

**Secção de Anatomia Patologica do Serviço de Profilaxia da
Lepra de São Paulo**

ESTUDO CLINICO E HISTOPATOLOGICO DAS REACÇÕES ALERGICAS NA LEPRA

**I.^a PARTE: INVESTIGAÇÕES CLINICAS E HISTOLOGICAS SOBRE
A REACÇÃO Á LEPROMINA (REACÇÃO DE MITSUDA)**

Prof. WALTER BUNGELER

Anatomo Patologista do Service de Lepra
de S. Paulo

JOSÉ M. M. FERNANDEZ

Prof. Adj. da Clinica Dermatosifiligrafica
da Faculdade de Medicina de Rosario,
Argentina.

O estudo das reacções que provoca nos leprosos a injeccção de substancias ou toxinas procedentes do bacilo de Hansen, despertou de ha muito a atenção de numerosos investigadores, como: DE BEURMAN & GOUGEROT, TEAGUES, MANTOUX & PAUTRIER, e outros.

Cabe entretanto a MITSUDA, o merito de haver orientado essas investigações em terreno firme, aperfeiçoando os metodos de estudo e interpretando fielmente o seu valor. Este Autor, injetando por via intraclermica uma emulsão, em soro fisiologico, de lepromas fervidos, ricos em bacilos, em um grupo de doentes de lepra, observou que, enquanto as formas nervosas reagem, na maioria dos casos, positivamente, formando-se no lugar da inoculação, na terceira semana, um nódulo ou uma ulceração, as formas lepromatosas ao con-

trario, não apresentavam reacção alguma. MITSUDA interpretou esta reacção positiva das formas nervosas, como uma prova de resistencia do organismo diante da infecção, isto é, como um sintoma de bom prognostico.

Esta interpretação está de acordo com as observações sobre a evolução da lepra nervosa e lepromatosa. A primeira mostra, histologicamente, alterações do tipo tuberculoide, isto é, formações nodulares nos infiltrados dos nervos e da pele, os quais apenas podem ser diferenciados da verdadeira tuberculose produtiva, sendo de regra, neles, a ausencia de bacilos. Esta forma de lepra tem um curso lento e conduz muitas vezes a cura expontanea. A forma lepromatosa caracteriza-se pelo "leproma", isto é, por infiltrados difusos ou nodulares (leproma ou macula leprosa infiltrada) os quais são especialmente constituídos pelas grandes celulas histiocitárias, fortemente vacuolisadas (celulas de VIRCHOW) contendo sempre abundantes bacilos. Tem um curso rapido, não se observam curas expontaneas e representa a forma maligna da lepra. No geral, se acompanha de lesões lepromatosas viscerais (baço, figado, ganglios).

Depois dos trabalhos de MITSUDA, apareceram numerosos estudos sobre o tema, como os de MARIANI, BARGEHR, DE LANGEN, MONTAÑES, NEGRO, HAYASHI, MUIR, AMBROGGIO, STEIN & STEPÉRIN, SOUZA ARAUJO, CHIYUTO, FERNANDEZ, DUBOIS & DEGOTE, ROTBERG, SOUZA CAMPOS, SCHUJMAN, RODRIGUEZ e outros.

A LEPROMINA — TECNICA DE PREPARAÇÃO

Todos os metodos de preparação do antígeno denominado comumente "lepromina", empregado no estudo das intradermoreações na lepra, baseam-se no mesmo principio: obter uma suspensão ou emulsão de bacilos de Hansen, a mais pura possivel. Como a cultura desse germen é um problema ainda não resolvido, recorre-se, para obter a lepromina, aos tecidos lepromatosos ricos em bacilos, como são os nodulos cutaneos.

Duas são as tecnicas principais de preparação da lepromina:

1) — **Metodo de MITSUDA** — HAYASHI: Estraidos os nodulos, são fervidos durante 30 a 60 minutos em sôro fisiologico; são moidos em um gral; para cada grama desse material, ajuntam-se 20 cc. da solução fisiologica empregada na fervedura, adicionando-se a solução fresca, se for necessario; filtra-se através de gaze e aquece-se a 60°C. durante uma hora; junta-se acido fenico na proporção de gr. 0.50%.

2) — **Metodo de MUIR**: Ferver n'agua, durante 45 minutos nodulos ricos em bacilos, desprovidos da epiderme; cortar estes nodubs em pequenos pedaços e secar ao vacuo; moer esse material em

um gral, até reduzir a fino pó. A concentração da lepromina é de gr. 0.40 desse pó, para cada 100 cc. de soro fisiológico. Procede-se da seguinte forma: Junta-se ao pó que está no gral, mais ou menos 10 cc. de soro fisiológico e tritura-se, deixa-se sedimentar uns minutos e extrahe-se com pipeta ou seringa o liquido que sobrenada, colocando-o em uma proveta: junta-se nova quantidade de soro ao gral, tritura-se, deixando sedimentar e extrae-se o liquido, repetindo-se esta operação até terminar os 100 cc. de soro. Agita-se o liquido da proveta, deixando-o sedimentar durante 10 minutos e extrae-se com a pipeta, desecando o sedimento. Junta-se acido fenico, na proporção de gr. 0.50. Esterilisa-se no autoclave a 120°C. durante meia hora.

Embora nenhum dos metodos empregados na preparação da lepromina, permita obter um produto estandardizado, porque o conteudo bacilar dos lepromas é sempre variavel, é de se notar que o resultado das experiencias efetuadas com este antígeno pelos diversos investigadores, nos diversos paises, concordam quasi que em absoluto, observando todos reacções geralmente positivas nas formas nervosas e negativas nas formas lepromatosas da enfermidade.

A atividade da lepromina depende diretamente do conteudo bacilar do material empregado, embora ROTBERG tenha demonstrado que diluindo-se o antígeno a intensidade da reacção decresce proporcionalmente. FERNANDEZ comprovou que a lepromina preparada com tecido leproso paucibacilar (lesões tuberculoides) provoca só reacções fracamente positivas em individuos que reagiram fortemente á lepromina stantard, e STEIN & STERPERIN demonstraram que a emulsão ou suspensão da pele normal, preparada de modo analogo á lepromina, dá resultados negativos em individuos que reagiram positivamente com aquela.

EVOLUÇÃO CLINICA DA REACÇÃO À LEPRIMINA

A intradermo-reacção á lepromina, denominada hoje "reacção de Mitsuda", efetua-se injetando por via intradermica 0.10 cc. de lepromina na pele san.

A reacção se inicia clinicamente, nos casos positivos, poucas horas seguintes depois da injeccção, por um eritema que circunda o ponto da inoculação. Vinte e quatro horas após, já se observa um halo eritematoso bem definido, geralmente infiltrado (fig. 1) o qual alcança a sua maxima intensidade entre as 48 horas e 72 horas seguintes á injeccção e cujo diâmetro oscila entre 10 e 30 milímetros (fig. 2) . Nesta etapa, a reacção se assemelha clinicamente á reacção de MANTOUX. A partir das 72 horas, o halo eritematoso começa a regredir, diminuido a infiltração e adquirindo uma coloração roxo-violacea. A pele apresenta a seu nivel, com frequencia, uma descamação furfuracea. Até o 4.º ou 5.º dia, todos esses feno-

menos desaparecem, observando-se então no lugar ocupado pelo halo eritematoso, uma zona circular de coloração marron, em cujo nível a pele está ligeiramente retraída (fig. 3). Ao finalizar a primeira semana, no centro da zona circular aparece uma pequena papula violacea cuja infiltração e tamanho aumentam progressivamente até chegar a constituir, na terceira semana, um verdadeiro nódulo de cor violacea.

Esta reacção nodular, cujo tamanho se aproxima ao de um grão de milho, alcança sua intensidade maxima entre a terceira e quarta semana subsequentes á injecção, podendo nos casos muito positivos chegar a ulcerar-se (fig. 4). A partir da quarta semana, esta reacção tardia começa a declinar, desaparecendo lentamente a infiltração. A lesão residual que deixa a reacção é perceptível durante muito tempo, principalmente quando produziu ulceração.

Todos os autores, inclusive MITSUDA, estão de acordo em que a leitura da reacção deve realizar-se por volta da terceira semana, já que para eles só tem valor o endurecimento nodular observado naquele momento, considerando ao contrario o halo eritematoso inicial como fenomeno inespecifico, provavelmente de natureza proteica.

Nós demonstraremos todavia, que a reacção precoce observada nas 48 horas (halo eritematoso infiltrado) tem o mesmo significado que a reacção tardia da terceira semana, porque apresenta os caracteres clinicos e histologicos de uma reacção alergica, como veremos mais adiante.

Se se efetua uma intradermo-injecção de lepromina filtrada em uma vela L3, observa-se, nos casos positivos, a aparição de um halo eritematoso ás 48 horas (fig, 5), analogo ao que produz a lepromina standard (não filtrada) ; em compensação, a reacção nodular tardia da terceira semana, que provoca a lepromina standard não se produz com a lepromina filtrada (fig. 6). Este fato permite supôr que a reacção inicial (halo eritematoso das 48 horas) é provocada pelas substancias ou toxinas filtraveis ou soluveis do bacilo de Hansen, emquanto que a reacção tardia nodular, da terceira semana, é provocada por substancias ou toxinas que não se dissociam do corpo bacilar.

INTERPRETAÇÃO CLINICA DOS RESULTADOS DA REACÇÃO À LEPRIMINA

1) — Nos enfermos de lepra:

Os primeiros autores que estudaram as reacções provocadas pela lepromina, como BEURMAN & GOUGEROT, PAUTRIER e outros, pensaram que ela podia constituir um valioso elemento de

diagnostico da enfermidade. O "Leprolin-diagnostico" foi considerado como uma prova de importancia, sobretudo depois dos trabalhos de GOUGEROT. Os estudos efetuados nos ultimos anos, por diversos investigadores, como HAYASHI no Japão, MUIR na India, RODRIGUEZ nas Filipinas, ROTBERG e SOUZA CAMPOS no Brasil, SCHUJMAN E FERNANDEZ na Argentina, coincidem em seus resultados no que diz respeito á interpretação da reacção de MITSUDA, tendo-se chegado atualmente á conclusão de que a dita reacção não tem valor diagnostico, e sim, ao contrario, valor prognostico, uma vez que permite distinguir as formas alergicas da lepra, de evolução benigna, daquelas anergicas, que difficilmente cedem ao tratamento. As estatisticas destes autores demonstram, com efeito, que a reacção é positiva na grande maioria dos casos de lepra nervosa e especialmente na variedade tuberculoide (formas alergicas) sendo, ao contrario, em regra geral, negativa nos casos lepromatosos (formas anergicas).

2) — Nos comunicantes:

Numerosos autores, estudaram a reacção de MITSUDA nas pessoas que convivem ou conviveram com leprosos (parentes de enfermos, medicos de leprosarias, enfermeiros, etc.) e que não apresentam sintomas clinicos de contagio, comprovando-se nestes casos que a reacção acusa um elevado indice de positividade (cerca de 70%).

O estudo mais completo e mais ilustrativo sobre esse assunto, foi realizado por SOUZA CAMPOS.

Este autor, efetuou a reacção de MITSUDA em 300 crianças internadas nos asilos para filhos de leprosos, do Estado de S. Paulo (Brasil), chegando ás seguintes conclusões:

- a) A porcentagem de positividade da reacção é tanto maior quanto maior for a idade da criança.
- b) As crianças separadas, ao nascer, de seus paes leprosos, apresentaram em 100% dos casos, uma reacção de MITSUDA negativa.
- c) As crianças, filhas de paes portadores de uma lepra nervosa (formas paucibacilares) apresentaram uma porcentagem maior de reacções negativas que as crianças filhas de paes afetados de lepra lepromatosa (formas baciliferas).
- d) As crianças filhas de paes portadores de formas baciliferas abertas, que apresentam uma reacção negativa, merecem uma vigilancia especial, pois são as mesmas suscetiveis de apresentar sintomas de contagio.

3) — Nos individuos indenes de lepra:

As pessoas que nunca tiveram contacto com leprosos, deveriam acusar uma reacção de MITSUDA negativa. Entretanto, um de nós (F) efectuou investigações a respeito, entre pessoas não expostas a contacto com leprosos, no Hospital São Luiz, de Paris, comprovando uma alta percentagem de reacções positivas nos casos que apresentavam ao mesmo tempo reacções tuberculínicas intensamente positivas. Este facto, permitirá supor a existencia de uma cosensibilização de grupo.

OBSERVAÇÕES CLÍNICAS E HISTOLÓGICAS ACERCA DA EVOLUÇÃO DA REACÇÃO INTRADERMICA À LEPROMINA

Os 6.000 pacientes, internados nas 6 magníficas Colónias do Estado de São Paulo nos proporcionaram um valiosíssimo material de informação para investigar a evolução clínica e histológica das reacções alérgicas da lepra, espontânea e artificialmente provocadas. Um de nós (B) desde o anno 1936, teve oportunidade de estudar cerca de 3.000 biopsias de todos os estados e formas de lepra cutânea, observando dentro deste interessante material, numerosos casos de reacções tuberculídes espontâneas.

As reacções provocadas artificialmente nos leprosos pela injeção intradermica de lepromina (Reacção de Mitsuda) nos parece especialmente apropriada para o estudo das reacções alérgicas da lepra. Descrevemos mais adiante a evolução do quadro clínico e histológico desta reacção em suas diferentes etapas, efectuando biopsias ao 1.º, 2.º, 4.º, 8.º, 12.º, 16.º e 30.º dias, subseqüentes á injeção da lepromina.

1. — REACÇÃO À LEPROMINA STANDARD ÀS 24 HORAS

I. C. — 58 anos, portuguez.

Diagnostico clínico: lepra tuberculíde. Em 12-XII-938, injeção intradermica de 0.10 cc. de lepromina standard na região escapular direita. Após 24 horas, observa-se no local da injeção um eritema levemente infiltrado, de 15 mm. de diametro.

Estudo histológico (2467). Forte edema do corpo papilar e do corion. Vasos sanguíneos, inclusive a rede capilar do corpo papilar marcadamente dilatados e engurgitados de sangue; algumas pequenas hemorragias por diapedese. Em numerosos vasos, evidente aumento de leucocitos e marginação dos mesmos. Nos estratos mais superiores do corion, especialmente em torno dos foliculos pi-

losos e glandulas sebaceas, existem densos infiltrados inflamatorios, constituídos principalmente por celulas redondas pequenas e muitos leucocitos polimorfonucleares (forte eosinofilia). Os infiltrados são em parte nodulares, dispostos em redor dos vasos, e em parte dispostos difusamente em redor dos foliculos pilosos e glandulas sebaceas. (fig. 7). Estes infiltrados, encontram-se em um tecido conjuntivo colágeno intensamente edematizado, tumefato e fracamente corado. No centro dos infiltrados estas partes conjuntivas mostram às vezes, o quadro de uma tumefação fibrinoide acompanhada de acentuada tumefação dos nucleos celulares. Esta particular tumefação do tecido conjuntivo é claramente apreciavel no tecido adventicial das pequenas veias do corion (fig. 8). Em alguns lugares, encontram-se no centro destes infiltrados, nucleos de fibroblastos amontoados, grandes, vesiculosos e fracamente corados, incluidos em uma massa unica protoplasmatica, homogenea, tumefata, constituindo nesta forma um pequeno nodulo difuso (fig. 9). O epitelio da pele, não apresenta modificações. Ocasionalmente, nos estratos basaes, observa-se em certas zonas, uma discreta exocitosis de pequenas celulas redondas (lamina 7).

2. — REACÇÃO À LEPROMINA FILTRADA ÀS 24 HORAS

F.M. 64 anos, italiano.

Diagnostico clinico: lepra tuberculoide.

Em 6-1-939, injeção intradermica de 0.10 cc. de lepromina filtrada na região escapular direita; 24 horas mais tarde observa-se, no local da injeção, um eritema ligeiramente infiltrado.

Biopsia dessa lesão.

Estudo histologico (B. 2504) Intenso edema e forte hiperemia de toda a pele. Acentuada infiltração leucocitaria com participação de numerosas celulas eosinofilas. Disposição predominante do infiltrado em torno dos vasos, foliculos pilosos e glandulas sebaceas. Os infiltrados perivasculares se dispoem em forma nodular, já difusa. Em alguns lugares, existem alguns abcessos com forte eosinofilia. Não se observa a tumefação fibrinoide do tecido conjuntivo, e menos a necrosis fibrinoide em pequenos nodulos do tecido conjuntivo fibrilar. O quadro reflete as alterações de uma inflamação intensa aguda de carater inespecifico, na qual, cada vez mais, a intensa eosinofilia poderia interpretar-se no sentido de uma reação alergica (fig. 10).

3. — REACÇÃO À LEPROMINA STANDARD ÀS 48 HORAS

M. G., 33 anos, brasileira.

Diagnostico clinico: lepra tuberculoide.

Em 6-1-939, injeção intradermica de 0.10 cc. de lepromina standard no centro de uma antiga macula tuberculoide em regressão, situada na coxa direita; 48 horas depois, clara reacção positiva consistente em um eritema ligeiramente infiltrado em torno do ponto da injeção. Biopsia deste elemento.

Estudo histológico (B. 2505). Atrofia moderada do epitelio cutaneo, com aplainamento discreto do corpo papilar (antigas modificações cutaneas cicatriciaes, correspondentes ao centro acromico de uma antiga macula leprosa tuberculoide). O corpo papilar, todo o corion e as camadas visinhas do tecido celular subcutaneo, mostram um intenso edema ás vezes com acentuada hiperemia inflamatória com acentuada dilatação dos vasos sanguineos os quais apresentam evidente leucocitose, com uma clara disposição marginal destes elementos. Em volta das pequenas veias, foliculos pilosos e glandulas sebaceas, observa-se, ao lado de hemorragias difusas por diapedese, um intenso infiltrado leucocitario e micro-abcessos com necrose inicial das fibras colágenas. Os infiltrados inflamatórios agudos, estão em parte dispostos em nodulos (especialmente no corpo papilar) em parte estendidos em forma difusa e sem limites precisos (sobre todo o corion). (fig. 11). Entre os leucocitos, encontra-se um numero regular de eosinofilos. Em alguns lugares, pode-se apreciar uma clara emigração de leucocitos até o epitelio cutaneo, infiltração difusa leucocitaria do mesmo e constituição de pequenas pustulas leucocitarias em pleno epitelio, por baixo da capa cornea descolada.

Ao lado destas alterações ou modificações não caracteristicas (inespecificas) que refletem uma inflamação aguda purulenta, muito intensa, observa-se em pleno infiltrado, alguns nodulos muito claramente circunscritos. Trata-se de pequenas zonas de configuração nodular, com tumefação fibrinoide e começo de necrose fibrinoide do tecido conjuntivo frouxo, principalmente na adventicia dos pequenos vasos e no tecido conjuntivo frouxo periglandular. Sobretudo nesses ultimos pontos, podem-se observar todos os estadios desde a tumefação fibrinoide até a necrose fibrinoide e começo de afluencia de elementos histiocitarios. São alterações do tecido conjuntivo fibrilar frouxo em forma de forte tumefação com perda dos nucleos das celulas conjuntivas; ás vezes tomam formas grosseiras, se coloram mais intensamente de vermelho com a eosina do que o resto do conectivo e a coloração da fibrina, segundo o metodo de WEIGERT permite obter uma fraca coloração azul, das fibras tumefátas e com impregnações argenticas pode-se demonstrar a presença de fibrilas (argentafins) algumas mais finas, no interior destes nodulos. Como já foi dito, estas alterações mostram acentuado carater nodular á semelhança das alterações que se observam na reacção tuberculoide expontanea recente.

Podemos então reconhecer claramente, dois tipos de alterações: por um lado os infiltrados leucocitarios inespecificos, com pequenos abcessos e forte participação de elementos eosinofilos, por outra parte, a constituição de nodulos fibrinoides especificos.

(ver fig. 12 e 17).

4. — REACÇÃO À LEPROMINA ÀS 24 HORAS

L. A., 30 anos, brasileiro.

Diagnostico clinico: lepra tuberculoide.

Em 14-1-939, injeção intradermica de leprolina filtrada na região escapular direita. Às 48 horas, observa-se ao redor do ponto de inoculação uma placa eritematosa fortemente infiltrada, de 15 mm, de diametro. Biopsia deste elemento.

Estudo histológico (B. 2539). Pele de negro, rica em pigmento com claro edema do corpo papilar e corion, ainda não muito acen-tuado. Hiperemia moderada e pequenas hemorragias perivasculares por diapedese. No corpo papilar e no corion, observam-se numerosos infiltrados, pouco extensos e em regra dispostos nodularmente, sobretudo em volta de glandulas, vasos e foliculos pilosos.

Estes infiltrados compõem-se principalmente de pequenas celulas redondas linfoides, raros polimorfonucleares e regular quantidade de eosinofilos. Não ha necrose fibrinoide nem se observa a formação de nodulos. O quadro histologico revela uma inflamação sub-aguda da pele na qual somente a forte participação de celulas eosinofilas permitiria pensar num processo de origem alergica.

5. — REACÇÃO À LEPROLINA STANDARD AO 4.º DIA

J.B ., 74 anos, italiano.

Diagnostico clinico: lepra tuberculoide.

Injecção intradermica de 0.10 cc. de leprolina standard em pele sã do braço direito; 4 dias após a injecção, observa-se nesta altura uma pequena papula violacea. Biopsia desse elemento.

Estudo histológico (B. 713). Pele fortemente edematisada, com aplainamento das papilas e corpo pupilar. No corion e no tecido conjuntivo e adiposo subcutaneo visinho, multiplos microabcessos geralmente bem delimitados e com avançada necrose dos leucocitos e das fibras colagenas e clara exsudação fibrinosa. Ao lado desses infiltrados purulentos, encontram-se, tanto nas camadas mais su-perficiais do corion como no corpo papilar, areas limitadas, com evidente tumefação fibrinoide e necrose fibrinoide do conectivo. Estes nodulos se observam de preferencia nas visinhanças dos pequenos vasos sanguineos; na maioria das vezes, mostram ao centro, uma zona de completa necrose fibrinoide, e nas bordas algumas celulas conjuntivas tumefeitas e vacuolisadas, bem como uma discreta infiltração linfocitaria. Na zona do infiltrado leucocitario não se notam necroses fibrinoides. Estas são observadas, pelo contrario nas camadas mais superficiaes da pele. A presença sempre caracteristica na visinhança imediata de um vaso sanguineo, permite concluir que estas areas de necrose fibrinoide, provêm dos mesmos nodulos de tumefação fibrinoide de disposição perivascular, observados durante a reacção precoce ás 24 e 48 horas (fig. 18).

6. — REACÇÃO À LEPROMINA STANDARD AO 8.º DIA

H. F., 48 anos, brasileiro.

Diagnostico clinico: lepra tuberculoide.

Injecção intradermica de 0.10 cc, de lepromina standard em pele sã, do braço direito. Evolução tipica da reacção, com começo de regressão do eritema ao 3.º dia; ao 8.º dia, nodule pequeno infiltrado, vermelho violaceo, no local da injecção.

Biopsia desse elemento.

Estudo histológico (B. 701). Escasso edema. Não se observa especial hiperemia do corpo papilar nem do corion. Em ambas as camadas do derma, numerosos infiltrados inflamatórios perfeitamente limitados e dispostos em forma nodular, principalmente ao redor dos vasos, folículos pilosos e glândulas. Estes infiltrados se compõem principalmente de pequenas células linfóides, redondas, proliferação de fibroblastos e elementos histiocitários, assim como de alguns leucócitos eosinófilos. As células linfóides, estão dispostas, apertadamente, em forma de coroa na periferia dos infiltrados nodulares; o centro é constituído por células epitelióides palidez de abundante protoplasma, que às vezes mostram acentuada vacuolização, assemelhando-se assim às características células de VIRCHOW; diferem destas por estarem isentas de bacilos. Este quadro histológico reflete uma constituição análoga ao das alterações tuberculóides e pre-tuberculóides (WADE). Já temos dito que não se observam bacilos no interior desses nódulos (fig. 19-21).

7. — REACÇÃO À LEPROLINA AO 12.º DIA.

N. C., 15 anos, brasileiro.

Diagnóstico clínico: lepra tuberculóide.

Injecção intradérmica de 0.10 cc. de leprolina standard em pele sã, bravo direito. Aos 12 dias, clara formação de um nódulo no ponto da injecção, de cor vermelho violácea. Biopsia desse elemento.

Estudo histológico (B. 710). A pele mostra as clássicas alterações de uma lepra tuberculóide; pele de pardo, rica em pigmento com intensa infiltração inflamatória do corion papilar e do corion até o tecido adiposo e conjuntivo vizinho da subcutis. Os infiltrados estão dispostos na região do corpo papilar em forma nodular e perivascular; no corion, agrupam-se principalmente em redor dos folículos pilosos e glândulas, estendendo-se entretanto em largos tractos entre as faixas do conectivo colágeno adotando a disposição estrutural de um sarcoide de Boeck. Os infiltrados apresentam um centro mais claro e uma rica coroa linfocitária periférica. O centro é constituído por células epitelióides volumosas e abundantes em protoplasma fracamente corado e em alguns casos vacuolizado. Além disso, encontram-se ainda no centro, em sua vizinhança, numerosas células gigantes do tipo LANGHANS, como na tuberculose. Ao lado delas, observa-se todavia outra forma de célula gigante que tem o tamanho de uma célula de LANGHANS, porém é arredondada, contendo no centro um grande vacúolo que ocupa quasi toda a célula (o qual por colorações especiais, evidencia conter lipóides) em volta do qual se dispõe uma coroa sincical essencialmente rica em núcleos hiper-cromáticos (fig. 22). Na periferia, existe uma coroa apertada de pequenas células linfóides. Na parte mais afastada uma tenue rede de tecido conjuntivo fibrilar limita os infiltrados.

Entre esses infiltrados característicos da forma tuberculóide da lepra, encontram-se alguns pequenos abscessos com leucócitos picnóticos e restos celulares. Neste estadió da reacção que é representado clinicamente pela transição do eritema precoce até a infiltração nodular secundária, encontramos então histologicamente todas as alterações da lepra tuberculóide típica. Assinalamos ainda que não se encontram bacilos no interior destes infiltrados.

8. — REACÇÃO À LEPROLINA STANDARD AO 16.º DIA

B. S.. 34 anos, brasileiro.

Diagnostico clinico: lepra tuberculoide.

Injecção intradermica de 0.10 cc. de leprolina standard em pele sã, coxa direita. Aos 16 dias observam-se ao nivel da injecção uma papula violacea muito infiltrada. Biopsia desse elemento.

Estudo histologico (B. 843). Sob o epitelio cutaneo levemente achatado, ha um infiltrado inflamatorio cronico do tamanho de um grão de milho, ao qual se estende desde o corpo papilar até o tecido celular adiposo subcutaneo. Aproximadamente no centro desse infiltrado, observam-se um abcesso claramente delimitado com muitos leucocitos polinucleares, fragmentos leucocitarios, fibras conjuntivas necroticas e filamentos de fibrina (fig. 23).

A zona periferica do infiltrado se compõe de numerosos fòcos nodulares, pequenos, os quais, sem exceção, mostram o aspeto caracteristico da lepra tuberculoide perfeitamente desenvolvida. Estas formações nodulares compõem-se em essencia de grandes celulas epitelioides ricas em protoplasma as quais no centro estão ordenadas radialmente e na periferia em forma circular. Uma parte dessas celulas está fortemente vacuolisada, especialmente na periferia dos pequenos nodulos. No centro, encontra-se em geral, uma celula gigante tipo LANGHANS. Os nodulos são delimitados por um espesso manto linfocitario (fig. 24). Estes nodulos estão isentos de bacilos. As zonas centrais, dão, ás vezes, uma fraca reacção positiva á coloração de WEIGERT para a fibrina, de forma tal que por entre celulas epitelioides pode-se observar uma rede irregular de fibras que se coram em azul palido. Os nodulos são desprovidos de vasos. A maior quantidade de nodulos encontra-se no limite do corpo papilar (zona intermediaria do derma compato e do derma papilar); tambem observam-se nodulos menores imediatamente a baixo do epitelio cutaneo, em pleno corpo papilar.

9. — REACÇÃO À LEPROLINA STANDARD AOS 30 DIAS

H. C. , 30 anos, brasileira.

Diagnostico clinico: lepra tuberculoide.

Injecção intradermica de 0.10 cc. de leprolina standard em pele sã do braço direito. Ao 30.º dia da inoculação, observa-se a este nivel, um nodulo violaceo, duro, fortemente infiltrado. Biopsia do elemento.

Estudo histologico (B. 734). Na zona do nodulo, macroscopicamente visivel, mostra a pele uma forte atrofia do epitelio e escassa descamação superficial da camada cornea; papilas completamente apagadas. Logo abaixo do epitelio começa uma infiltração inflamatoria cronica, arredondada, do tamanho aproximado de um grão de milho, bem delimitada em todo o seu contorno, a qual se estende por todo o corion até o tecido celular adiposo subcutaneo limitrofe.

Todo o infiltrado se compõem de numerosos nodulos redondos ou ovaes. Estes, em regra, mostram um centro claro composto quasi que exclusivamente de grandes celulas epitelioides de abundante protoplasma. Algumas dessas celulas apresentam uma forte vacuolisação do protoplasma, algumas vezes uma clara retração do nucleo, enquanto que nas demais ela reproduz o aspeto do nucleo dos fibroblastos. Os nodulos mostram somente na periferia uma vascularisação de capilares medianamente dilatados, enquanto que o centro, geralmente é desprovido de vasos. No centro ou em suas proximidades observam-se geralmente, uma ou varias celulas gigantes do tipo LANGHANS, às vezes vacuolisadas. Enquanto que no centro as celulas epitelioides estão ordenadas, em regra, em forma radiada, mostram ao contrario na periferia uma disposição circular acompanhada de uma clara formação de fibras conjuntivas. As partes perifericas estão infiltradas de pequenas celulas redondas linfoides. No interior dos infiltrados nodulares, encontram-se ainda restos de foliculos pilosos, glandulas sebaceas e sudoriparas e nervos (fig. 25).

Todo esse quadro reflete a estrutura de uma lepra tuberculoide em seu maximo desenvolvimento. Não se observam bacilos no infiltrado.

RESULTADOS

A maioria dos invetsigadores, inclusive MITSUDA, estão de acordo em que a reacção intradermica á leprolina é positiva, em regra geral, nas formas nervosas da lepra, especialmente nos casos tuberculoides. Ela constitue uma reacção de hipersensibilidade, que reflete uma alta resistencia do organismo diante da infecção, de tal modo que os casos de resultado positivo são interpretados como formas de bom prognostico.

De acordo com a experiencia de outros autores e as nossas proprias observações, podem-se diferenciar na reacção, duas fases ou etapas: o eritema precoce inespecifico e o nodule especifico da terceira semana. Unicamente esta ultima fase é considerada pelos autores como sinal positivo. Em nossas investigações, todavia, pudemos pôr em evidencia que a reacção de MITSUDA, desde o principio, pelo menos histologicamente, apresenta todos os sinais de uma reacção alergica especifica. Já nas 24 horas seguintes á injeção de leprolina intradermica, observam-se na pele, ao lado de infiltrados leucocitarios não caracteristicos (os quais já haviam sido interpretados como sinal de uma inflamação inespecifica por SCHUJMAN & RODRIGUEZ), nodulos circunscritos de tumefação fibrinoide do tecido conjuntivo um edema mucoide (Talalajew) o qual, em regra, adota uma disposição perivascular na camada superficial do corion e no corpo papilar. Ao 2.º dia, observam-se focos de necrose fibrinoide circunscrita sob forma de pequenos nodulos perivasculares. aspeto e comportamento tintorial destes focos de degeneração e ne-

crose fibrinoide, refletem as alterações características que foram descritas, especialmente por KLINGE e outros, como alterações típicas do conetivo nas reacções alergicas. Estes nodulos recordam tanto o quadro histologico da lepra pre-tuberculoide descrita por WADE, que por eles é possivel diagnosticar essa forma da molestia.

No intervalo de duas ou tres semanas após a injeção de leprolina estes focos de necrose fibrinoide se transformam em nodulos organizados, os quais são constituídos principalmente por celulas epitelioides e gigantes cuja disposição microscopica reproduz os nodulos de uma lepra tuberculoide típica.

Nossas observações permitem entretanto, estabelecer um diagnostico seguro da marcha da reacção de MITSUDA, já ao segundo dia da injeção de leprolina standard. Neste prazo ainda não é possivel estabelecer um julgamento da reacção clinicamente, porque no quadro clinico predominam as alterações inespecificas no sentido de uma inflamação aguda.

Efetuando um estudo comparativo das reacções provocadas com leprolina standard e com um filtrado, isento de bacilos, desta mesma leprolina pudemos observar que, embora clinicamente os dois antigenos (Leprolina standard e leprolina filtrada) provoquem nos casos alergicos o "eritema precoce" ás 48 horas, histologicamente, porem, só com a leprolina standard se observam as alterações especificas características constituídas pelos focos de tumefação e necrose fibrinoide, os quais evoluem posteriormente até a formação de nodulos de tipica estrutura tuberculoide.

A leprolina filtrada, provoca simplesmente um infiltrado agudo leucocitario acompanhado de marcada eosinofilia o qual regride, posteriormente, por completo.

Com a leprolina standard, entretanto, já na primeira fase encontramos histologicamente alterações características e absolutamente especificas, sob forma de degeneração fibrinoide e focos de necrose desse tipo, as quais permitem com segurança estabelecer o julgamento da reacção. A formação de nodulos é evidentemente consecuencia da ação diréta das bacterias, uma vez que a mesma só comparece após a injeção de material que contem bacilos. Segundo as investigações de Paras, é provavel que a membrana cerea dos bacilos tenha significação causal na formação dos nodulos. Paras pode demonstrar que a formação de nodulos, na 2.^a fase da reacção de Mitsuda, podia ser obtida tambem com extratos de lepromas, quando estes extratos eram preparados de modo a conter a fração cerea.

RESUMO

Tendo em vista o resultado de nossa investigações, chegamos a conclusão de que a R. de Mitsuda se apresenta como uma reação específica de hipersensibilidade, a qual, apenas um dia após a injeção de leprolina que contem bacilos, deixa perceber no lugar da injeção alterações histologicas que, segundo os trabalhos fundamentais de Roessle, Klinge e outros AA. podem ser consideradas como expressão de uma hipersensibilidade específica. Segundo nossas observações em grande material proveniente de biopsias, é possível dentro das primeiras 48 horas colher elementos seguros para o diagnostico e prognostico da evolução da reação á lepromina.

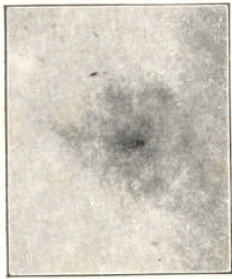


FIG. 1. Reacção á leprolina ás 24 horas. Halo eritematoso ao redor do ponto da injeccção. Caso de lepra tuberculoides.

FIG. 2. Reacção á leprolina ás 48 horas. Halo eritematoso infiltrado ao redor do ponto da injeccção. Caso de lepra tuberculoides.

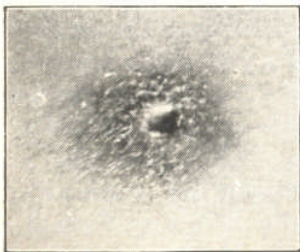


FIG. 3. Reacção á leprolina no começo da segunda semana. O halo vermelho das 48 horas esta substitui por uma zona de coloração marron, cujo centro está ulcerado. Caso de lepra tuberculoides.

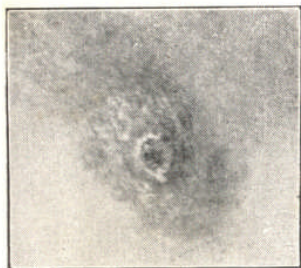


FIG. 4. *Reacção á leprolina na quarta semana (o mesmo caso da fig. 2). Nodulo infiltrado com ulceracção, recoberta por uma crosta.*

FIG. 5. *Reacção á leprolina standard e leprolina filtrada ás 48 horas, em um caso de lepra tuberculoide. Ambas as reacções apresentam um halo eritematoso infiltrado.*

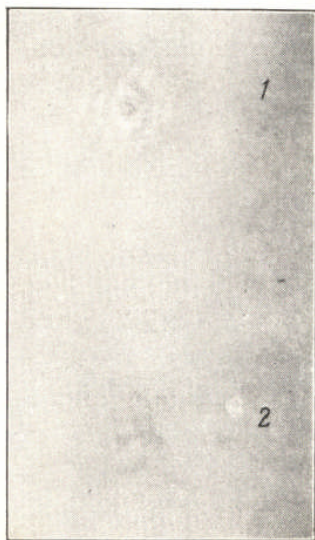
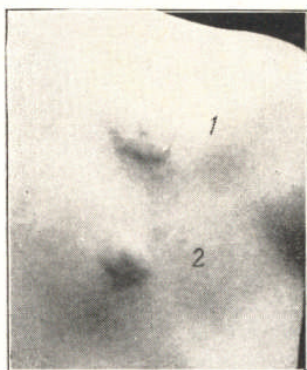


FIG. 6. *Reacção á leprolina standard (1) e leprolina filtrada (2), á terceira semana, em um caso de lepra tuberculoide. Em (1) reacção positiva com ulceracção, em (2) somente macula residual.*

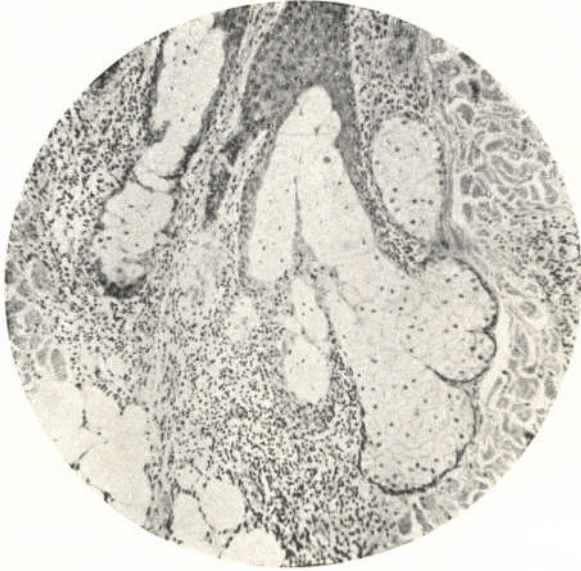


FIG. 7. *Reacção à leprolina standard às 24 horas. Denso infiltrado linfocitario e leucocitario com participação de numerosos eosinófilos em volta da glandula sebacea e folículo piloso. Acentuado edema do tecido conectivo fibrilar frouxo periglandular.*

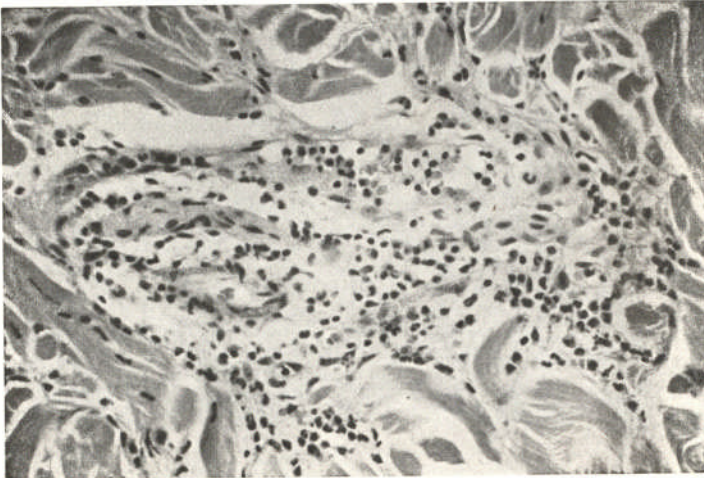


FIG. 8. *Reacção à leprolina standard às 24 horas. Tumefacção fibrinoide do tecido conjuntivo frouxo em volta de uma pequena veia do corion; predomina o infiltrado linfocitario acompanhado de raros leucocitos eosinófilos.*

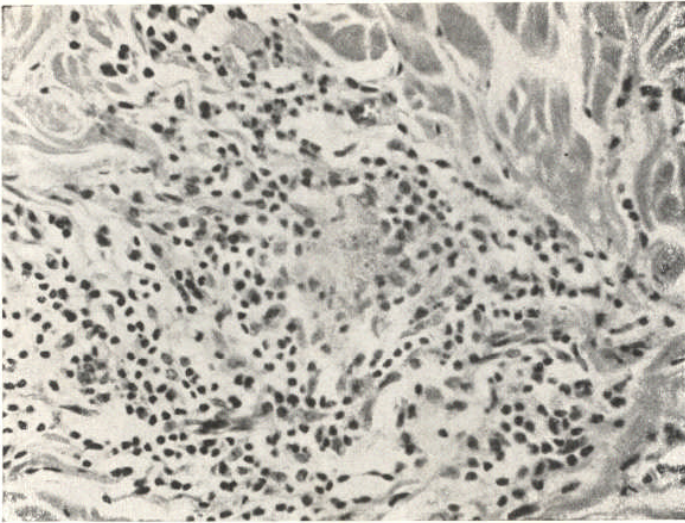


FIG. 9. Reacção à leprolina standard às 24 horas. Alterações específicas no centro de um infiltrado inflamatório no ponto da injeção. Percebe-se no centro da figura um nódulo bem delimitado com núcleos de fibroblastos tumefatos e debilmente corados no meio de uma massa protoplasmica levemente basofila. Na periferia, infiltrado de células linfóides e leucócitos eosinófilos. Acentuado edema concomitante.

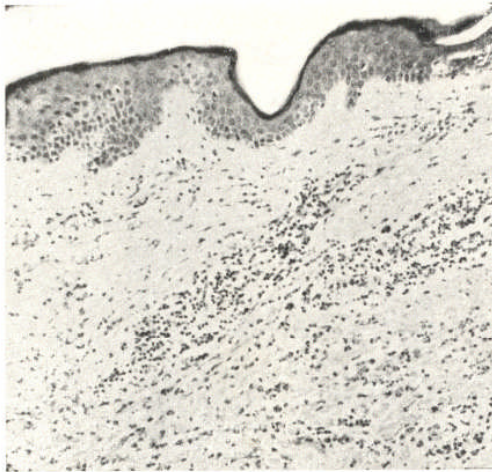


FIG. 10. Reacção à lepromina filtrada às 24 horas. Tipo de reacção precoce inespecífica com acentuado edema da pele e infiltração inflamatória difusa intersticial de alguns linfócitos e numerosos polimorfonucleares com participação de muitas células eosinófilas. Não ha tumefacção fibrinoide nem constituição de nodulos.

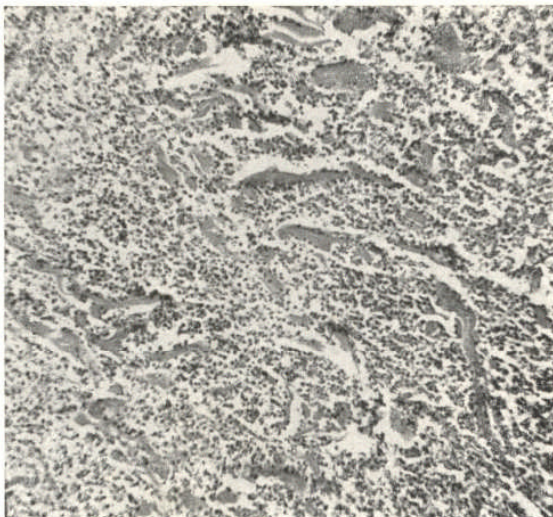


FIG. 11. Reação à leprolina standard às 48 horas. Alterações inespecíficas na reacção precoce, caracterizada por infiltrados inflamatórios difusos leucocitários, com constituição de pequenos abscessos e necroses dos feixes conjuntivos colágenos no corion, ao nível do ponto da injeccção. Nas zonas de densa infiltração leucocitária não são reconhecíveis, em geral, alterações fibrinoides fibrilares.

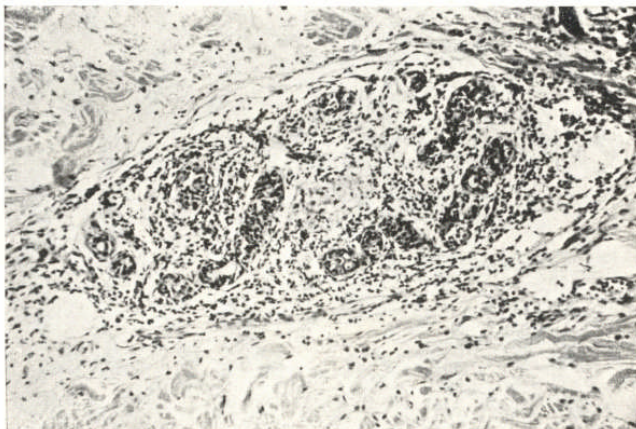


FIG. 12. Reacção à leprolina standard às 48 horas. Alterações específicas na reacção precoce. Intenso edema de toda a pele. No centro da figura um pequeno lobulo glandular com marcado edema e densa infiltração com predomínio linfocitário do tecido conjuntivo flácido fibrilar. Observa-se ao centro um pequeno nódulo típico com tumefacção fibrinoide dos feixes conjuntivos e começo de necrose fibrinoide. As alterações coincidem com as formações pre-tuberculoides descritas por WADE.

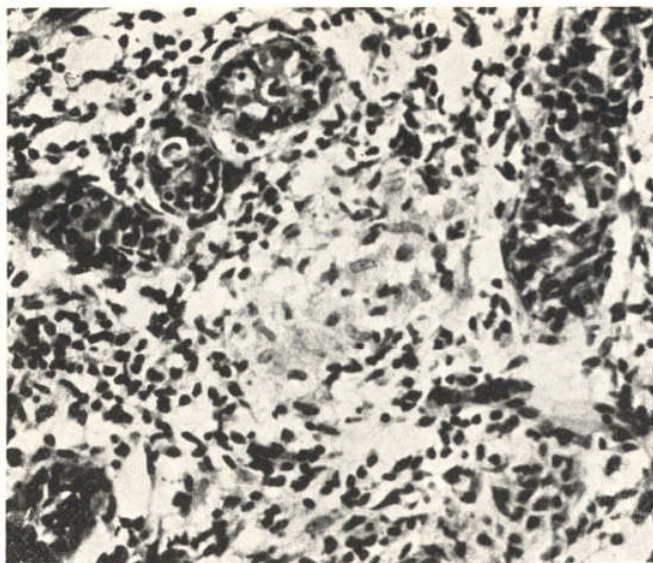


FIG. 13. A zona central mostra as alterações de degeneração fibroide da figura anterior com maior aumento. Reconhece-se claramente a tumefação fibrinoide das fibras conjuntivas e o começo da mobilização nuclear.

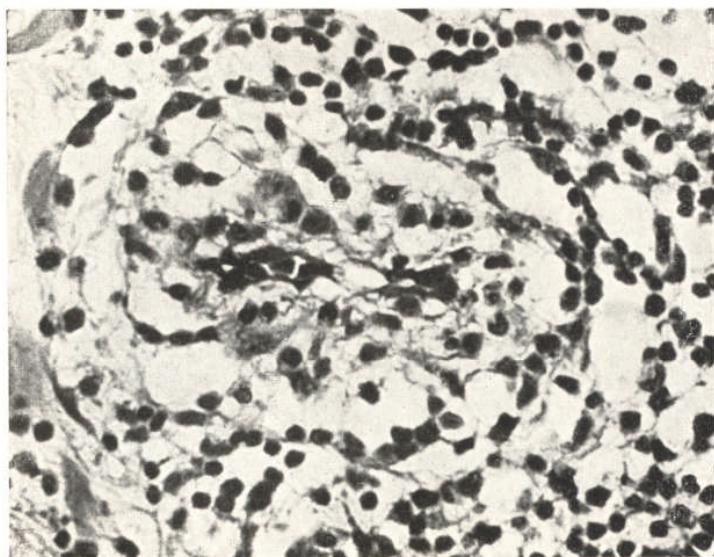


FIG. 14. Reacção á leprolina standard, ás 48 horas. Alterações específicas na reacção precoce. Densa infiltração das pequenas celulas linfocitárias do tecido conjuntivo frouxo no limite do corion e tecido subcutaneo. No centro da figura se reconhece a tumefação fibrinoide das fibras conjuntivas, embora não haja zona de necrose nem alterações nucleares.

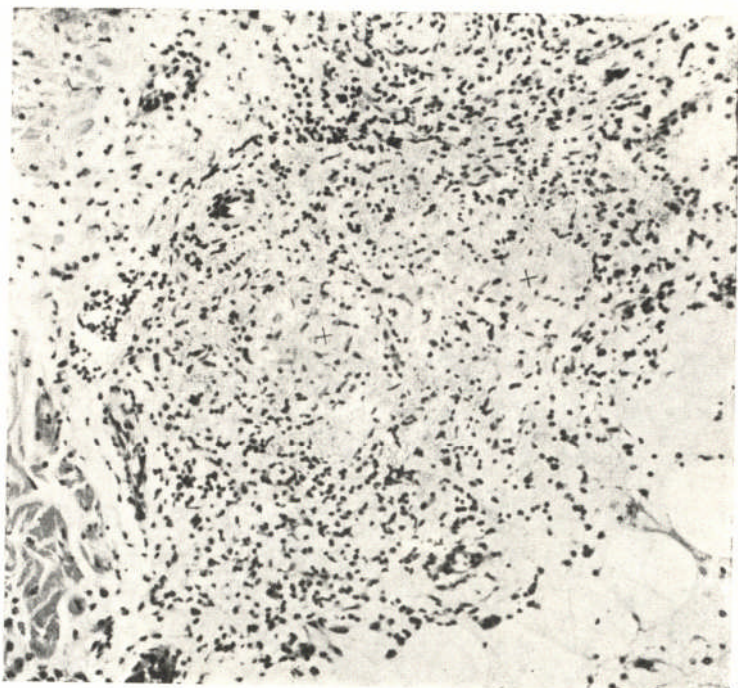


FIG. 15. Reacção á leprolina standard ás 48 horas. Alterações específicas na reacção precoce. Tecido conjuntivo frouxo no limite do corion e do tecido celular subcutâneo, ao nível do ponto da injeção. Reconhece-se um grande infiltrado linfocitário nodular e no lugar marcado com a cruz, uma formação nodular fibrinoide característica.

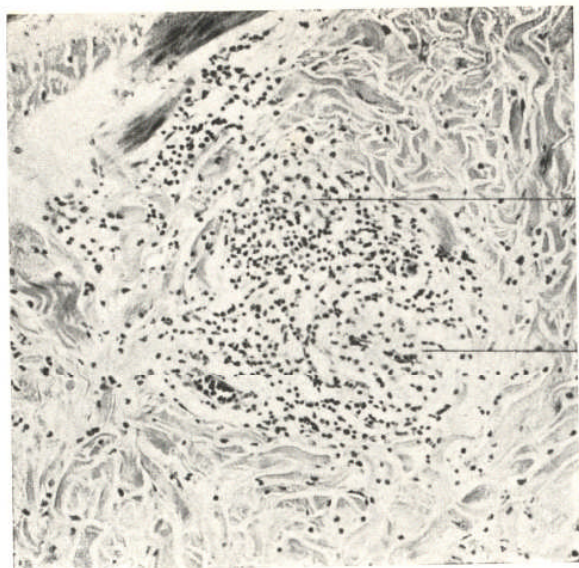


FIG. 16. *Reacção com leprolina standard ás 48 horas. Alterações específicas na reacção precoce. Pequeno infiltrado nodular linfocitário do corion. Em (1), nódulo de tumefacção fibrinoide das fibrilas conjuntivas; em (2), tumefacção fibrinoide da adventícia de uma pequena veia cortada transversalmente.*

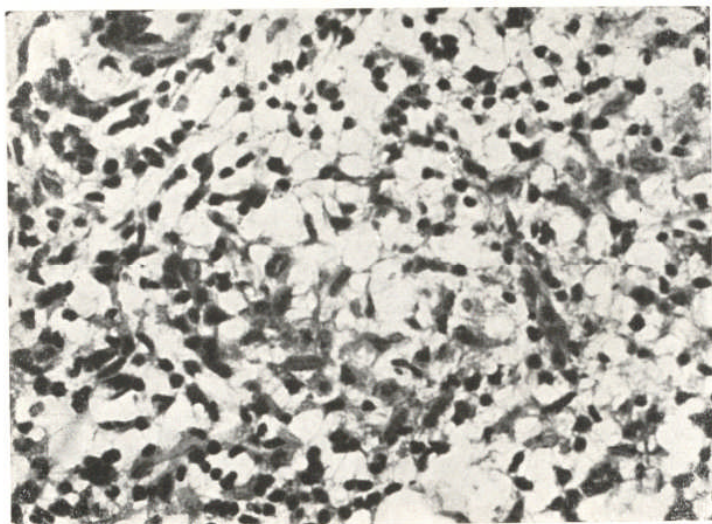


FIG. 17. *A zona 2, da figura anterior, com maior aumento. No centro uma pequena veia, post-capilar cortada transversalmente. Clara tumefacção fibrinoide das células adventícias dispostas radialmente; na periferia, disposição mais circular das células conjuntivas. Além disso, um manto linfocitário.*

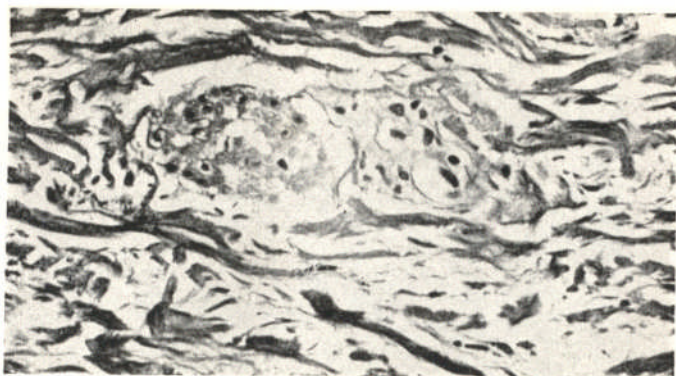


FIG. 18. *Reacção á leprolina filtrada ás 48 horas. Reacção precoce inespecifica no local da injecção de leprolina filtrada. Infiltrado difuso inflamatório sub-agudo do corpo papilar e do corion com participação de pequenas celulas redondas e muitos eosinofilos. Não ha zonas de tumefacção ou necrose fibrinoide nem de nodulos.*

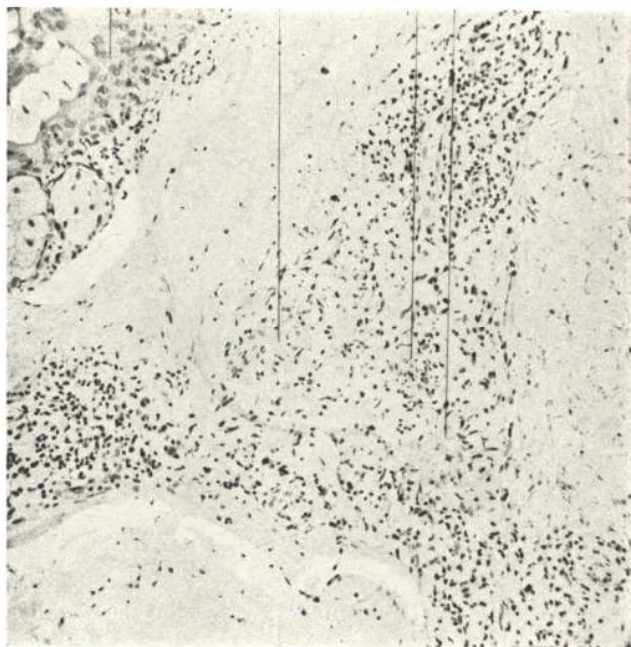


FIG. 19. *Reacção á leprolina standard aos 4 dias. Quadro de reacção positiva no estado de necrose fibrinoide tipica. Tecido colageno do corion com intenso edema. O nódulo dilatado, situado no centro da figura, mostra na frente direita, uma intensa tumefacção das fibras conjuntivas e vacuolisação das celulas conectivas, na metade esquerda, o quadro da tipica necrose fibrinoide.*

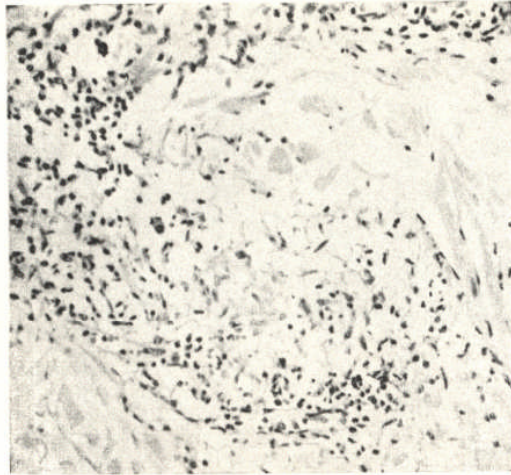


FIG. 20. *Reacção á leprolina standard aos 8 dias. Aspeto característico de uma reacção positiva no estado de transição da reacção precoce á reacção tardia, nodular. Nodulos multiplos de necrose fibrinoide (N) em organização incipiente, a base de celulas epitelioides. O infiltrado está nas proximidades de um folículo piloso (H).*

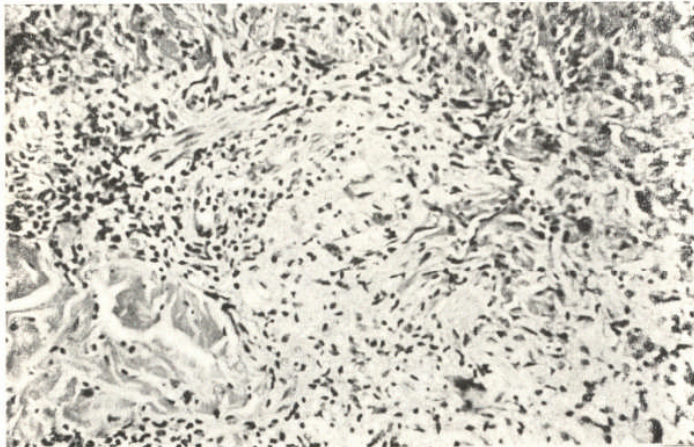


FIG. 21. *Reacção á leprolina standard aos 8 dias. Transição á reacção positiva tardia. Nodulo completamente desenvolvido com organização total da necrose fibrinoide por elementos histiocitarios epitelioides. No centro do nodulo, celulas gigantes do tipo LANGHANS; manto linfocitario periferico. Localisação do nodulo do corion.*

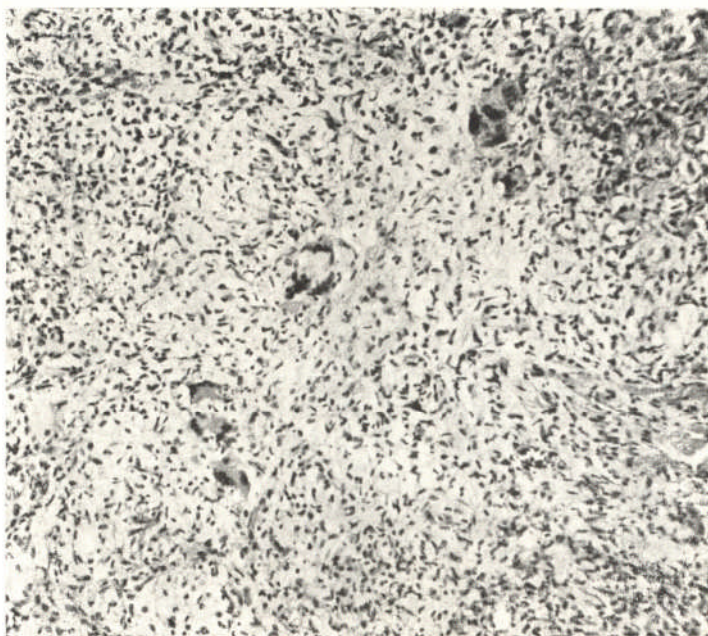


FIG. 22. *Reacção á leprolina standard aos 8 dias. Aspéto da reacção positiva tardia, já completamente desenvolvida, no limite entre o corion e o tecido celular sub-cutaneo. Acumulo de nodulos confluentes constituídos em parte por células epitelioides vacuolisadas e muitas células gigantes ao centro.*

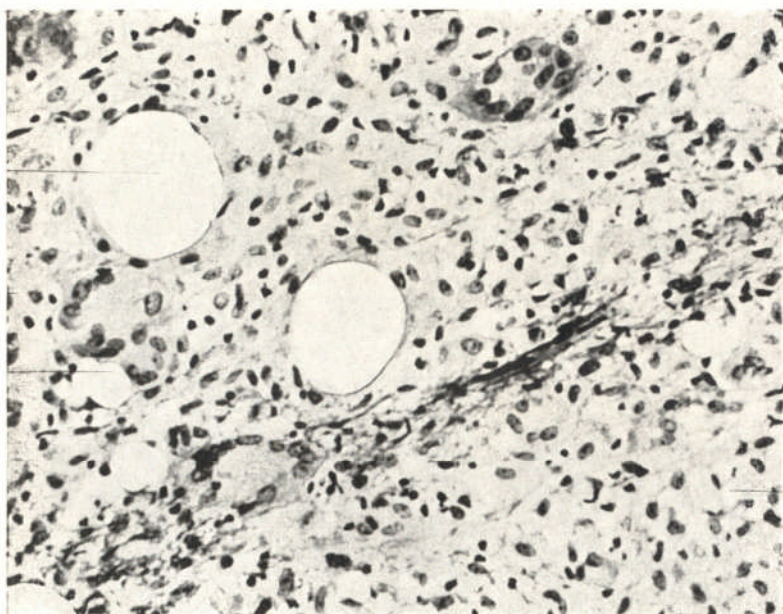


FIG. 23. *Reacção á leprolina standard aos 8 dias. Parte de um infiltrado tuberculoide do nodulo já completamente constituído no limite entre o corion e o tecido celular subcutaneo. Marcada proliferação de grandes celulas epitelioides, em parte fortemente vacuolisadas e que lembram, portanto, as típicas "celulas de VIRCHOW" da lepra lepromatosa (V). Acentuada vacuolisação no interior de algumas celulas gigantes (Z). Nas imediações encontram-se grandes vacuolos, contendo lipoides birefringentes, cercados por fino bordo de protoplasma sincicial (L. V.) Estas formações apresentam-se tambem, mais frequentemente, na forma lepromatosa.*

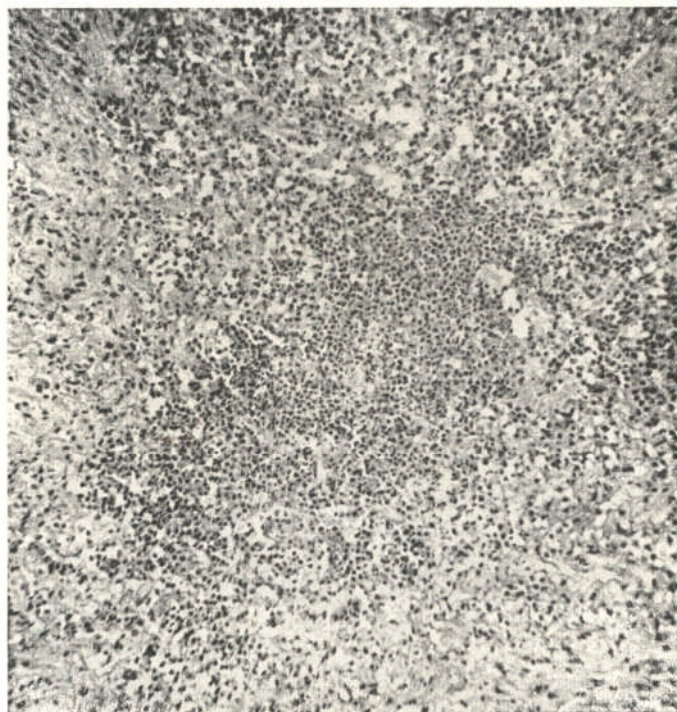


FIG. 24. *Reacção á leprolina standard, aos 16 dias*
Reacção positiva. Zona central do infiltrado modular do
tamanho de um grão de milho. Abscesso residual conse-
cutivo á reacção precoce inespecifica, com abundante
destruição leucocitaria, necrose tissular central e escasso
exsudato fibrinoso.