embolia.

Supoz-se que os logares das lesões velhas são menos resistentes à infecção de origem sanguínea que a pele sã, aquela retendo esta destruindo os bacilos em embolia. A teoria de *Unna* é suportada pelo fato que lesões novas aparecem muitas vezes em outras partes da pele subitamente, e simultaneamente com o aparecimento de bastonetes ac-resistentes nas velhas lesões do tipo cordão nervoso cutâneo. Estas lesões novas podem ser devidas à embolia bacilar, mas notamos frequentemente que lesões planas, dificilmente percebíveis subitamente tornam-se elevadas e eritematosas e, apesar disso, ao exame microscópico cuidadoso dos cortes não pudemos encontrar qualquer sinal de bastonetes ac-resistentes. Por isso inclinamo-nos a pensar que esta exacerbação aparente, se bem que muitas vezes acompanhada de aumento bacilos ou pelo seu primeiro aparecimento numa lesão, seja devido não ao re-embolismo, mas possivelmente a uma condição alérgica dependente das condições gerais do paciente.

Como mencionamos acima, não podemos exibir provas diretas do *virus* neurofílico : podemos apenas especular quanto sua natureza. Claramente, deve ser de tamanho pequeno sem o que certamente teria sido demonstrado pelo microscópio. As dificuldades ligadas ao cultivo do *M-Leprae* in-vitro e sua inoculação positiva em animais de experimentação tornam muito difícil demonstrar se ha uma forma filtravel do organismo *Markiano* (7) afirma ter obtido uma forma viva, ativa e filtravel do *M-Leprae muris* que reproduziu a lepra murina em ratos. Resultados semelhantes foram obtidos na Escola de Medicina Tropical de Calcuttá com as primeiras experiencias; mas tivemos razão para duvidar da integridade de nossos filtros ; e uma serie de filtrações com a vela 5 Chamberland deram resultados uniformemente negativos. Velas destas dimensões tem contudo um "bore" muito tenue; fazemos atualmente experiencias com velas de "bore" de varios tamanhos com o fito de descobrir as dimensões do virus filtravel da lepra do rato, si tal organismo existir realmente. A demonstração da existencia deste virus da lepra do rato, si bem que não prove a existencia de virus semelhante na lepra humana, pelo menos seria de um consideravel valor confirmativo. Temos tambem a possivel analogia de um virus filtravel na tuberculose, cuja existencia é afirmada por alguns, mas que ainda requer ulterior confirmação. Para referencias ver o trabalho de *Sanarelli e Alessandrini* (10) Ha dois tipos diferentes de granulações encontrados no exame do *M-Leprae*:

A) Os que são formados por coloração parcial dos bastonetes e que se associam habitualmente com o nome de Much, que os descreveu primeiro. Estes se associam geralmente com a destruição ou degeneração dos bastonetes;

B) *Partículas de Lutz*, que são redondas, elementos com forma de esporos, de diametro de 2 ou 3 vezes maior que a largura dos

bastonetes. Elas tomam uma coloração muito escura nas preparações pelo Z-Neelsen. Aparecem geralmente na extremidade ou no centro de um bastonete corado em vermelho, mas aparecem também somente com rudimentos de um bastonete ou isolado inteiramente. As partículas de *Lutz* encontram-se em cerca de 50% dos bacilos em lesões (como nos casos 4 e 5) nas quais os bacilos são pouco numerosos e nos quais a evidencia clinica e microscopica aponta para uma recente exacerbação. Surge a questão si as *partículas de Lutz* são forma intermediaria entre o virus nenrofilico desconhecido e os bastonetes ac-resistentes. Outra questão de importancia levantada pela nossa hipotese é a via de entrada do virus no nervo. São os nervos principais invadidos primitivamente e os nervos cutâneos secundariamente, ou a infecção penetra nos nervos terminais da pele e então se dissemina colateralmente pelas comunicações cutâneas e sub-cutâneas ao mesmo tempo encontrando o caminho para os nervos principais? O resultado de nossos estudos é favoravel a este ultimo ponto de vista. Nos mais precoces sintômas encontramos frequentemente consideravel espês-sarnento palpavel de pequenos ramos dermicos ao passo que o nervo principal correspondente (tal como o cubital acima do cotovelo) não apresenta sinal de espêssamento. Num caso interessante houve, no dorso da mão, espêssamento dos ramos dos nervos cubital e radial e de um ramo comunicante entre os 2. O paciente tinha mancha claramente definida no dorso da mão, mas nenhuma outra lesão se encontrava no corpo. E' mais razoavel supor que a infecção entrasse pelos nervos através suas terminações dermicas e se disseminasse colateral e proximalmente do que entrasse primitivamente por dois ramos nervos principais vizinhos e daí se dessiminasse pelos seus ramos cutaneos. Esta questão foi também discutida por um de nós em outro lugar (9).

A questão de como a infecção alcança primeiro a pele não pode ser aqui discutida longamente. As probabilidades são que esta tem lugar por embolia vascular e em alguns casos, pela inoculação local através do epitelio. Achâmos freqüentemente espêssamento do nervo cubital acima do cotovelo em casos em que não havia aparentemente nenhum outro sinal clinico de lepra ; porem exame cuidadoso nos revelou algumas pequenas areas limitadas de anestesia cujos cortes mostram a presença do estabelecimento local da doença. Estamos inclinados a considerar porisso que a lepra nervosa é geralmente, si não sempre, uma infecção dermica com disseminação colateral e proximal. Ao redor da margem de uma mancha em evolução é comum encontrarem-se papulas cercadas de pele aparentemente sã. Cortes de pele e tecido sub-cutâneo, incluindo estas papulas, mostram cordões eritematosos espêssados na cutis que enviaram ramos á superficie. A disseminação colateral da lepra nestes casos é porisso grandemente no plexo nervoso sub-cutâneo; pode ser comparada ao crescimento

de certas plantas como a batata doce que estende seus galhos a um certo nível abaixo da terra, enviando, de espaço a espaço, brotos á superfície. Si nossa teoria concernente ao virus neurofilico é certa, os pontos de vista correntes referentes á transmissão da lepra deverão ser revistos. Mas não parece provavel que tal virus, si se limitar aos nervos, encontrará facilmente passagem de um hospede para outro. Alem disso, a experiencia da maioria dos leprologos o que a causa da disseminação da infecção é o caso cutâneo avançado com descarga nasal carregada de bacilos e nodulos ulcerados. Finalmente, nossa hipotese, si aceita, determinará a revisão da classificação clinica e da terminologia adotada na recente Conferencia de Leonard Wood Memorial, nas Filipinas, visto ser difficil classificar este tipo de caso de acordo com as definições lá propostas. E difficil falar em "leproma" em, digamos caso 7, um caso nitidamente cutâneo, e excluir este termo no caso 3, um caso claramente nervoso. Si a palavra "aberto" se empregasse para definir os caso nos quais se encontrassem bastante aci-resistentes na pele ou na mucosa nasal, deve este termo ser aplicado semelhantemente ao caso 4 no qual estes bastonetes foram somente encontrados nos cordões nervosos cutâneos ou nos nervos principais ? E pena que o termo "cutâneo" deva ser usado com exclusão de casos como os nrs. 2 e 3 nos quais existem lesões grosseiras (si bem que nervosa) da pele. Podemos mencionar, incidentalmente, que não achamos diferenças fundamentais entre a citologia do bem conhecido nodulo da lepra cutânea e a do cordão da macula nervosa. Nos cortes pela hematoxilina-esosina, excluindo a presença da celulas gigantes no cordão nervoso do derma, é difficil distinguir um tipo de lesão do outro somente pelas celulas, si bem a presença dos cordões com margem nitidamente definidos torna clara a diferença. Em ambos temos um granuloma inflamatorio cronico.

SUMARIO

I — E' difficil demonstrar neste artigo que as lesões nervosas precoces da lepra comuns na India e em outros paizes sejam causadas pelos cordões nervosos espessados granulomatosos na cutis e no tecido sub-cutâneo.

2 — Estes cordões continuam-se com os nervos principais, espessados e com ramos muitas vezes palpaveis nestes casos.

3 — Encontram-se, provavelmente de modo exclusivo nestas lesões nervosas, celulas gigantes, frequentemente necrose e formação de abcéso frio.

4 — Os bastonetes acid-resistentes de *Hansen*, em virtude de sua ausencia ou escassez em muitas destas lesões nervosas, não podem ser considerados como a unica ou mesmo a principal forma do organismo causal.

5 — Propõe-se a hipótese que haja uma forma diminuta do *M. Leprae*, que ainda não foi reconhecida microscopicamente e que este germe seja a causa usual de, pele menos, lesões nervosas precoces.

6 — A natureza deste vírus e a probabilidade que seja filtrável, são discutidas, achando-se analogia com as formas filtráveis do vírus da lepra do rato e da tuberculose, que certos autores afirmam haver demonstrado.

7 — O modo de penetração deste germen nos nervos é discutido. A infecção intradérmica pelas terminações nervosas com disseminação colateral na cutis e sub-cutis e disseminação proximal nos nervos principais é considerada como indesejável.

8 — Faz-se menção da possível necessária reconsideração (a) das teorias atuais em relação à disseminação da infecção e (b) da terminologia existente empregada na definição das lesões de lepra.

A investigação em que se baseia este artigo foi executada sob o "Governing Body" da "Calcutta School of Tropical Medicine and Hygiene" e The Indian Research Fund Association" aos quais expressamos nossos agradecimentos. Desejamos também reconhecer o trabalho do Sr. S. Ghosh, técnico deste departamento, que foi o responsável pela preparação de cortes.

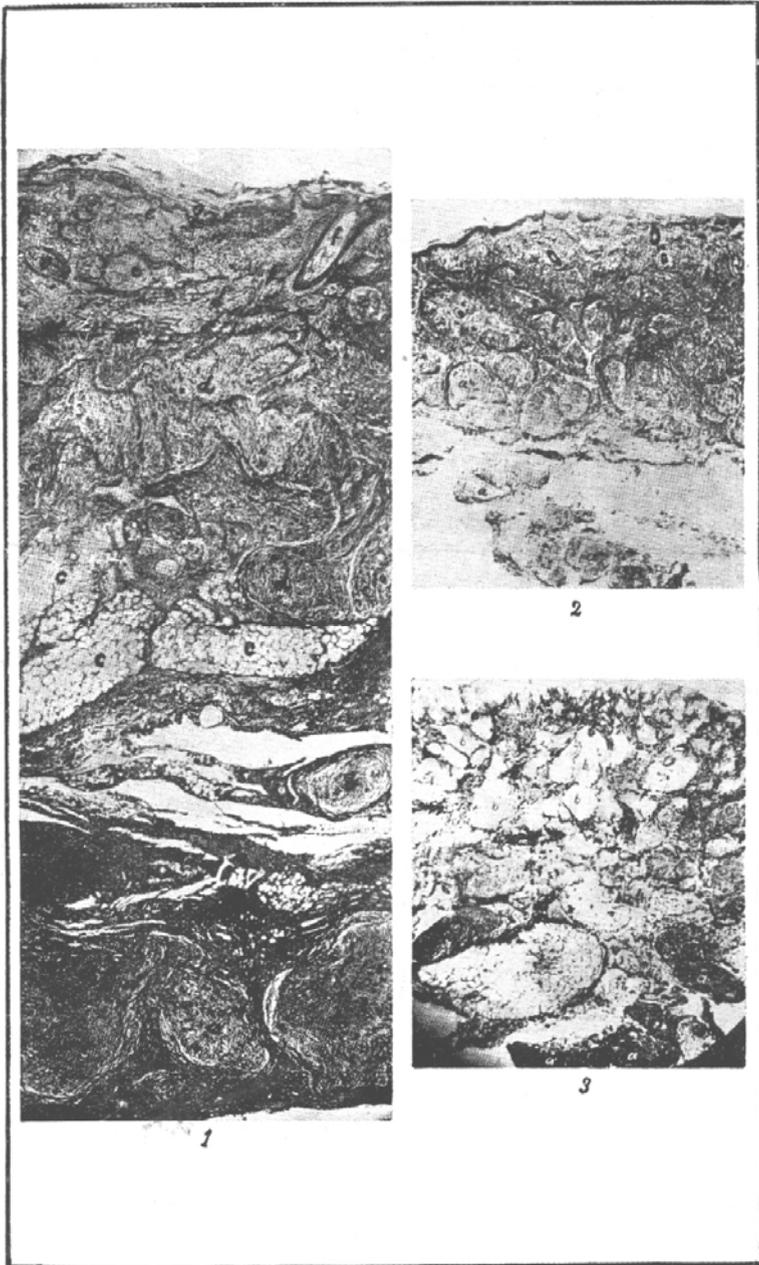


Fig. 1 — Microfotografia ilustrativa do caso n.º I. Zona marcada (a), grandes e (b) cordões menores espessados na subcutis ; (d) cordões espessados, grandes na cutis ; (e) cordões menores na camada sub-papilar ; (f) folículo piloso (g) epitélio achatado.

Fig 2 e 3 — Microfotografias ilustrativas do caso n.º 9, esta mostrando porções Timis superficiais.

As areas marcadas (a) cordões nervosos maiores na cutis e sub-culls ; (b) ramos tenues na cutis ; (c) ramos tenue granulomatoso na papila.

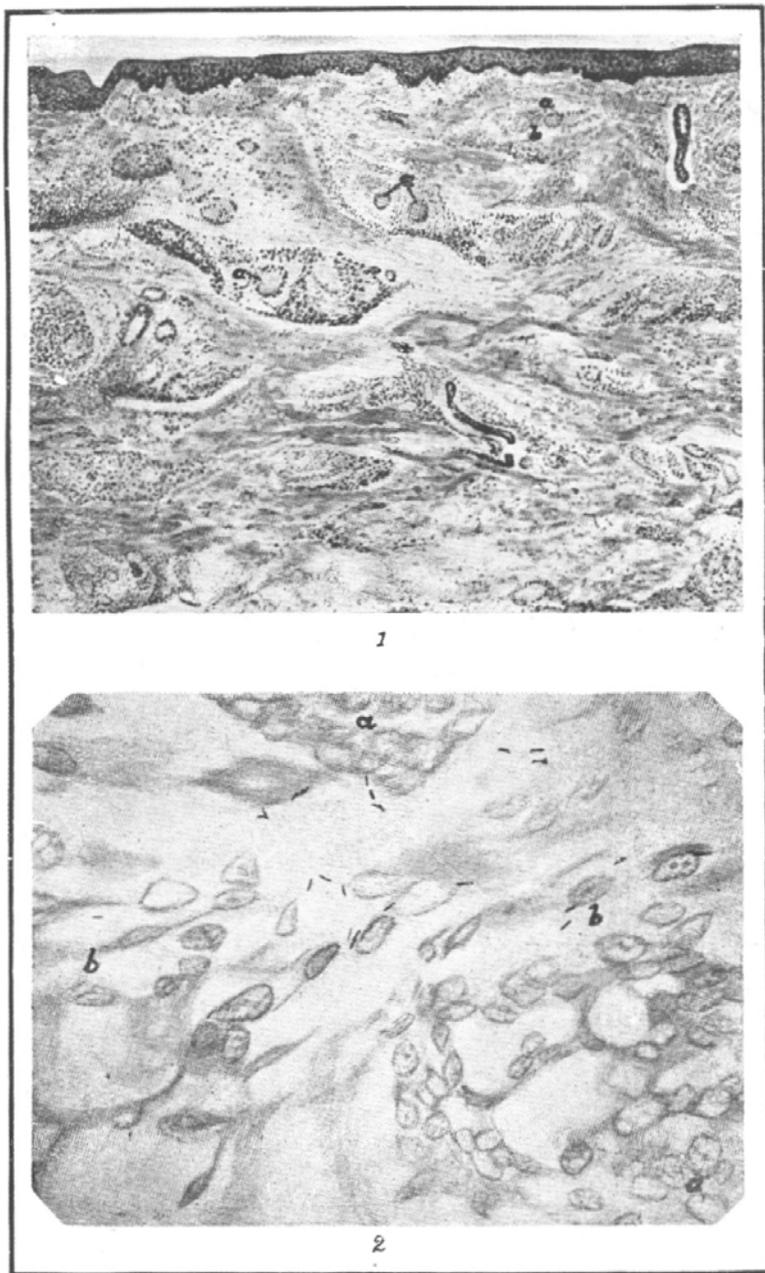


Fig. 1 — Ilustração do caso n.º 4. Áreas marcadas : (a) células gigantes no interior de cordões granulomatosos; (b) posição aproximada da fig. 2. Aumentado cerca de 27 diâmetros.

Fig. 2 — Detalhe da fig. 1 (b), mostrando *M. leprae*. Áreas marcadas: (a) secção de antigos cordões granulomatosos; (b) vasos contendo *M. leprae*. Aumento de 500 diâmetros.

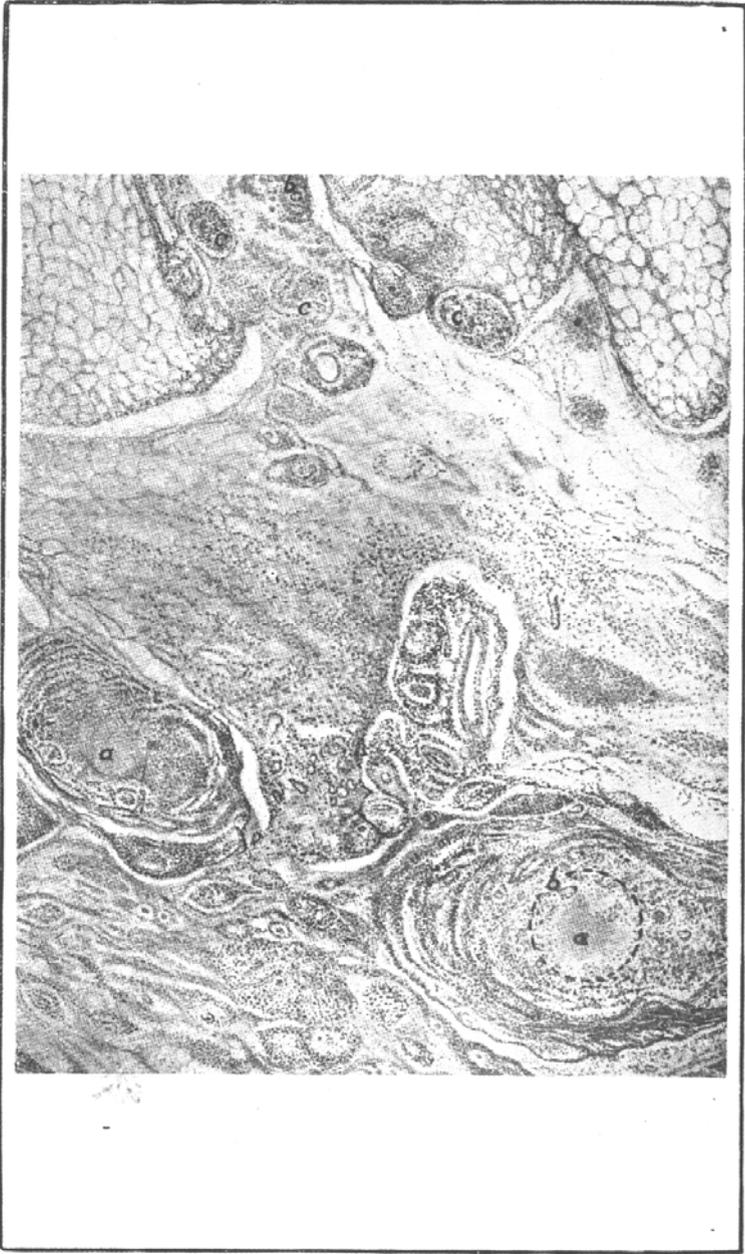


Ilustração do caso n.º 6. Areas marcadas : (a) necrose da parte central de feixe nervoso na cutis ; (B) células gigantes ; (c) cordões granulomatosos na cutis. Aumento de 20 diâmetros.

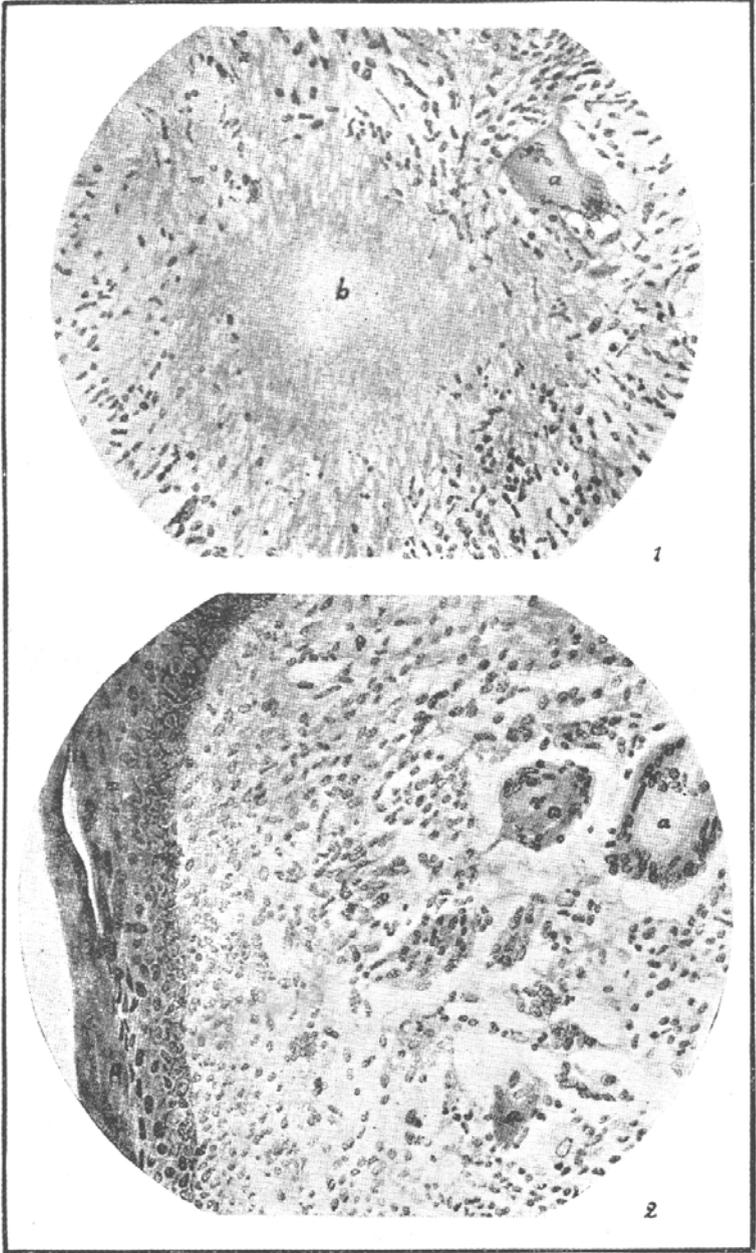


Fig. 1 — Ilustração do caso n.º 6; aumento maior da area mareada (a) na Planche 3. Notar (a) uma celula gigante (b) area necrotica.
Fig. 2 — Celulas gigantes nas camadas sub-papilares. Areas marcadas (a) secções de celulas gigantes ; (b) superficie externa de uma celula gigante ; (c) epitelio achatado.
Aumento de 300 diametros.

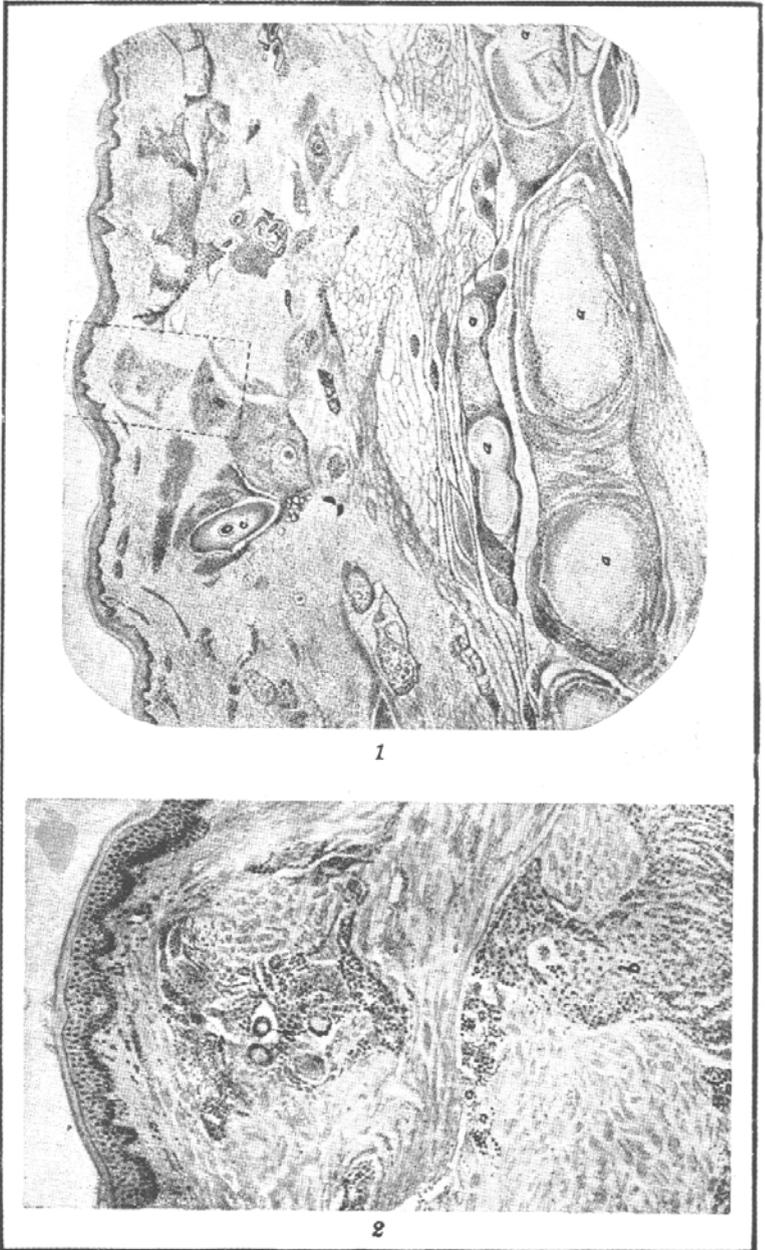


Fig. I — Ilustrativa do caso n.º 10. Areas marcadas (a) secção de cordões nervosos espessados ; (b) secções de ramos de um cordão nervoso ; (c) foliculo piloso ; (d) glandula sudoripara ligada a um cordão nervoso.

Fig. 2 — Aumento maior da area da fig. I fechada por linha pontilhada. Area marcada (a) celula gigante, (b) ramo de um cordão nervoso espessado.