

Contribuição ao estudo da patologia da lepra murina (*)

pelo

Dr. Herminio Linhares

(Com 8 estampas)

- | | |
|-------------------------------------|----------------------------------|
| 1. Introdução | 5. Aparelho respiratório |
| 2. Exame do tegumento cutâneo | a. Mucosa nasal |
| 3. Orgãos linfoides e hemopoiéticos | b. Pulmão |
| a. Gânglios | 6. Aparelho urogenital |
| b. Baço | a. Orgãos urinários |
| c. Medula óssea | b. Orgãos genitais e mamas |
| 4. Tubo digestivo e anexos | 7. Glândulas de secreção interna |
| a. Tubo digestivo | 8. Músculos em geral |
| b. Glândulas salivares | 9. Coração e vasos |
| c. Fígado | 10. Sistema nervoso |
| d. Pâncreas | 11. Olho: globo ocular e anexos |
| e. Peritônio | 12. Discussão |

I. INTRODUÇÃO

A doença espontânea dos ratos, denominada lepra murina, caracterizada pela presença de bacilos ácido-alcool resistentes nas lesões, foi descoberta ocasionalmente em Odessa, durante a epidemia de peste, por Stefansky (61). A infecção foi descrita detalhadamente pelo autor, e muitos outros trabalhos se seguiram afim de esclarecer melhor, diversos pontos que permaneceram obscuros.

A patologia da afecção, tem sido muitas vezes estudada. A maioria dos pesquisadores pensa que as alterações histopatológicas da infecção natural diferem em diversos pontos da doença experimental. Se, por um lado, no primeiro caso, em geral os gânglios linfáticos, a pele e os músculos, são a sede primordial da doença, raramente estando atingidos os órgãos internos, na infecção experimental lesões viscerais são com muito maior frequência observadas. Naturalmente a via de penetração dos bacilos, na produção experimental

* Recebido para publicação a 3 de outubro e dado à publicidade em dezembro de 1942.

da lepra murina, tem grande importância. Contudo, parece-nos que as alterações patológicas que aparecem na afecção natural são muito semelhantes aos processos experimentais; assim, nos períodos adiantados da doença também podem observar-se lesões viscerais e, quando tal fato se dá, essas lesões são semelhantes às produzidas por infecção experimental, em geral em menor grau. Isto faz supor que tais variações dependem apenas do grau de infecção produzido pelo grande número de bacilos introduzidos na infecção experimental, facilitando uma grande disseminação do agente infeccioso por todo o organismo.

A divisão clássica da doença em duas formas perfeitamente separáveis não é muito precisa, pois, em diversos casos, parece ser impossível qualquer delimitação; a estas formas demos a denominação de mistas. Não nos parece entretanto, que tais processos estejam em sequência, isto é, a forma primária seja a ganglionar e a músculo-cutânea um aspecto que pode tomar o primeiro tipo quando em estado muito evoluído. A forma músculo-cutânea deve ser também primária e nós a observamos em animais aparentemente jovens, em que tudo fazia supor uma afecção em início e não um período adiantado da doença (40). Nos casos típicos a diferença entre as duas formas é muito grande, a ponto de Marchoux e Sorel (48) dizerem que apenas são doentes os animais com a modalidade músculo-cutânea.

Por ser um processo de evolução muito lenta, a grande maioria de animais doentes são adultos, sendo possível contudo encontrá-la em ratos jovens. Os bacilos provavelmente permanecem localizados nos gânglios por longo período antes de serem transportados a outros pontos, de tal modo que a infecção pode ficar localizada, sem que lesões flagrantes tornem possível o diagnóstico senão pelo exame *post-mortem*.

Em casos muito evoluídos pode-se observar caquexia, dificultando a tal ponto a marcha do animal, que ele é facilmente capturado. Estes casos são raros em ratos apanhados por armadilhas, mas nós tivemos oportunidade de observar um, com grande caquexia, no qual desaparecera toda a agilidade comum aos roedores e só andava lentamente. Wherry (73) cita o caso de um rato encontrado em pleno dia em uma das principais ruas de Beverley, em condições tais que parecia meio cego e sem defesa, em estado de grande fraqueza. Krakower e Gonzalez (34) observaram durante o dia no laboratório um camondongo deformado, aparentemente doente, sendo com facilidade capturado; tratava-se de um caso de forma músculo-cutânea muito adiantado.

Chamou-nos também a atenção um rato com grande tumor na perna anterior direita, a qual estava muito edemaciada e faltavam todos os dedos do pé. Não sabemos se tal fato tem conexão com a doença; é provável que esta perda tenha sido motivada por outra causa qualquer, pois encontramos alguns

animais com ausência de dedos, ou faltando um pedaço da cauda ou orelha sem, contudo, ter qualquer ligação com a doença de Stefansky.

Dean (19) observou em um rato doente ausência de diversos dedos e em outro não havia parte da cauda; achou que tais mutilações podiam estar em relação com perturbações nervosas. Mc Coy (51) também verificou o mesmo fato em dois ratos e em um outro faltava metade da cauda; crê, porém, que estas deformidades não tem significação, pois observou-as também em ratos não leprosos. Em 1918 Sugai e Kawahata (63) descreveram um caso de lepra murina no qual se referem a mutilações.

Após a inoculação experimental obtem-se, na grande maioria dos casos, a forma ganglionar. Marchoux e Sorel (47) pensavam que nestes casos faltava algum fator que auxiliasse a produção da forma músculo-cutânea. Verificaram, porém, que a inoculação de bacilos da lepra murina com outro germe, isto é um produto contaminado, produzia este tipo de afecção.

Como trabalhos de compilação em que há referência à patologia da lepra murina podemos citar os de Bayon (7), Bory (12, 13, 14), Marchoux (43, 44), Gay (23), Rosenau (58) e um outro trabalho assinado apenas E. G. na revista *Biologia* (20); Jadassohn também escreveu sobre este assunto no livro de Kolle e Wassermann (29).

Nosso material de estudo foi muito abundante. Fizemos observações em 41 ratos capturados em vários distritos da cidade do Rio de Janeiro, que apresentavam a infecção natural, dos quais 37 doentes em um total de 10.000, sendo os quatro restantes enviados posteriormente ao nosso laboratório. Ademais, para o estudo da anatomia patológica, examinamos toda a coleção de cortes de ratos inoculados experimentalmente com material de lepra murina proveniente de Londres, pertencente ao nosso mestre Prof. Souza Araujo, a quem muito temos o que agradecer. Por outro lado, foi também examinado grande número de cortes de ratos inoculados por via subcutânea na região axilar com emulsão de tumores dos animais capturados com infecção.

O material foi fixado em formol, Bouin e Zenker e os cortes corados em geral pela Hematoxilina-eosina, algumas vezes pelo tricrômico de Masson ou Mallory (fucsina ácida e azul de Mallory); para coloração de bacilos usamos os métodos de Ziehl-Neelsen e Ziehl-Klingmüller.

Aproveitamos, neste trabalho, para fazer uma revisão histórica sobre a patologia da lepra dos ratos.

II. EXAME DO TEGUMENTO CUTÂNEO

Stefansky (61) verificou que a pele podia estar coberta de áreas esbranquiçadas de dimensões variáveis, algumas vezes muito extensas, ocupando mesmo todo o pescoço e peito. Nestas manchas os pelos eram raros ou faltavam totalmente; ai constatou, com fre-

quência, nódulos que atingiam o tamanho de um grão de feijão; nos lugares onde a pele estava exposta a irritações, como por exemplo ao nível das articulações, os nódulos podiam se ulcerar. A pele nestas áreas era atrofiada, faltava o tecido subcutâneo e encontrava-se por baixo dela, uma camada muscular muito alterada. O exame microscópico revelou na epiderme raras modificações, podendo, porem, ser encontrados alguns bacilos. A derme estava infiltrada de células inflamatórias que se encontravam em grande número ao redor dos vasos; o tecido subcutâneo também estava infiltrado de células cheias de bacilos formando densas massas nas quais os bacilos confluíam de uma para outra célula e não se via sinão o núcleo e os bacilos. Na derme como na hipoderme observou entre as células redondas, elementos numerosos, maiores, com protoplasma abundante e encerrando grandes massas de bacilos, que se assemelhavam às células de Virchow, não mostrando porem vacuolização. Foram encontradas ainda células epitelioides poliédricas, com grande núcleo, protoplasma abundante, a maioria com bacilos. Alguns bacilos foram vistos nos espaços linfáticos. Os vasos sanguíneos não tinham grandes lesões, mas algumas vezes as células endoteliais encerravam bacilos isolados.

Dean (19) encontrou também zonas extensas de alopecia comprometendo às vezes quasi todo o tronco e nelas observou bossas elevadas ou mesmo nódulos; a superfície podia estar ulcerada, porem tal fato não era frequente e parecia resultar de causas mecânicas. A incisão de uma destas áreas, mostrou a pele muito espessada devido à infiltração. Os esfregaços apresentavam enormes massas de bacilos, muitos dos quais intracelulares. O exame microscópico de um corte mostrou aspectos quasi idênticos aos observados na lepra humana. As glândulas sebáceas e pelos desapareceram devido à atrofia; no tecido conjuntivo subcutâneo não se encontrava mais gordura; toda a região estava infiltrada com células cheias de bacilos.

Alexandrescu (3) também observou que as lesões anatomopatológicas no rato eram semelhantes às da lepra humana. A pele e tecido conjuntivo estavam infiltrados de massas enormes de bacilos, semelhantes aos de Hansen e contidos em células mononucleares que se tornavam células leprosas.

Mc Coy (50, 51) verificou na grande maioria dos casos, infiltração do tecido celular subcutâneo mais ou menos generalizada, que podia formar uma camada geral, cobrindo toda a superfície do corpo entre a pele e o tecido muscular ou ser distribuída apenas em certas zonas. Observou ainda, alopecia em 47,5 % dos casos e ulcerações em cerca de 22 % deles. Estas ulcerações foram encontradas em todas as partes do corpo e variaram em número, desde uma única até mais de 40.

Jitoyo e Sakai (32) encontraram bacilos ácido-alcool resistentes na pele e tecido subcutâneo de ratos, o mesmo tendo sido observado por Kitasato (33).

Marchoux e Sorel (46, 49) averiguaram que na derme a infecção começava no tecido conjuntivo frouxo perivascular; as células infectadas se dispunham em torno dos vasos. As glândulas sebáceas eram envolvidas por nódulos leprosos e, sendo mal nutridas, terminavam por se atrofiarem; nunca observaram bacilos no interior das glândulas ou das células glandulares. Os folículos pilosos também eram compridos e destruídos originando-se daí as placas de alopecia. As células infectadas atingiam a zona papilar da derme e se estendiam como um tapete sob a camada germinativa da epiderme; algumas invadiam mesmo a camada de Malpighi. Não era raro ver certas regiões da epiderme nas quais todas as células das diversas camadas continham bacilos, porem as células de Malpighi eram principalmente as atingidas. No tecido subcutâneo haviam grandes massas de bacilos. Os espaços linfáticos do tecido conjuntivo frouxo estavam não somente destruídos, mas o próprio tecido se transformava, tornando-se duro, fibroso, cicatricial. A infecção se estendia até

provocar o desenvolvimento de um verdadeiro plastrão do qual todo o tecido frouxo desaparecera.

Em 1912, Mitsuda (53) fez pesquisas histopatológicas encontrando também as já conhecidas manifestações leprosas da lepra murina.

Henderson (26) fez um estudo minucioso sobre a anatomia patológica das lesões cutâneas no local da infecção. Entre o primeiro e o oitavo dia após a inoculação observou infiltração do corio e da camada superficial do tecido subcutâneo por linfocitos e células leprosas contendo bacilos. Da segunda à décima primeira semana os bacilos e a infiltração celular aumentaram constantemente. Algumas células leprosas assemelhavam-se a fibroblastos. Formaram-se focos de infecção com células cheias de bacilos; não viu células gigantes. O núcleo das células muito infectadas entrava em cariorexis; elas continham um grande número de bacilos sem se desintegrarem. Após o terceiro mês a infecção difundiu-se; células leprosas e linfocitos foram encontrados em torno das glândulas sebáceas e folículos pilosos. Posteriormente nas áreas densamente infectadas, apareceram focos de necrose e todo o corio e a maior parte do tecido subcutâneo transformou-se em uma massa lepromatosa cheia de bacilos, que se estendia sobre o epitélio, no qual porém eram encontrados poucos bacilos. Foram observados numerosos focos de necrose sem porém ocorrer liquefação. Finalmente o epitélio rompia-se, havendo formação de úlceras e infecção secundária. Houve aumento de células basófilas contendo grânulos ácido-resistentes; tais células também se encontram em animais normais e devem ser diferenciadas daquelas que contêm bacilos granulados ácido-resistentes.

Marchoux (44, 49) observou que, assim como na lepra humana, os macrófagos também são envolvidos na lepra dos ratos. As células aumentavam de volume e distendiam-se tanto, devido ao bacilo, que podia haver ruptura. Nestes casos, os bacilos postos em liberdade eram englobados por outras células migradoras e a doença se espalhava.

Jaffé e Kahlau (30) encontraram na subcutis, infiltrados de células epitelioides contendo bacilos, assim como processos mais evoluídos até o completo desenvolvimento de nódulos leprosos, com caseificação central, em cuja periferia ainda se reconhecia nitidamente, grandes células epitelioides e leucocitos isolados. Em casos mais adiantados observaram próximos aos nódulos, áreas de necrose que às vezes evoluíram até a formação completa de crostas.

Hashimoto e Honda (25) encontraram em um rato, nódulos ulcerados, alopecia, infiltração subcutânea, com muitos bacilos; a camada gordurosa subcutânea era muito fina e as infiltrações lepromatosas na pele passavam diretamente para a camada muscular.

Lowe (41) observou na lepra experimental que as alterações cutâneas estavam circunscritas a uma área em torno do ponto de inoculação até um estado adiantado da infecção, quando lesões perivasculares podiam ser encontradas na pele de todo o corpo, e eram constituídas por pequenas áreas de lepromas circundando os vasos cutâneos, aparentemente produzidas por êmbolos de bacilos depositados nos capilares da cutis.

Lampe e Moor (37) encontraram em esfregaços de granuloma sub-epitelial massas de bastonetes ácido resistentes. Principalmente nas alterações cutâneas verificaram em certos lugares uma indicação de reação tuberculoide, com tendência para a formação de células gigantes, algumas das quais do tipo Langhans. No granuloma sub-epitelial e no "leproma cutâneo" o infiltrado celular chegava imediatamente debaixo da derme; a zona conjuntiva livre, estreita, debaixo do epitélio, zona esta característica para a lepra humana foi também observada. O infiltrado crescia ao longo dos vasos (espaços linfáticos perivasculares) mas parava nos "musculi cutanei". No tecido ulcerado de granulação o epitélio desaparecera sendo a camada superficial necrótica.

Sato (59) estudou as lesões cutâneas em diversas fases. Verificou que a epiderme estava frequentemente atrofiada e raras vezes apresentava hiperqueratose, paraqueratose ou acantose; geralmente não se encontravam bacilos ou apenas alguns intra ou extracelulares. Na epiderme próximo do nódulo leproso ou nas bordas das úlceras podiam ser encontrados numerosos bacilos ou células leprosas com massas bacilares. A cutis estava frequentemente atrofiada, raras vezes espessada, formando com a subcutis o principal local da afecção; encontravam-se ninhos de tecido leproso, com frequente caseificação central; viam-se aí massas de bacilos intra e extracelulares. Os elementos do tecido conjuntivo estavam quase todos destruídos. Frequentemente as circunvizinhas dos folículos pilosos, glândulas sebáceas e vasos eram muito afetadas e, depois, a camada papilar. Outras vezes toda a cutis estava substituída por tecido leproso. Os folículos pilosos e as glândulas sebáceas circundadas pelo tecido leproso terminavam se atrofiando; no epitélio desses anexos não foram encontrados bacilos, senão em raros casos, muito poucos. Zonas de alopecia eram observadas com frequência devido a distúrbios nutritivos dos pelos, porém nunca por invasão de bacilos na papila dos pelos e bainhas radiculares. Os vasos da cutis e subcutis estavam com frequência dilatados e cheios de sangue, mas ordinariamente não mostravam alterações leprosas; em lugares muito atingidos verificou-se, uma ou outra vez, bacilos situados na Intima das pequenas veias e capilares ou na luz dos vasos, misturados com o sangue. O tecido adiposo subcutâneo muitas vezes estava atingido e em casos muito graves era substituído pelo tecido leproso.

Krakower e Gonzalez (34) observaram em um camondongo, alopecia do dorso e duas pequenas úlceras, havendo infiltração subcutânea. No exame microscópico encontraram infiltração maciça do corio e subcutis por grandes monocitos, semelhantes às células leprosas do rato, contendo bacilos. Dentro destas áreas de grande infiltração celular haviam principalmente massas bacilares; eram comuns células leprosas com cariorexis do núcleo. Nas células bem preservadas o núcleo aparecia excêntrico, oval ou esférico, ocasionalmente comprimido e deformado. A epiderme estava nitidamente atrofiada e as papilas obliteradas em secções da pele, onde a infiltração se estendia para a epiderme.

Vamos agora relatar as observações macroscópicas e os exames histopatológicos feitos por nós. Dividiremos o assunto em várias partes para ser melhor compreendido.

a) — *Alopecia*: Pode ser observada em um número relativamente grande de ratos sem no entanto significar que a ausência de pelos seja um sinal preciso de lepra murina. Em muitos animais nos quais constatamos alopecia, esta não tinha relação alguma com a infecção de que ora nos ocupamos. Ela pode se apresentar generalizada por todo o corpo ou localizada em certas regiões. Às vezes se encontram placas extensas no dorso, ventre e mesmo cabeça, placas essas confluentes, resultantes em geral da união de outras menores. O número e o tamanho varia muito; pode ser encontrada uma única placa ou um grande número que às vezes chega a mais de uma dúzia. Vê-se também desde uma alopecia ligeira até a perda quase completa de pelos no local. Segundo Lampe e Moor (36) e nossas observações são concordantes, a alopecia é mais frequente na parte posterior do dorso, na região coccígea. As áreas em que há falta ou grande diminuição de pelos,

são irregulares, mais ou menos circulares ou ovais e cujo diâmetro varia desde de 0,5 cm. até certa de 3 cm. salvo nos casos de alopecia generalizada. Em 41 ratos com lepra murina observamos alopecia em 16, ou seja 39 %. Houve grande predominância de localização na região dorsal (75 %); três ratos apresentavam alopecia no dorso e ventre (18,7 %) e só um tinha no dorso, ventre e cabeça. Vemos assim, que em todos os nossos casos houve alopecia no dorso, a qual é muito mais frequente na região posterior. Quanto ao grau de intensidade registamos em 10 casos formas ligeiras, em três forma média e em três outros grande alopecia.

b) — *Infiltração*: A infiltração subcutânea é muito comum e observamos em 78 % dos casos. É geralmente limitada a uma das partes do corpo, sendo raramente difusa. O tipo mais frequente é o observado em torno dos gânglios linfáticos, axilares ou inguinais, podendo se limitar a apenas um destes locais.

c) — *Ulcerações*: Podem ser encontradas em todas as partes do corpo, em número e tamanho os mais variáveis. Nós a observamos em oito dos 41 casos, ou seja cerca de 20 %. São geralmente superficiais, raras vezes profundas e encontradas mais a miude nos lugares de fácil irritação; são pequenas, quase sempre de diâmetro inferior a 0,5 cm., podendo em raros casos ser maiores. O número varia muito, vendo-se desde uma única ulceração até cerca de 15. Outros pesquisadores tem encontrado muito maior número, isto é, 30, 40 ou mesmo mais.

d) — *Nódulos*: Foram observados em 11 casos (27 %) e se apresentavam desde o tamanho de um grão de arroz até cerca de 1,5 cm de diâmetro e em número variável de 1 a 10. A epiderme muitas vezes está livre sobre os nódulos, os quais são de forma arredondada e perfeitamente circunscritos, sendo os muito pequenos de forma pouco regular. A consistência varia de acordo com a quantidade de tecido conjuntivo nele existente; em geral os nódulos grandes são menos consistentes. Eles podem ser encontrados com maior frequência sob as placas de alopecia; às vezes estão ulcerados e, neste caso, há uma área de alopecia em torno e uma crosta recobrando.

e) — *Tumores*: Observamos tumores em um número relativamente grande de animais com lepra murina. Em 13 ratos, dentre 41 doentes, havia tumores que atingiam até cerca de 5 cm de maior diâmetro. Em um rato foi mesmo possível verificar-se dois pequenos tumores, ambos com grande quantidade de bacilos ácido alcool resistentes e mesmo globias. Este número particularmente elevado (31,7 %) não apresenta uma explicação plausível. A localização dos tumores é variável: cinco casos na região axilar, dois na perna anterior direita, três nas pernas trazeiras próximo à virilha, um na

face ventral do pescoço, um na região tóraco-lateral esquerda e um na união da cauda. São muito frequentes tumores em ratos sem que haja qualquer relação com a lepra murina; nós mesmo observamos muitos destes casos. É interessante, porém, o fato de poder existir lepra murina e ao mesmo tempo um tumor qualquer independente; neste pode haver raros bacilos.

Os granulomas da lepra dos ratos são algumas vezes facilmente retirados, mas em certos casos estão em conexão com a pele e os músculos circunvizinhos; em alguns casos estão ulcerados. São duros ao corte e tem uma cor amarelo clara onde se veem algumas faixas mais claras.

f) — *Alterações histológicas da pele*: Elas concordam com as descritas anteriormente. O exame histológico mostra poucas alterações da epiderme que às vezes se apresenta atrofiada assemelhando-se a uma lâmina delgada, com achatamento das cristas interpapilares, principalmente se se encontram sobre um nódulo cutâneo. Em certos casos muito mais raros pode-se observar hiperqueratose, paraqueratose ou acantose. Na grande maioria dos casos há ausência total de bacilos, mas nos processos muito adiantados pode haver invasão da camada de Malpighi porém os bacilos contidos nestas células são em pequeno número e elas jamais se transformam em células leprosas. Outras vezes as células parasitadas parecem ser elementos migradores. Bacilos extracelulares vistos em alguns casos parecem mais devido a um artifício de técnica e pertencentes à células leprosas da derme que foram rompidas, sendo levados pela navalha. Na grande maioria dos casos a epiderme não sofre alterações.

Derme e hipoderme: em geral pode-se observar a estreita faixa de tecido conjuntivo inalterado junto da epiderme que desaparece porém nos casos de infiltração maciça da derme. As alterações mais importantes passam-se tanto na derme como na hipoderme. Nos processos mais ligeiros são vistas células isoladas contendo bacilos em seu citoplasma; em outros casos encontram-se pequenos focos de células leprosas que com certa frequência se localizam em torno dos vasos os quais não apresentam alterações importantes. Em casos mais evoluídos a derme e hipoderme estão totalmente infiltradas de células cheias de bacilos. Nos casos adiantados encontram-se nódulos inflamatórios nos quais pode haver necrose central, sendo aí observados leucócitos heterófilos. Tais nódulos são constituídos por células epitelioides, havendo infiltração de polimorfonucleares e encontrando-se na periferia, em alguns casos, células gigantes multinucleadas. Às vezes, nas circunvizinhanças do material necrosado nota-se proliferação conjuntiva e infiltração por grandes células mononucleadas. As ulcerações são produzidas pela ruptura, para o exterior, de focos necrosados.

As glândulas sebáceas e os folículos pilosos sofrem a influência da infiltração, por formação de nódulos circundantes que produzem, por compressão, distúrbios nutritivos capazes de acarretar uma atrofia progressiva cujo término é a destruição total, advindo daí, para o caso dos folículos pilosos, alopecia observada em certos locais. Não vimos nunca bacilos quer nos folículos pilosos quer nas glândulas sebáceas, nem mesmo nos casos em que toda a cutis e subcutis se encontravam totalmente transformadas em um tecido leproso.

O elemento celular predominante é constituído por grandes células mononucleadas, de citoplasma abundante, às vezes vacuolado, com o núcleo em geral excêntrico, normal ou comprimido; são as células leprosas, originárias do sistema retículo endotelial ou melhor, histiócitos que sofreram alterações devido a presença dos bacilos. Observa-se com certa frequência, principalmente nos casos antigos, que o elemento celular predominante no processo é constituído de células epitelioides, ovais ou poliédricas, com grande núcleo claro no qual pode ser visto o nucleolo; nestes casos, e principalmente quando há células gigantes semelhantes às de Langhans, e provavelmente resultantes da coalescência de células epitelioides, a infiltração celular apresenta o tipo da chamada estrutura tuberculoide. Nas células leprosas a quantidade de bacilos é tão grande que elas são distendidas, o núcleo é comprimido e entra em picnose, podendo haver ruptura espalhando bacilos que provavelmente são outra vez fagocitados, pois a localização deles é, via de regra, intracelular.

g) — Exame histopatológico do granuloma: No exame do granuloma da lepra murina predominam células grandes, de origem histiocitária, entumescidas, que apresentam núcleo volumoso, redondo ou oval e que em muitos pontos se assemelham às células de Virchow; são grandes células mononucleadas cujos núcleos, entumescidos, apresentam rede cromática e tem um ou dois nucleolos redondos ou irregulares. Pela imersão encontra-se em geral, um citoplasma espumoso, com malhas de estrutura irregular e mais ou menos grosseira. Estas células podem ficar muito grandes e ter diversos núcleos com disposição irregular. Às vezes observa-se apenas células com protoplasma reticular e fracamente basófilo, sem nítidos vacuolos e com o núcleo pequeno e levemente corado; outras vezes, no exudato inflamatório os grandes mononucleares apresentam o citoplasma vacuolado e volumoso de limites nítidos; por vezes finamente vacuolados. Elas podem ficar uniformemente dispostas, lado a lado, de modo a constituírem um tecido de estrutura uniforme.

Podem ser vistas células gigantes do tipo Langhans, de forma em geral arredondada, com vários núcleos dispostos próximo à periferia. Estas células tem contorno nítido e o protoplasma às vezes espumoso. Observam-se ainda células gigantes atípicas, semelhantes às de Langhans, porem com menor número de núcleos em geral acumulados em um pequeno trecho da parede ce-

lular; elas se apresentam comumente vacuoladas, mas o número e o tamanho dos vacuolos é muito variado.

Foram também observados granulomas inflamatórios no qual predominavam células epitelioides grandes, com forma variável, às vezes arredondadas, poliédricas ou alongadas, com citoplasma abundante; existe com frequência apenas um núcleo claro, redondo, oval ou reniforme ou mesmo irregular, onde se vê em geral um só nucleolo.

Em casos mais raros o tecido neoformado pode ser constituído na maior parte, por células fusiformes (fibroblastos) com núcleo oval ou alongado, contendo dois ou três nucleolos, formando um infiltrado denso, tendo de permeio, células mononucleadas de grandes dimensões, algumas com aspecto típico de células epitelioides e apresentando citoplasma vacuolado.

Em geral podem ser vistos fibroblastos especialmente nas circunvizinhanças dos vasos. A consistência dura do granuloma é devido provavelmente à rede formada pelas fibras colágenas. Mais raramente podem também ser encontrados linfócitos e células plasmáticas, formando infiltração localizada em certos pontos que se assemelham a folículos. Verifica-se no tecido granulomatoso a presença de vasos sanguíneos os quais podem ser observados na parte central, porém são mais frequentes na periferia, sem que geralmente sejam verificadas lesões. Com certa frequência observam-se zonas de necrose.

Pela técnica de coloração para bacilos veem-se as células leprosas muito parasitadas, os bacilos estando irregularmente dispostos no citoplasma podendo distender muito a célula; o núcleo nunca é invadido e apresenta um aspecto normal, mas às vezes está picnótico, excêntrico, comprimido pelas massas bacilares de encontro à parede celular. Os bacilos são geralmente intracelulares, mas podem ser encontrados fora das células, provavelmente pela ruptura devido à grande distensão ocasionada. É muito provável que os bacilos só se multipliquem dentro das células, sendo só ocasionalmente vistos extracelularmente. Estas células são de certo originárias de histiócitos; vários pesquisadores tais como: Oliver (56), Henderson (26), Lowe (41), Piker-ton e Sellards (57) afirmam que as células leprosas pertencem ao sistema retículo endotelial.

Em células polimorfonucleares muitas vezes encontramos bacilos, mas nos linfócitos, plasmócitos e eosinófilos não nos foi possível evidenciá-los.

III. ORGÃOS LINFOIDES E HEMOPOIÉTICOS

a) Gânglios

Stefansky (61) descreveu lesões nos gânglios axilares, inguinais, submaxilares e cervicais, os quais muitas vezes estavam hipertrofiados, duros ao corte e, raramente, com pe-

quenos focos de amolecimento. Verificou, ao exame microscópico, espessamento da cápsula e trabéculas; os seios continham grandes massas de células com citoplasma abundante e grande núcleo, nas quais havia numerosos bacilos; encontrou células gigantes e células do tecido conjuntivo da cápsula cheias de bacilos, os quais eram raros nos folículos e não existiam nos linfócitos. Como na lepra humana, a localização do processo se dava de preferência nos seios linfáticos; ausência completa de alterações degenerativas dos tecidos.

Vários pesquisadores se referiram sem grandes detalhes às alterações dos gânglios linfáticos. Assim, Dean (19) constatou as mesmas alterações macroscópicas, tendo observado a olho nú, nódulos ou áreas necróticas. Ao exame microscópico também observou espessamento da cápsula que continha grandes massas de bacilos. A principal invasão dava-se ao longo dos seios, mas em período adiantado todo o gânglio era atingido. Encontrou grande número de células de origem endotelial e também células gigantes cheias de bacilos. Alexandrescu (3), Brinckerhoff (15) Leboeuf (38) assinalaram a presença de bacilos nos gânglios linfáticos periféricos, os quais podiam estar hipertrofiados. Mc Coy (51) encontrou lesões ganglionares em 87 % dos ratos examinados; muitas vezes os gânglios apresentavam áreas amareladas ou podiam mesmo estar convertidos em uma massa amarelada na qual os bacilos ácido resistentes eram muito numerosos.

Marchoux e Sorel (46) verificaram que os bacilos rapidamente atingiam os gânglios da região onde fora feita a inoculação, mas não havia nenhuma tendência à supuração; as células parasitadas iam para os espaços linfáticos do tecido conjuntivo e aí constituíam pequenos nódulos. Takeuchi (66) verificou, após a inoculação intraperitoneal, lesões nos gânglios linfáticos mesentéricos e bronquiais, os quais continham bacilos, tendo Fukamachi (22) chegado também aos mesmos resultados.

Hashimoto e Honda (25) observaram em um rato com lepra murina entumescimento dos gânglios axilares e inguinais, com periadenite e hipertrofia dos submaxilares e cervicais. O parênquima e o tecido ganglionar estavam infiltrados de lepromas constituídos por células gigantes epitelioides com núcleos que, ou não se coroavam, ou apenas muito mal. Estas células continham numerosos bacilos. Sato (59) verificou que os gânglios linfáticos eram a sede preferida dos bacilos da lepra, sendo precocemente atacados; o leproma difundia-se cada vez mais, destruindo pouco a pouco completamente o tecido ganglionar. A caseificação do leproma foi observada com frequência; o processo leproso podia atingir também a cápsula, o tecido periganglionar, a pele e os músculos profundos do esqueleto.

Outros patologistas fizeram porém descrições mais detalhadas.

Jaffé e Kahlau (30) observaram que os nódulos linfáticos podiam apresentar quadros diversos; assim, viram neles acúmulos de células semelhantes às epitelioides cujo protoplasma corava-se intensamente em rosa pela eosina e com o núcleo em geral próximo à periferia; quando coradas pela fucsina, mostravam poucos bacilos. Outras vezes, observaram células isoladas contendo bacilos, sem que houvesse qualquer comprometimento do tecido linfático circundante, e somente eram reconhecíveis pela coloração específica para bacilos; são em geral células reticulares. Em outros gânglios viram processos mais extensos que ocupavam superfícies muito grandes com nódulos necróticos e áreas necrosadas confluêntes, as quais em certas regiões estavam separadas da circunvizinhança por uma parede de células pequenas de granulação e de células redondas. Observaram em certos casos necrose quase total com grandes massas de bacilos e restos bacilares. Bacilos bem conservados notaram apenas em células que não sofreram processos necróticos ou foram levemente atingidas. No início, o epitélio do seio linfático especialmente do seio marginal se apresentava aumentado de volume, entumecido e com bastonetes ácido resistentes, sendo porém mais frequente pequenos grânulos que talvez representassem restos bacilares.

Asami (4,5) encontrou grandes células vesiculosas de núcleo redondo ou oval, agrupadas irregularmente em nódulos ou focos e que às vezes ocupavam todo o gânglio, restando apenas em alguns lugares os verdadeiros elementos teciduais e cujo protoplasma vacuolado ou finamente reticulado corava-se pouco pela eosina; também haviam elementos polinucleares que lembravam células gigantes, cheios de bacilos. As células leprosas apareciam primeiro nos folículos e somente depois no seio, cápsula, interstício, etc.; numerosas formas de transição entre as células leprosas e os histiócitos foram vistas. Nos lugares em que as alterações ainda não tinham sido evidenciadas encontrou bacilos nas células reticulo-endoteliais que eram as primeiras a reagir e a se transformarem em células leprosas. Em casos adiantados também encontrou bacilos em lacunas tissulares, linfócitos conservados no interstício da cápsula, tecido gorduroso pericapsular, etc., geralmente em grandes massas. Verificou em todos os casos, infiltração por basófilos na parte medular e pigmentos maiores nos histiócitos.

Lampe e Moor (37) observaram nas infecções ligeiras, gânglios linfáticos com bacilos dentro de células epitelioides; em casos mais adiantados os esfregaços estavam cheios de tais células e haviam bacilos intra e extracelulares. Em exames dos cortes verificaram que a situação extracelular dos bacilos não era frequente tratando-se provavelmente de um artefacto. O infiltrado granulomatoso se compunha em geral de células de origem histiocitária, com protoplasma reticular e fracamente basófilo, sem vacuolos nítidos e com o núcleo pequeno levemente corado; pelo Ziehl-Neelsen estavam cheias de bacilos. Em alguns lugares existiam células gigantes infectadas, com 10 ou mais núcleos vesiculosos, situados principalmente no centro. Encontraram às vezes necrose central com restos bacilares.

As alterações macroscópicas dos gânglios linfáticos foram por nós estudadas em ratos capturados com lepra murina na cidade do Rio de Janeiro; para verificações histopatológicas nos servimos também de material proveniente dos animais infectados experimentalmente por via subcutânea. Macroscopicamente os gânglios podem ser pálidos ou hiperêmicos, geralmente com a consistência aumentada, duros ao corte; estão muitas vezes hipertrofiados, podendo mesmo ser muito grande este aumento, não significando porém que a hipertrofia ganglionar seja um sinal preciso de lepra murina. Tais alterações são encontradas com frequência principalmente em ratos velhos; nós mesmos autopsiamos cerca de 300 animais, alguns com grandes hipertrofias dos gânglios linfáticos e todos com exames negativos para bacilos ácido álcool resistentes. Observamos que geralmente só alguns gânglios estão aumentados e raramente todos. Houve a seguinte distribuição: cinco ratos com todos os gânglios hipertrofiados, 14 com o tipo bilateral axilar ou inguinal, dois com forma mista (bi-axilar e mono-inguinal ou vice-versa), dois com hipertrofia unilateral axilar e inguinal, sete com o tipo monoganglionar e 11 sem hipertrofia.

Devido ao número muito pequeno de animais doentes, não nos foi possível qualquer estudo quanto às localizações axilares ou inguinais dos bacilos em relação ao sexo. Lampe e Moor (36) que observaram um grande nú-

mero de ratos, verificaram que a preferência por um início inguinal é no macho um pouco mais nítido que na fêmea.

Muitas vezes a infecção dos gânglios linfáticos é o único sintoma do processo mórbido, pois eles são em geral o primeiro local a ser atingido porem a ausência de bacilos aí não exclue a possibilidade de haver infecção. Apenas em um rato (*R. norvegicus*) com a forma músculo cutânea não conseguimos encontrar bacilos nos gânglios axilares ou inguinais.

A presença de bacilos, nos esfregaços corados pelo método de Ziehl-Neelsen, varia muito quanto ao número por campo; pode ser necessário correr vários campos para encontrar alguns bacilos; outras vezes são verificados alguns por campo (+), ou em número regular (++) ou grande número (+++). Foram observadas globias (\oplus) tanto nos gânglios axilares como inguinais. Estudamos a distribuição dos bacilos por gânglios e verificamos uma certa uniformidade em todos eles (quadro n. 1). Queríamos apenas verificar quantas vezes um determinado gânglio nos apresentava bacilos, em relação aos outros, ou tinha raros, poucos ou muitos. Só quatro vezes foi assinalada a presença de globias em todos os grupos de gânglios. Naturalmente o total obtido foi o número de ratos multiplicados por quatro, pois nós examinamos separadamente os grupos de gânglios (dois inguinais e dois axilares). O resultado uniforme que obtivemos apenas sugere não haver uma predileção especial para um dado grupo de gânglios.

QUADRO N. 1

Resultados das pesquisas de bacilos ácido-alcool resistentes nos gânglios linfáticos subcutâneos de ratos com lepra murina espontânea

GÂNGLIOS EXAMINADOS	RESULTADOS DOS EXAMES					
	sem	raros	+	++	+ \oplus	++ \oplus
ax. direito.....	11	3	13	7	2	4
ax. esquerdo.....	11	2	13	7	2	5
ing. direito.....	14	—	16	4	2	4
ing. esquerdo.....	16	2	8	7	3	4
TOTAL.....	52	7	50	25	9	17

Nem sempre todos os gânglios são infectados, mas neste caso pode haver alguns mais atingidos do que outros. Às vezes encontra-se apenas um único gânglio com bacilos; achamos um pequeno aumento do número de infecções unilaterais axilares em relação às inguinais, mas que não parece ter qualquer significação especial. Outras combinações menos frequentes foram encontradas assim, por ex: o tipo bilateral, inguinal ou axilar; as formas mistas as

mais diversas, como por exemplo, biaxilar-monoinguinal; em casos mais interessantes podem ser vistos bacilos em apenas um gânglio axilar e um inguinal e ambos estarem do mesmo lado ou serem alternos (quadro n. 2).

QUADRO N. 2

Resultado das pesquisas sobre a distribuição de bacilos ácido-alcool resistentes nos gânglios axilares e inguinais de ratos com lepra murina espontânea

LOCALIZAÇÃO	UNILAT.		BILAT.		MIXTA		UNILATERAL AX. E ING.		BILAT. AXILAR E INGUINAL		
	ax.	ing.	ax.	ing.	bi. ax. monoing.	biing. monoax.	alternos	do mesmo lado	sem diferença	ing.	ax.
Machos	6	2	1	1	1	—	1	1	6	4	2
Fêmeas	2	1	2	1	1	1	—	—	3	2	2
TOTAL	8	3	2	2	2	1	1	1	9	6	4

Nosso pequeno número de observações não nos permite tirar conclusões sobre estas distribuições, mas algumas considerações de ordem geral podem ser aventadas.

A presença de bacilos, tanto nos gânglios inguinais como axilares ao mesmo tempo, em ratos capturados doentes, pode levar à suposição de que a infecção se processa de um modo múltiplo, contribuindo ainda mais para acentuar esta hipótese o caso das infecções dos gânglios do tipo alterno.

Entretanto, se observamos o número de casos em que a infecção foi unilateral, bilateral e as formas mistas, teremos a impressão de um ataque primário a um dado grupo de gânglios e depois uma infecção generalizada a todos os demais. Os casos generalizados que suscitam a hipótese de um ataque múltiplo, devem ser vistos com cautela pois, pelo menos nos nossos casos, foram observados em animais geralmente em período avançado da doença, não invalidando assim a idéia de um ataque primário monoganglionar. Corroborando com esta hipótese temos a observação de que nem todos os gânglios são igualmente atacados a não ser em casos adiantados; o que se verifica em geral é um ou dois grupos mais atingidos que os outros havendo correlação sobre a proximidade destes gânglios.

As alterações histopatológicas dos gânglios linfáticos variam com a intensidade do processo. Há espessamento da cápsula, na qual se veem massas de bacilos nas células conjuntivas; não são vistos porém nos linfócitos e poucos nos folículos.

Observam-se grandes células redondas, ovais ou poligonais, de citoplasma abundante, vacuoladas, com núcleo volumoso, oval ou redondo, geralmente excêntrico e com membrana nuclear nítida; são células reticulares, isto

é, pertencentes ao sistema retículo endotelial que se transformam em células leprosas. Os seios linfáticos são o principal local de invasão por massas de células leprosas que aos poucos ocupam toda a glândula; pode mesmo haver distensão destes seios, no qual se encontram numerosas células mononucleadas, de grandes dimensões, às vezes com aspecto de células epitelioides, cheias de bacilos. Há uma destruição progressiva do tecido ganglionar devido à formação de nódulos que podem ocupar grande parte do gânglio; as células leprosas são encontradas nos espaços linfáticos do tecido conjuntivo onde podem constituir nódulos os quais às vezes são confluentes.

Nos casos mais adiantados nota-se nos nódulos áreas de necrose as quais podem se tornar tão extensas que destroem a quase totalidade da estrutura ganglionar dificultando ou impossibilitando o reconhecimento, vendo-se apenas na periferia restos de tecido ainda não totalmente alterado. Nestas zonas necrosadas veem-se massas de bacilos, mas com maior frequência restos bacilares ácido resistentes.

Nos lugares sem alterações encontram-se, às vezes, células isoladas contendo bacilos intactos; são células reticulares. Os bacilos são intracelulares, só provavelmente por acidente é que podem ser vistos extracelulares. Verifica-se em muitos casos proliferação do tecido conjuntivo no qual se veem estruturas glandulares com a luz dilatada, com uma substância amorfa, corada pela Hematoxilina (mucina) e células descamadas. É observada infiltração de células inflamatórias, isto é, macrófagos, linfócitos e células plasmáticas; células gigantes multinucleadas, do tipo Langhans, cheias de bacilos ainda são vistas com frequência. Nas células que são pouco atingidas, bacilos típicos são melhor evidenciados. Tanto o parênquima como o tecido periganglionar podem estar infiltrados por lepromas.

b) Baço

Diversos pesquisadores observaram lesões esplênicas na lepra murina experimental ou natural sem contudo fazerem descrições detalhadas.

Entre eles podemos citar Dean (19), Mc Coy (51), Currie e Hollmann (18), Marchoux e Sorel (49), Fukamachi (22), Bernard (8,9), Afanador e Bernard (2).

Alguns autores fizeram descrições detalhadas as quais passamos a resumir.

Jaffé e Kahlau (30) observaram hiperemia e depósito de hemosiderina, em casos de exame negativo para bacilos no baço. Estudaram a infecção em diversas fases. Nos casos iniciais viram, após exame minucioso de baço aparentemente normal, células epitelioides com grande núcleo marginal, contendo bacilos intactos ou restos bacilares. Às vezes, haviam pequenos grupos de células epitelioides, cheias de bacilos, situadas na polpa. Nos casos adiantados encontraram nódulos bem delimitados, às vezes confluentes, formados de células epitelioides, os maiores com necrose em grau variável e com células bem conservadas apenas na zona marginal, contendo grandes massas de bacilos, globias e restos bacilares. Nódulos com bacilos também foram observados no tecido conjuntivo frouxo da circunvizinhança.

Tanto nos focos necróticos do baço como nos nódulos linfáticos encontraram geralmente na periferia células de Langhans contendo bacilos.

Asami (5) observou leve hiperemia ou estase. Com apenas uma exceção o baço estava tão atingido como os gânglios. Em um caso encontrou grande número de bacilos no parênquima esplênico. Raramente existiam bacilos no seio ou no endotélio, mas eram frequentes nos folículos, especialmente nas células reticulares e em parte também na cápsula.

Lowe (41) verificou que minutos após a inoculação intracardiaca os bacilos são encontrados nas células reticulares do baço; um mês depois havia nítida proliferação celular e bacilar e ainda mais tarde viu grandes massas de células leprosas cheias de bacilos. Os corpúsculos de Malpighi eram raramente atingidos, os bacilos sendo encontrados no tecido intersticial e nos seios. Mais tarde as pequenas áreas de células granulomatosas cheias de bacilos coalesciam formando nódulos visíveis a princípio apenas no microscópio e mais tarde até a olho nú.

Fite (21) observou que as primeiras lesões, após inoculação subcutânea, consistiam em poucos bacilos nos histiocitos marginais dos corpos de Malpighi onde os capilares chegam à polpa esplênica. Desenvolviam-se pequenos focos de células pálidas, grandes, compactas, semelhantes a células epitelioides, com bacilos em número variável; mais tarde haviam muitos focos miliares. Em estado adiantado os nódulos coalesciam e ocupavam a maior parte do baço.

O exame macroscópico do nosso material revelou o seguinte: o tamanho do órgão é geralmente normal podendo porem, às vezes, se apresentar ligeiramente hipertrofiado; em dois dos nossos casos este aumento foi muito grande, cerca de três a quatro vezes maior do que o normal, se bem que não houvesse alteração da forma. Encontramos em dois outros casos pequeninos nódulos disseminados pela superfície, com cerca de um milímetro de diâmetro, de cor amarelo escura. Em geral não se nota qualquer modificação da cor a não ser em raros casos, nos quais observamos uma tonalidade vermelho acinzentada.

Os esfregaços de baço, destes ratos encontrados naturalmente infectados, deram resultados positivos em oito casos, sendo que em quatro haviam grandes massas de bacilos.

Pelo exame histopatológico verificamos que a cápsula em certos casos se apresenta espessada, às vezes mesmo com infiltração, sem que contudo fossem evidenciados bacilos.

Quando o baço está atingido pelo processo leproso a polpa vermelha é sempre alterada. Nos processos mais simples encontra-se em pleno tecido aparentemente normal células reticulares, isoladas, contendo bacilos íntegros, pouco numerosos, em seu citoplasma. Outras vezes, as células tem aspecto epitelióide, com grande núcleo claro, oval ou redondo, excêntrico, com citoplasma abundante e também em geral contendo bacilos. Em casos mais adiantados, pode haver hiperemia e hiperplasia da polpa vermelha que apresenta infiltração celular distinta e focos disseminados. Aí observa-se proli-

feração de grande células mononucleadas, com citoplasma abundante, em pequenos focos, formando nódulos bem delimitados. Foram também encontrados com frequência nódulos constituídos por células epitelioides. A quantidade de bacilos ou restos bacilares é neste caso muito grande.

Foram vistos em alguns casos células gigantes multinucleadas, em número variável, contendo bacilos. Os nódulos podem estar necrosados na parte central e neste caso nota-se em geral na periferia, células com bacilos intactos em contraste com os restos bacilares e detritos celulares da parte interna.

Nos folículos pode existir pequenos nódulos ou grandes focos constituídos por células mononucleadas, conglomeradas, com o citoplasma finamente vacuolado contendo bacilos.

c) Medula óssea

O exame da medula óssea não tem sido feito por muitos pesquisadores, sendo entretanto assinalada várias vezes alterações patológicas e a presença de bacilos. Dean (19), diz apenas que observou infecção. Lowe (41) após inoculação intracardiaca verificou que a infecção é frequente, tendo mesmo encontrado minutos depois, bacilos dentro das células reticulares; alguns meses após viu que a medula óssea consistia quase unicamente de células cheias de bacilos. Sato (59) também verificou a frequência da infecção e assinalou a presença de células leprosas, cheias de massas bacilares, grupadas ou formando nódulos e havendo ainda muitas células leprosas gigantes.

Na medula óssea, segundo Pinkerton e Sellards (57), parecem ser inicialmente infectadas as células mesenquimais intra e extravasculares; eventualmente pela proliferação de tais elementos, a medula óssea fica cheia de células leprosas, os espaços medulares tornam-se muito grandes, havendo nítida atrofia e desaparecimento das trabéculas ósseas.

Fite (21) examinou a medula óssea de 20 ratos em período adiantado da doença e encontrou sempre infecção, com grande número de nódulos leprosos, grandes ou pequenos, muitas vezes confluentes e cheios de bacilos. As trabéculas se atrofiavam e as lesões progredindo através da cortex distendiam o periosteio, tornando o osso fragil. Em alguns animais as vértebras e costelas foram transformadas em tecido leproso.

A medula óssea de ratos capturados doentes não foi examinada por nós. Em casos de infecção experimental, esfregaços coroados pelo método de Ziehl-Neelsen, mostraram diversas vezes grande número de bacilos ácido resistentes.

O exame histopatológico foi feito em cortes de ossos longos, tais como o femur e a tíbia, de animais adultos infectados experimentalmente por via subcutânea na região axilar. Chama logo a atenção a diminuição grande de gordura, pois é sabido que nos adultos somente toma parte na hematopoeise a medula dos ossos chatos, contendo os longos, e este é o nosso caso, apenas medula gordurosa. Tal fato vem demonstrar que alterações patológicas transformaram novamente esta medula gordurosa, substituindo-a por medula vermelha hematopoética.

A medula óssea apresenta-se hiperplásica com quantidade apreciável de elementos pertencentes ao sistema retículo endotelial, muitos dos quais contêm bacilos em número variável no seu citoplasma. Por outro lado, observa-se em vários casos quantidade apreciável de hemocitoblastos e mielocitos, da mesma maneira que megacariócitos. Em uma das medulas notamos grande número de eosinófilos.

O granuloma da lepra murina, que se vê nos casos adiantados é constituído por grandes células mononucleadas, de citoplasma abundante, finamente vacuolado, com número considerável de bacilos e núcleo em geral excêntrico, que pode estar comprimido junto à parede celular, com aspecto normal ou picnótico. Este granuloma às vezes é tão extenso, provavelmente devido à confluência de nódulos, que ocupa grande parte da medula óssea, transformando-a em um tecido leproso. Outras vezes eles podem ser bem delimitados, circunscritos, em pequenos focos, formando nódulos nos quais as células apresentam contorno nítido.

Em casos menos graves observa-se apenas células leprosas cheias de bacilos, esparsas no tecido aparentemente normal.

IV. TUBO DIGESTIVO E ANEXOS

a) *Tubo digestivo*

Muito poucas foram as observações no que diz respeito às alterações do tubo digestivo. Takeuchi (66) verificou que no tubo gastro-intestinal há com frequência espessamento difuso das paredes. Sato (59) acha que o estômago é sede de processos lepróticos, sendo mais atacado o tecido submucoso; a mucosa é raramente atingida e apenas em um caso avançado de lepra murina verificou uma infiltração típica de células leprosas na mucosa estomacal.

Quanto ao exame das fezes, Souza-Araujo (60) constatou em animais no período avançado da doença que elas continham enorme quantidade de bacilos e mesmo globias.

Já tivemos oportunidade de observar bacilos nas fezes dos ratos com infecção natural, não porém em grande abundância. Se bem que não fôssemos estudos histopatológicos sobre o tubo gastro-intestinal, observamos em esfregaços de estômago, num caso adiantado de lepra murina, numerosos bacilos ácido-alcool resistentes.

b) *Glândulas salivares*

As lesões leprosas podem atingir as glândulas salivares após forte infecção dos gânglios cervicais ou dos gânglios linfáticos submaxilares, como observou Dean (19), Matchoux e Sorel (49) e Chorine, Guilliny e Montestruc (16). Lowe (42) não conseguiu os mesmos resultados e apenas encontrou alguns bacilos nas glândulas salivares no último período de uma infecção generalizada.

Após inoculação intranasal, Wayson e Masunaga (72), assim como Fite (21), observaram lesões das glândulas salivares como resultado de uma extensão direta dos nódulos linfáticos muito atingidos e hipertrofiados que ficaram em contacto com elas.

Nós não fizemos exames das glândulas salivares dos animais capturados doentes. Nos casos de infecção experimental, pelo menos nos muito adiantados em que há formação de tumor axilar, é possível evidenciar bacilos ácido-alcool resistentes nos esfregaços das glândulas. Em um de nossos casos em que o granuloma da lepra murina atingia a região inferior do pescoço os esfregaços, tanto das parótidas como das submaxilares, mostraram grande número de bacilos e mesmo globias; provavelmente neste caso, em que os gânglios linfáticos da região também estavam muito infetados, a propagação da infecção se fez por simples extensão.

Em exames histopatológicos de cortes das glândulas salivares de diversos animais com infecção extensa e cujos processos tumorais atingiam a região do pescoço, nós observamos que o granuloma pode invadir as glândulas substituindo o tecido normal e que células isoladas contendo bacilos são observadas no tecido conjuntivo interlobular, porém nunca são encontrados bacilos nas células constitutivas da glândula propriamente dita.

c) Fígado

Dean (19) em um rato com infecção natural achou zonas necróticas no fígado. Após inoculação intraperitoneal observou em um caso, áreas circunscritas amarelo-claras, em tal extensão que um terço da glândula parecia destruída. Em outro caso, o mesmo quadro foi visto porém em menor grau. Estas áreas examinadas no microscópio apresentavam-se bem delimitadas e rodeadas por células hepáticas achatadas.

Vários pesquisadores falam em alterações patológicas do fígado, na infecção espontânea ou na experimental, sem entrarem em detalhes. Assim, Marchoux e Sorel (46) referem-se a pequenos nódulos no fígado; Brinckerhoff (15) e Fukamachi (22) a lesões microscópicas com bacilos; Takeuchi (66) a nódulos superficiais com bacilos e processos nodulares em torno das veias; Leger (39) a lesões hepáticas em três ratos; Bernard (9) a bacilos nas células de Kupffer, após inoculação venosa; Afanador e Bernard (2) a nódulos desenvolvendo-se nos espaços porta e contendo muitos bacilos. Asami (5) porém não observou lesões que pudessem ser imputadas como provocadas por bacilos; raramente havia aumento do tecido intersticial ou leve hepatite, mas sem bacilos.

Jaffé e Kahlau (30) observaram lesões pequenas no fígado mas que tinham grande importância em relação à histogênese das células leprosas. Encontraram células inteiramente isoladas, provavelmente oriundas das células de Kupffer, cheias de bacilos ácido resistentes; em um fígado havia células ovais com grânulos ácido resistentes nas paredes de uma veia centrolobular. Numa fase mais adiantada da infecção, viram na vizinhança da veia interlobular um foco de seis a oito células com protoplasma abundante e numerosos núcleos marginais que continham grandes massas de bacilos, sem contudo verificarem anormalidades na região circunvisinha. Em casos de alterações mais extensas, observaram focos lepróticos que partiam do interstício, especialmente de vizinhança das veias interlobares, constituídos de células leprosas necrosadas. Os nódulos menores estavam melhor conser-

vados que os maiores, nos quais a parte externa ainda se achava intacta; no centro encontraram, ao lado de bacilos leprosos ainda bem conservados, grande número de restos bacilares e nucleares. As frequentes alterações perivasculares provaram que a infecção era disseminada por via sanguínea.

Lowe (41) minutos após a inoculação intracardiaca, encontrou bacilos dentro das células de Kupffer, as quais se multiplicavam em poucos dias; três meses após puderam ser observadas lesões microscópicas consistindo em massas cinzentas, redondas ou ovais, de células endoteliaes que contrastavam com a cor do fígado e aumentavam aos poucos em tamanho e número. O fígado estava, em certos casos, muito grande e cheio de massas caseosas e granulosas.

Muir, Henderson e Landeman (54) observaram que a infecção se processava pela veia porta, produzindo proliferação das células de Kupffer e formação de nódulos com enormes massas bacilares, os quais tendiam à caseificação central. As células hepáticas propriamente ditas não eram invadidas pelos bacilos mas destruídas por pressão das células leprosas.

Após inoculação subcutânea, Fite (21) não verificou grandes lesões salvo em estado muito adiantado da infecção. No início foram vistos um ou dois bacilos dentro das células de Kupffer, ou um histiocito na área portal. Seis a oito meses depois encontrou muitas vezes pequenos grupos de monocitos sem bacilos, sugerindo que a infecção podia regredir num foco. Lesões ao acaso ocorreram dentro dos sinusoides; eram geralmente mais numerosas na área portal, mas houve também tendência para as margens das grandes veias aferentes. Em ambos os casos era evidente que muitos focos estavam dentro dos canais linfáticos. As células do fígado não foram invadidas; uma célula cheia de bacilos podia estar junto a uma célula normal do fígado. As lesões produzidas eram devido à compressão causada pelas massas leprosas, as quais podiam aumentar tanto a ponto de apenas ficar uma fração mínima do tecido original.

O exame macroscópico dos fígados examinados por nós revelou poucas alterações; a cor normal, vermelho-acastanhada, foi observada na grande maioria dos casos; duas vezes eles mostravam-se nitidamente hipertrofiados; quanto à forma, não houve modificação. Em certos casos encontramos uma tonalidade mais escura, francamente marron. Em cinco ratos observamos micro-abcessos externos, em número reduzido e uma vez áreas necrosadas que ocupavam grande parte do fígado.

Borrel e Larrouse (11) relatam a observação feita em um rato que, tendo ingerido ao mesmo tempo tecido leproso e ovos de *Taenia crassicola* do gato, mostrou na autopsia, três meses depois, que o cisticerco desenvolvido no fígado tinha veiculado bacilos da lepra; os cortes revelaram nódulos leprosos jovens, exatamente localizados em torno do parasito, na membrana envolvente. Nós encontramos *T. crassicola* em 12 dos animais doentes, mas apenas em três deles verificamos bacilos no fígado. Cremos que tais helmintos, frequentes nos ratos, não tem em absoluto qualquer papel como vetor. É natural que lesões se estabeleçam com mais facilidade nos processos inflamatórios crônicos produzidos em torno do parasito; tal fato foi mesmo observado por Fite (21).

Os esfregaços de fígado revelaram a presença de bacilos ácido-alcool resistentes em oito casos, geralmente não muito abundantes.

O exame histopatológico dos cortes mostra em alguns casos que a cápsula está espessada, podendo haver infiltração celular, mas raramente se veem bacilos.

As alterações vasculares e perivasculares são relativamente frequentes, porém não foram observados bacilos nas paredes dos vasos. Hiperemia e congestão foram vistas. Às vezes há focos de infiltração plasmolinfocitária em torno dos vasos. Nos capilares encontramos estase de células, com predominância de mononucleares. A veia centrolobular em alguns casos está pouco distinta devido a uma infiltração em redor por elementos endoteliais.

Nos casos mais simples, isto é, no início, encontram-se células isoladas, provavelmente células de Kupffer, com bacilos no interior. Em redor destas células não se observa qualquer alteração. Outras vezes as células assemelham-se a monocitos e estão cheias de bacilos. As chamadas células leprosas são oriundas das células de Kupffer ou melhor do sistema reticulo-endotelial. Os bacilos são geralmente intracelulares, às vezes em grande número. O achado casual de bacilos extracelulares deve ser devido a um artifício de técnica ou à ruptura de uma célula. Neste caso provavelmente serão de novo fagocitados por outras células.

Em casos mais adiantados observam-se formações nodulares que podem ser constituídas unicamente por células epitelioides ou por grandes células mononucleadas, com o citoplasma vacuolado ou melhor, por macrófagos; na periferia vê-se, às vezes, infiltração linfocitária. Pode-se observar nódulos formados por células epitelioides ou por mononucleares com citoplasma finamente vacuolado e associados a células gigantes multinucleadas, contendo numerosos bacilos. São geralmente pequenos, bem delimitados, circunscritos e em alguns casos confluentes, formando nódulos grandes.

Quanto à localização podem ser encontrados tanto nas circunvizinhanças dos espaços porta como na espessura do lóbulo hepático, há mesmo frequente localização do processo inflamatório no interior do lóbulo em pequenos focos disseminados por todo o parênquima, constituídos por macrófagos. As células hepáticas estão em geral distintas e nunca são observadas com alterações produzidas por invasão bacilar. As traves de Remak são afastadas e comprimidas pelo tecido de granulação. Nota-se infiltração geralmente discreta dos espaços porta por células plasmáticas e linfocitos.

Em casos adiantados observa-se necrose que pode ocupar áreas extensas ou apenas pequenas zonas; esta necrose pode ser centrolobular.

d) Pâncreas

Segundo Fite (21) o pâncreas é raramente atingido, aparentemente nunca por via hematogena. Em animais muito infectados por via intraperitoneal, observou que os processos se estenderam ao tecido intersticial entre os lóbulos pancreáticos.

Nós nunca observamos bacilos nos esfregaços de pâncreas dos ratos com infecção natural e não fizemos pesquisas histopatológicas neste órgão.

e) Peritônio

Após inoculação intraperitoneal diversos autores observaram lesões no peritônio e omentum. Dean (19) encontrou infiltração do epiplon e, ao exame microscópico viu massas celulares contendo bacilos. Takeuchi (66) verificou, nas autópsias de ratos que morreram espontaneamente depois de um longo período de inoculação, numerosos nódulos leprosos na cavidade abdominal, especialmente ao nível do mesentério, os quais consistiam de células tipicamente epitelioides e continham numerosos bacilos ácido resistentes. Fukamachi (22) também observou lesões no omentum e peritônio e Sato (59) diz que a peritonite leprosa é sempre muito forte.

Lowe (41) verificou que, alguns meses após a inoculação, o omentum se transforma em uma grande massa, consistindo quase inteiramente de células reticulares cheias de bacilos. Fite (21) descreveu as primeiras lesões no omentum seis a oito semanas após a inoculação, as quais vão aos poucos aumentando, tornando-se maiores a ponto de formar uma massa que pode pesar 10 grs. ou mais. Lesões também podem se desenvolver no mesentério e em outras pregas do peritônio, mas o fato mais interessante é que as células mesoteliais não sofrem a infecção e não se transformam em células leprosas.

Nunca observamos lesões no mesentério ou em outras partes do peritônio nos ratos com infecção natural. Entretanto, nos casos muito adiantados com infecção generalizada encontramos algumas vezes resultados positivos nos esfregaços de peritônio e omentum.

V. APARELHO RESPIRATÓRIO

a) Mucosa nasal

O exame do muco nasal feito tão frequentemente na lepra humana foi poucas vezes realizado na lepra murina. Dean (19), Jitoyo e Sakai (32), Wayson e Masunaga (72), Souza-Araujo (60), encontraram bacilos ácido-alcool resistentes na secreção nasal de ratos com lepra murina natural ou em animais experimentalmente infectados.

Ao contrário, Brinckerhoff (15) só obteve resultados negativos no exame da secreção nasal; também Jaffé e Kahlau (30) que fizeram diversos cortes na mucosa nasal só observaram resultados negativos.

Nós nunca pesquisamos bacilos no muco nasal quer de ratos com infecção espontânea quer de animais que sofreram inoculação.

b) Pulmão

As alterações pulmonares na lepra murina foram poucas vezes assinaladas pelos pesquisadores. Stefansky (61) nada observou; Dean (19) referiu-se a lesões que às vezes

ocorriam nos linfáticos peribronquiais após a inoculação; Currie e Hollmann (17) chamaram a atenção para a pneumonia como uma das primeiras e mais constantes lesões; Asatni (5) encontrou em três casos da doença natural, bacilos nos nódulos linfáticos em torno das ramificações brônquicas, sem contudo observar alterações do parênquima pulmonar que pudessem ser interpretadas como verdadeiras lesões leprosas. Lowe (41) acha que lesões pulmonares aparecem somente no último período da infecção. Marchoux e Sorel (46) creem que o pulmão se comporta como um filtro prendendo os bacilos que penetram na circulação ou que vieram por via linfático-sanguínea; as lesões eram raras, os bacilos nunca muito numerosos e as células parasitadas ficaram sempre isoladas.

Jaffé e Kahlau (30) verificaram alterações específicas constituídas por pequenos infiltrados perivasculares e peribronquiais, em que se salientavam algumas células redondas, grandes, com núcleo periférico e que podiam atingir o tamanho de células gigantes, com alguns bacilos ou restos bacilares. Em outros casos, encontraram no tecido conjuntivo peribronquial, algumas células isoladas cheias de bacilos ou grânulos ácido resistentes, sem reação do tecido circunvizinho, parecendo por isso infecção recente. Em casos mais extensos haviam pequenos nódulos de células leprosas com grandes massas de bacilos e nos interstícios algumas células leprosas contendo bacilos.

Fite (21) observou que, após inoculação subcutânea foram vistas raramente lesões antes do quinto mês, principiando depois a aparecer focos nos linfáticos perivasculares e peribronquiais ou nos gânglios linfáticos bronquiais. No tecido intersticial das paredes alveolares foram também observados focos e muitas vezes podiam ocorrer lesões dentro dos alvéolos. Após inoculação venosa o quadro foi diverso; eram comuns lesões no parênquima, começando com focos intersticiais nas paredes alveolares, que frequentemente se estendiam às proximidades dos espaços alveolares. Consistiam em pequenos nódulos de células leprosas com bacilos, circundados por mononucleares; mais tarde podiam se reunir em um único nódulo.

Nossas observações em ratos com lepra murina natural mostraram que, ao exame macroscópico, poucas vezes o pulmão apresentava alterações; vimos em dois casos processo pneumônico e em dois outros, microabscessos.

O exame microscópico dos esfregaços revelou presença de bacilos ácido-alcool resistentes em seis casos os quais são em geral pouco abundantes.

O exame histopatológico dos cortes de pulmão de ratos com infecção natural e principalmente experimental, mostrou diversos processos tais como hiperemia, edema, hemorragia, congestão, atelectasia e enfisema, sem contudo parecer que essas alterações tenham relação com a afecção que estamos estudando. Bronquite, peribronquite, bronquiectasia, pneumonia e broncopneumonia também foram observados.

Em um de nossos casos, de doença natural, vimos células grandes, às vezes vacuoladas, ovais ou redondas, mononucleadas, isoladas, com grânulos e bacilos ácido resistentes em número reduzido, no tecido conjuntivo peribronquial.

O granuloma inflamatório característico da lepra murina foi observado em um caso da doença espontânea. As células leprosas continham bacilos

em geral pouco abundantes. Raras células gigantes do tipo Langhans foram encontradas com bacilos em seu citoplasma.

Em casos de infecção experimental vê-se nos processos mais leves células isoladas contendo bacilos em seu interior; em casos mais avançados há pequenos focos de infiltração no parênquima pulmonar constituídos por grandes células mononucleadas, com núcleo excêntrico e protoplasma abundante finamente vacuolado, contendo em seu interior massas de bacilos ou restos bacilares e que em certos casos se dispõem em torno de vasos ou de brônquios, formando nódulos em geral pequenos. Nos processos muito adiantados os nódulos são maiores, às vezes mal delimitados, e constituídos por grandes células, que podem ter o aspecto de células epitelioides.

VI. APARELHO UROGENITAL

a) *Orgãos urinários*

Apesar de não ter observado bacilos em nenhum rim examinado, Mc Coy (51) chamou a atenção para a frequência de nefrites que encontrou em 53,8 % dos ratos infectados; os rins estavam geralmente muito aumentados, friáveis, de cor amarelo acastanhada. Dean (19) em casos de infecção experimental observou a cápsula renal infiltrada e com bacilos. Marchoux e Sorel (46) encontraram algumas vezes, pequenos nódulos nos rins e bexiga. Jaffé e Kahlau (30) não observaram nem bacilos nem lesões específicas; em alguns casos havia ausência de coloração nuclear em certas zonas.

Berny (10) não observou bacilúria espontânea em ratos doentes; após inoculação de novarsenobenzol em casos de grande infecção, apareceu bacilúria 24 horas depois, a qual continuou durante cinco a seis horas. Lowe (41) não viu lesões renais mas, em casos muito adiantados, os glomérulos assim como o epitélio da pelvis, dos rins e da bexiga continham bacilos.

Pinkerton e Sallards (57) dizem que as células no início infectadas são as de origem mesequimatosa dos glomérulos, nas paredes dos capilares interlobulares intertubulares e dos grandes vasos. Segundo Fite (21), as alterações renais consistem em células com bacilos obturando os capilares dos glomérulos; pequenas lesões nodulares perivasculares na base da cortex, com grande infiltração linfocitária e focos sobre a pelvis, foram observadas.

Jungu (31) verificou que, ao contrário do que acontece no homem, os bacilos foram encontrados nos ratos sempre em pequeno número, nos glomérulos, no folheto exterior da cápsula de Bowmann e nas células do sistema retículo endotelial nas vizinhanças dos tubos urinários. Grande número de células plasmáticas e histiocitárias, com massas de bacilos, foram encontradas nas proximidades da porta de entrada dos vasos renais e, com menos frequência, no parênquima. Quanto à bexiga, os bacilos podiam ser encontrados em alguns lugares grupados em feixes; a mucosa era também atingida e a camada muscular da bexiga apresentava-se quase totalmente infiltrada de bacilos.

Não observamos lesões macroscópicas dos rins; eles apresentavam cor, forma e tamanho normal.

Os esfregaços de material proveniente dos ratos capturados com infecção mostravam raros bacilos em três casos apenas; os exames histopatoló-

gicos não revelaram lesões que pudessem ser imputadas como específicas e a coloração para bacilos evidenciou a presença de células isoladas no tecido normal, próximas à cápsula de Bowmann, contendo bacilos em seu citoplasma.

Mesmo nos casos de infecção experimental os exames histopatológicos não revelaram alterações grandes. A cápsula de Bowmann raramente está espessada; os glomérulos podem apresentar infiltração, em geral discreta, porém os bacilos são raros. O estroma conjuntivo do parênquima renal tanto na parte cortical como na zona medular, em certos casos, apresenta infiltração celular, podendo mesmo formar nódulos circunscritos constituídos por grandes células mononucleadas em cujo citoplasma encontram-se bacilos, às vezes em grande número. Também observamos lesões nodulares pequenas, perivasculares, situadas na base da cortex, com grande infiltração linfocitária.

Não se encontram bacilos nem nas paredes nem na luz dos vasos, que em geral não estão alterados.

b) Órgãos genitais e mamas

Dean (19) observou em um caso de lepra murina experimental, a presença de bacilos nos testículos e epidídimo. Suzuye e Sano (65) publicaram em 1933 uma pequena nota em japonês sobre a histopatologia dos testículos de ratos com lepra. Jaffé e Kahlau (30) nunca encontraram alterações específicas dos testículos, mas observaram que a espermiogênese era defeituosa. Segundo Lowe, (41) em estados adiantados de infecção pode-se observar que os testículos, vesículas seminais, assim como ovários, trompas e útero podem apresentar infecção maciça. Ohtawara e Ichihara (55) verificaram que, em ratos com lesões cutâneas, os órgãos genitais estavam infectados em 40 % dos machos e 45 % das fêmeas; quando os gânglios linfáticos estavam atingidos, os órgãos sexuais dos machos eram positivos ao exame bacterioscópico em 75 % dos casos e das fêmeas em 26 %. Souza-Araujo (60) obteve resultado positivo em esfregaços de testículos de ratos infectados experimentalmente. Para Fite (21) os testículos são raramente atingidos e viu apenas pequenas lesões na cápsula em casos adiantados.

Quanto às glândulas mamárias, Marchoux e Sorel (46) dizem que as que estão próximas ao local da inoculação são rapidamente atingidas; o tecido conjuntivo interlobular se infiltra de células migradoras parasitadas, espessa-se e os elementos glandulares comprimidos se atrofiam e desaparecem. Sato (59) também verificou que as glândulas mamárias eram atingidas; no início existiam poucos bacilos, mas nas fases mais adiantadas estavam os diversos lóbulos glandulares inteiramente leprosos e o processo continuava a progredir no tecido circundante e na pele.

Não observamos modificações macroscópicas dos testículos; o tamanho, a forma e a cor nada apresentavam de anormal. O exame, em esfregaços, deu dois resultados positivos na infecção natural.

Quanto ao exame histopatológico, os testículos e epidídimo quase nunca apresentam alterações. Às vezes pode-se observar espessamento dos vasos sanguíneos intersticiais e da túnica albugínea. Parece não haver lesões pa-

renquimatosas primitivas; estas se processam secundariamente a alterações do tecido conjuntivo. Os canais seminais podem estar alterados, apresentando-se estreitos e irregulares; observa-se formação de células gigantes nos tubos seminíferos (retenção de esperma?). Na coloração pelo método de Ziehl-Neelsen vemos algumas células isoladas nos estroma conjuntivo, contendo em seu citoplasma bacilos ácido-alcool resistentes.

Não fizemos estudo histopatológico sobre o aparelho genital das fêmeas de ratos; em um caso de grande infecção generalizada o esfregaço de ovário mostrou bacilos.

Quanto às mamas, em um único caso que examinamos havia invasão da glândula por um grande granuloma situado na região axilar, havendo mesmo compressão dos lóbulos mamários.

VII. GLÂNDULAS DE SECREÇÃO INTERNA

Takeuchi (66) observou atrofia da tireoide. Lowe (42) encontrou lesões ligeiras mas definitivas na tireoide e grande infecção nas paratiroides e suprarenais em casos avançados de lepra murina.

Nas suprarenais, Pinkerton e Sellards (57) verificaram infecção frequente das células mesenquimais, isoladas ou em pequenos grupos; tais células foram encontradas tanto na cortex como na medula, mas em maior número na união da cortex com a medula.

Fite (21) não viu lesões na tireoide exceto como resultado da extensão direta do processo infeccioso.

Não fizemos estudos sobre as glândulas de secreção interna nos ratos capturados com lepra murina. Na doença experimental encontramos infecção da tireoide apenas quando os glânglios circunvizinhos estavam muito atingidos ou quando o tumor alcançava a região do pescoço.

Esfregaços da suprarenal mostraram algumas vezes bacilos ácido-alcool resistentes pouco numerosos.

Raramente fizemos exame histopatológico da suprarenal. Em um corte vimos células isoladas na região cortical contendo bacilos ácido-alcool resistentes em seu citoplasma. Pela coloração pela Hematoxilinaeosina o aspecto era perfeitamente normal.

VIII. MÚSCULOS EM GERAL

Stefansky (61) observou processos mórbidos nos músculos do esqueleto; algumas fibras mostraram pequenas alterações e bacilos foram vistos na vizinhança dos núcleos; as fibras perderam a estriação transversal e depois se desagregaram não ficando senão os núcleos envolvidos por massas bacilares. Encontrou às vezes nos músculos do esqueleto massas de leucocitos que podiam atingir o tamanho de uma ervilha e constituir verdadeiros abscessos musculares.

Dean (19) verificou grupos de células cheias de bacilos entre as fibras musculares, as quais podiam se atrofiar; em alguns casos, devido à ruptura celular os bacilos penetraram na fibra muscular. Alexandrescu (3) acha que a infiltração dos bacilos pode continuar pelo tecido conjuntivo intermuscular e interfibrilar, causando a degenerescência dos músculos.

Marchoux e Sorel (46) observaram que os músculos superficiais eram os primeiros infiltrados, mas em seguida a doença alcançava os profundos, torácicos e abdominais e mesmo os músculos motores dos membros. Devido ao desenvolvimento do tecido conjuntivo interfascicular, as fibras foram comprimidas, atrofiadas e este processo de rarefeção por compressão foi constatado em todos os casos. A destruição dos músculos motores trouxe grande impotência funcional, a ponto de certos ratos serem capturados facilmente com a mão.

Lowe (41) nunca observou lesões nas fibras musculares. Lampe e Moor (37) verificaram em alguns lugares a destruição do tecido muscular pela formação de "células gigantes musculares"; nas fibras não foram vistos bacilos. Sato (59) observou que os músculos subcutâneos participavam frequentemente da infecção e, pelos processos lepróticos, as fibras musculares se atrofiavam lentamente, desaparecendo mesmo quasi completamente em casos extremos.

Também tivemos oportunidade de verificar que em certos casos a atrofia muscular é muito grande e pode atingir particularmente os músculos motores acarretando dificuldade dos movimentos. Em um dos nossos casos de doença espontânea, o animal se locomovia tão lentamente que podíamos soltá-lo, para capturá-lo em seguida com a mão; tratava-se de um caso adiantado da forma músculo cutânea.

O exame histopatológico mostrou, em certos casos, uma atrofia progressiva das fibras musculares que podem mesmo desaparecer destruídas pela infiltração de bacilos no tecido conjuntivo que une as fibras musculares, os quais causam a proliferação tissular acarretando por compressão a degeneração do tecido nobre.

Principalmente nos casos de granulomas invadindo o tecido muscular, pode ser observada infiltração maciça do perimysium e mesmo do endomysium, por células semelhantes às oriundas do sistema retículo endotelial, contendo bacilos em seu citoplasma. Não encontramos bacilos dentro das fibras musculares.

IX. CORAÇÃO E VASOS

Dean (19) observou invasão secundária do epicárdio e do pericárdio e encontrou no miocárdio pequenos nódulos contendo bacilos. Currie e Hollmann (17) dizem que o sangue do coração dos ratos infectados, muitas vezes contém bacilos; estes mesmos resultados foram obtidos por Souza-Araújo (60) e nós também tivemos oportunidade de observá-los.

Jaffé e Kahlau (30), no exame de um miocárdio, observaram que a musculatura estava intacta em sua totalidade; destacado do tecido circundante havia um grande foco composto de células leprosas, em parte necrosadas. Não viram confluência dos diversos nódulos, mais, antes, pelo contrário, parecia um acúmulo difuso de células leprosas; pensam que,

o mais provável é tratar-se de um foco leproso intermuscular. Lowe (41) observou que, após inoculação intracardiaca, o músculo do coração e o pericárdio haviam sido atingidos.

Sato (59) verificou que em geral as lesões se localizavam no pericárdio, tornando-se tanto mais raras quanto mais próximas do endocárdio; encontrou com frequência alterações no pericárdio, especialmente na aurícula. Foi observada no miocárdio infiltração por células leprosas que não formavam porém nódulos típicos mas sim focos circunscritos não apresentando local especial entre o miocárdio da aurícula e do ventrículo. Nas válvulas nunca viram alterações leprosas. Fite (21) observou focos de infecção, em geral muito pequenos, no epicárdio, miocárdio e endocárdio e também na raiz da orta e no tecido conjuntivo interauricular. Em casos de inoculação venosa encontrou grandes focos no miocárdio, contendo mesmo massas lepromatosas.

Não fizemos estudos sobre as alterações cardíacas de ratos capturados com lepra murina. Na infecção experimental por inoculação subcutânea na região axilar, foram observadas alterações patológicas específicas no epicárdio e miocárdio, porém não no endocárdio.

Nos exames histopatológicos de cortes corados pela Hematoxilinaeosina, observamos infiltração circunscrita do epicárdio formada por células fusiformes semelhantes a fibroblastos, associadas a grandes células mononucleadas com citoplasma abundante e finamente vacuolado, contendo bacilos no seu interior; em outros casos encontramos pequenos focos circunscritos, constituídos unicamente por células mononucleares de protoplasma vacuolado, localizados tanto no epicárdio como no miocárdio e às vezes com situação perivascular no miocárdio. Pela coloração específica para bacilos ácido-alcool resistentes, estes foram encontrados em certos casos em grande número no citoplasma das células leprosas. Em um preparado havia infiltração linfocitária circunscrita do epicárdio.

As alterações vasculares parecem ser muito raras. Assim, mesmo nos casos de lesões cutâneas extensas, ou nos granulomas, notam-se vasos sem qualquer alteração ou com ligeiro espessamento de suas paredes, sem contudo se observar bacilos quer dentro dos vasos quer nas camadas constitutivas. Na derme e hipoderme os vasos podem estar algumas vezes dilatados e cheios de sangue.

X. SISTEMA NERVOSO

Dean (19) observou um rato com uma deformidade no pé que tanto poderia ser de origem trófica como traumática; após inoculação achou bacilos na medula e nos troncos nervosos. Honda (28) verificou em ratos encontrados doentes, afecção das fibras nervosas no tecido muscular, como por exemplo atrofia ou desaparecimento dos cilindro-eixos. Sugai e Kawahata (64) examinando um caso de lepra murina observaram que os nervos da cavidade axilar esquerda estavam muito espessados. Sugai (62) encontrou, em um rato doente, células leprosas contendo bacilos nos ventrículos laterais.

Takeuchi (66) após inoculação intraperitoneal, verificou que as alterações dos nervos periféricos na lepra murina eram muito semelhantes às respectivas lesões observadas na

lepra humana;; em alguns lugares encontrou entumescimento dos cilindro-eixos, edema e anemia da meninge medular, ausência quase completa de reação do tecido intersticial, hiperemia, espessamento das paredes vasculares, às vezes bacilos dentro e fora da medula e aumento do tecido conjuntivo do nervo.

Heydon (27) jamais encontrou forma nervosa da lepra murina, se bem que bacilos tenham sido vistos nos troncos nervosos. Marchoux e Sorel (46) assim como Fukamachi (22) acham que são muito raras as lesões no sistema nervoso. Sato (59) observou que os nervos atingidos pela infiltração leprosa ou os existentes nos lepromas, quase não apresentavam alterações e raramente mostravam alguns bacilos no perinervo, porém nunca no parênquima. Lowe (42) encontrou apenas alguns bacilos no cérebro, medula, meninges e nervos periféricos de ratos mortos com infecção maciça. Em um rato inoculado por via venosa Fite (21) verificou que muitos dos pequenos nervos subcutâneos continham bacilos extracelulares entre as fibras nervosas; ligeira reação inflamatória crônica aparecia em torno do nervo com alguma fibrose e o único local da pele atingido consistia em um pequeno foco leproso a curta distância do nervo.

Marchoux, Chrine e Koechlin (45) assinalaram resultados interessantes no cérebro e meninges, após inoculação intracerebral; eles observaram que a infecção se espalhava extensamente na duramater e na piamater do cérebro, cerebelo e medula, podendo se estender também às membranas dos ventrículos e às dos nervos óticos; podiam se desenvolver lepromas na substância nervosa do cérebro com comprometimento do endotélio vascular e tecido perivascular; se os bacilos atingiam o nervo ciático, os linfáticos adjacentes eram muito afetados; em dois animais observaram a micróglia fagocitando bacilos.

Após inoculação intracerebral Pinkerton e Sellards (57) verificaram que a infecção comumente se espalhava no tecido subaracnoideo por toda a superfície do cérebro, atingindo seu interior por penetração ao longo das paredes dos vasos sanguíneos; muitas vezes a infecção também se disseminava no tecido subaracnoideo da medula e produzia extensas lesões na cauda equínea e nervos periféricos; a atrofia dos nervos foi produzida por modificação das células mesenquimais em células leprosas e não por invasão das fibras nervosas.

XI. OLHO: GLOBO OCULAR E ANEXOS

Uchida (67, 68, 69, 70, 71) fez uma série de trabalhos afim de verificar as lesões que poderiam ser encontradas nos olhos dos ratos leprosos. Observou que 56 em 536 (cerca de 10 %) dos animais encontrados naturalmente infectados em Kumamoto apresentavam alterações nos olhos semelhantes às descritas no homem leproso; consistiam em infiltração palpebral que progredia pela conjuntiva espalhando-se para trás, em torno do globo ocular e formando um foco de infiltração ao redor do nervo ótico; as glândulas lacrimais estavam ligeiramente atingidas, assim como a córnea e o nervo ótico; não haviam lesões dentro do globo ocular. Em relação às alterações humanas, as dos ratos são tão ligeiras que não podem mesmo ser comparadas. Viam-se raros bacilos na córnea e tecido intersticial do olho. Submeteu ratos à ação dos raios ultra-violeta sobre a córnea, depois de terem sido inoculados na conjuntiva, mas a evolução foi idêntica à dos ratos não tratados; não houve também diferença entre ratos colocados no escuro ou na claridade. Quanto à questão dos alimentos com ou sem vitaminas, A, B, ou D, observou que só a ausência da vitamina D tem ação prejudicial nítida. Em outra série de experiências, após inocular por via intraperitoneal ratos jovens, verificou que oito meses depois os animais apresentavam modifi-

cações patológicas nos olhos; achou que os olhos eram o lugar de predileção da lepra murina. Lowe (42) repetiu e confirmou algumas das pesquisas acima descritas.

Sato (59) pensa que, embora sejam pronunciadas as lesões leprosas da pele em torno da órbita, o olho não sofre alterações notáveis. A pálpebra, a conjuntiva, as glândulas lacrimais e suas circunvizinhanças estão porém muito atingidas. A córnea, a uvea e o nervo ótico nunca tem bacilos; provavelmente as alterações leprosas do olho nascem nas extremidades da órbita.

Guilliny e Montestruc (24) encontraram lesões ligeiras no corpo ciliar de um rato e lesões conjuntivais em outro. Após inoculação de pequenas quantidades de bacilos de Stefansky na câmara anterior do olho, observaram infecção do corpo ciliar com rápida multiplicação de bacilos na parte anterior do olho, sendo a parte posterior menos atingida. Os bacilos se multiplicam tão depressa como os de Koch.

XII. DISCUSSÃO

A revisão geral feita por nós sobre a patologia da lepra dos ratos mostra que, tal como na lepra humana e com certas variantes de acordo com os órgãos atingidos, a infecção bacilar afeta quase exclusivamente as células pertencentes ao sistema retículo endotelial.

De um modo geral pode-se dizer que há grande semelhança entre a lepra humana e a murina, sendo todos os pontos essenciais concordes, podendo por isso a lepra dos ratos ter grande importância nos estudos experimentais, servindo de base para orientar as pesquisas e as possíveis adaptações ao homem, dos resultados obtidos nestes animais. Os dois fatos principais se processam em ambos; assim, encontramos tanto no rato como no homem, as células do sistema retículo endotelial atingidas e também a formação de lepromas característicos.

As lesões principais são observadas nos glânglios linfáticos e na pele, onde se encontram processos granulomatosos característicos nos quais se veem células leprosas cheias de bacilos ácido-alcool resistentes ou restos bacilares. O primeiro ataque dos bacilos se faz aos glânglios linfáticos os quais muitas vezes são os únicos locais em que se encontram os microorganismos. Só muito excepcionalmente os glânglios não apresentam infecção havendo bacilos nos órgãos; este caso pode sugerir uma infecção por via gástrica em período inicial.

O processo infeccioso progride muito lentamente com tendência a ficar localizado durante muito tempo apenas em um ou mais glânglios ou, no caso da infecção experimental nas circunvizinhanças do local de inoculação. As lesões metastáticas, sempre tardias, podem ser vistas em quase todos os órgãos e talvez em todos, se o tempo de sobrevivência do animal for suficientemente longo para permitir que se instalem, se bem que vários fatores possam influir na disseminação.

É bem possível que na infecção natural, em que as condições do meio ambiente se tornam muito mais difíceis, a invasão se processe mais rapidamente. Os ratos doentes, mais fracos do que os sadios, terão menos possibilidade de obter alimento e é provavelmente nestes animais subalimentados (nós tivemos oportunidade de ver um rato que se locomovia com dificuldade, sendo fácil capturá-lo com a mão) que a invasão de todo o organismo pelos bacilos se dá mais rapidamente. Segundo Lamb (35) que fez um estudo sobre a relação entre as deficiências alimentares e a distribuição da lepra murina, após a inoculação intracardiaca de emulsão de bacilos em ratos com a alimentação deficiente em complexo B e com baixo teor em proteínas, houve grande aumento das lesões lepromatosas, mais acentuadas no fígado em comparação com os controles e menos intensas no baço, pulmões e gânglios linfáticos. Badger (6) também observou que nos animais mal nutridos as áreas de necrose ocorrem muito mais rapidamente e são mais numerosas do que nos com alimentação normal.

A invasão dos órgãos pelos bacilos, fase final da infecção, se processa quando o sistema retículo endotelial exausto não mais consegue impedir a disseminação dos bacilos pelo corpo. No início encontram-se apenas células isoladas dentro do tecido normal, as quais contêm bacilos sem que contudo seja possível observar qualquer reação nas circunvizinhanças. Essas células sejam no baço, fígado, rim, pulmão etc., são sempre pertencentes ao sistema retículo endotelial.

Os rins são em geral pouco atingidos e, segundo Pinkerton e Sellards (57), esta aparentemente maior resistência à infecção é devida a que tais órgãos contêm poucas células mesenquimais do tipo das que prontamente se infectam.

Os testículos parecem não ser tão atingidos como na lepra humana.

A disseminação em geral do processo infeccioso se dá devido à incapacidade das células de destruir os bacilos fagocitados. Elas englobam rapidamente os microorganismos mas estes após serem ingeridos ao invés de se tornarem inativos ou mesmo de serem destruídos têm a capacidade de se multiplicarem e seu desenvolvimento torna assim possível a progressão da infecção; talvez as células tenham mesmo certas condições favoráveis para a multiplicação destes bacilos. O fato é que eles aumentam em tal número no interior do citoplasma que as células aos poucos se distendem, aumentam de volume, chegando às vezes a haver ruptura, sendo, neste caso, os microorganismos novamente englobados por outras células, progredindo deste modo a infecção. Pode-se formar então um processo reacionário em torno deste foco de infecção. Os núcleos nunca são invadidos e, ou apresentam o aspecto normal em geral nas células em que os bacilos são pouco numerosos,

ou estão comprimidos, picnóticos. Os bacilos são intracelulares, a situação extracelular se processando provavelmente ou devido a um artifício de técnica ou pela ruptura da célula que os contêm.

Como fato interessante queremos citar a observação de Afanador (1) que encontrou em ratos normais alta percentagem de linfócitos, mas em ratos leprosos com o desenvolvimento da doença, eles tendem a ser substituídos por polinucleares e grandes mononucleares, especialmente quando a supuração tem lugar.

Em suma, a lepra murina devido à natureza e provável origem das células afetadas, leva à suposição de uma infecção primordial do sistema retículo endotelial. Assim, na pele as células infectadas parecem ser histiocitos oriundos do tecido conjuntivo; nos gânglios linfáticos histiocitos do retículo; na medula óssea, de células reticulares, assim como nos órgãos e tecidos, no fígado são as células de Kupffer, no baço, células reticulares, etc.

Não entramos em maiores detalhes sobre a origem da célula leprosa pois este assunto será motivo de outro trabalho.

Nossas pesquisas tiveram por finalidade mostrar a distribuição da doença no organismo do rato, as alterações patológicas que se processam e chamar a atenção para o estudo da lepra murina, cuja utilidade pode ser muito grande como elemento comparativo com a lepra humana.

Queremos consignar os nossos agradecimentos aos Drs. Magarinos Torres e Hildebrando Portugal pelo auxílio prestado e a orientação precisa que deram a este trabalho.

SUMÁRIO

O A. fez a revisão bibliográfica sobre a patologia da lepra murina.

Em 41 ratos espontaneamente infectados com lepra murina 39 % tinham alopecia, especialmente no dorso; 78 % tinham infiltração subcutânea; 13 apresentavam tumores que podiam atingir 5 cm. de maior diâmetro; oito animais tinham ulcerações variando em número de 1 a 15; 11 tinham nódulos, desde um único até 10; dois apresentavam hipertrofia do baço e dois outros tinham pequenos nódulos na sua superfície; microabscessos no fígado em cinco casos; dois ratos com pneumonia e dois outros com microabscessos no pulmão. Os demais órgãos estavam macroscopicamente normais.

Foram feitos minuciosos estudos histopatológicos com material de lepra murina espontânea e experimental. Granulomas foram vistos em cortes da pele, gânglios linfáticos, baço, medula óssea, fígado, pulmões e rins. Os testículos estavam raramente atingidos. Os granulomas são constituídos por

células mononucleares ou por grandes células semelhantes às células epitelioides, nas quais existem numerosos bacilos. O processo infeccioso fica localizado por muito tempo nos gânglios linfáticos.

A lepra murina por sua natureza e provável origem das células atingidas sugere ser uma doença primordial do sistema retículo endotelial.

SUMMARY

The A. reviewed the bibliography of pathology of murine leprosy.

Out of 41 rats spontaneously infected with murine leprosy 39 % had alopecia, especially on the back; 78 % had subcutaneous infiltrations; 13 of them presented tumour-like grows, sometimes large as 5 cm. of diameter; eight animals had ulcerations varying from 1 to 15 in number; 11 had skin nodules; two presented splenomegaly and two others small nodules upon the surface of the spleen; five had microabscesses on the liver; two had pneumonia and two others showed microabscesses on their lungs. The other organs were macroscopically normals.

Histopathological studies were made with materials of natural and experimental rat leprosy disease. Granulomata were seen on sections of their skins, lymph nodes, spleens, bone marrows, livers, lungs and kidneys. The testicles were rarely envolved. The granulomatous tissues are formed by mononuclear cells or by large pale cells resembling epithelioid cells, in which there were numerous bacilli. The infections process become localised by long time in the lymph nodes.

Rat leprosy by its nature and probably origin of the affected cells suggest a primordially disease of the reticulo-endothelial system.

BIBLIOGRAFIA

1. AFANADOR, A.

1935. Evolution de la formule leucocytaire chez le rat lepreux. Bull. Soc. Path. Exot., 28: 67.

2. AFANADOR, A. e BERNARD, P.

1934. Evolution de la lèpre des rats après inoculation intraveineuse. Compt. Rend. Soc. Biol., 116: 1.257.

3. ALEXANDRESCU, J.

1908. Lepra Sobolanilor. Tese de Jasi, Roumanie.

4. ASAMI, S.
1933. Histologische Untersuchungen über spontane und experimentelle Rattenlepra. *La Lepro*, Osaka, 4 (1): 11.
5. ASAMI, S.
1934. Histologische Untersuchungen über Rattenlepra. *Mitt. ü. allg. Path. u. path. Anat.*, 8: 269.
6. BADGER, L. F.
Citado por Fite (21).
7. BAYON, H.
1915. Leprosy: a perspective of the results of experimental studies of the disease. *Ann. Trop. Med. Par.*, 9; 1.
8. BERNARD, P.
1934. Leucocytes et bacilles de Stefansky dans la peritoines du rat et du cobaye. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 27: 12.
9. BERNARD, P.
1934. Localisation des bacilles de Stefansky injectés dans le veine du rat. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 27: 117.
10. BERNY, P.
1934. Bacillurie chez les rats lépreux. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 27: 910.
11. BORREL, A. e LARROUSSE, F.
1930. Localisation lepreuse dans le foie du rat par le cysticerque du *Taenia crassicola*. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 105: 822.
12. BORY, L.
1936. Pathologie comparée de la lèpre. *Le monde médical*, 46 (886): 863.
13. BORY, L.
1939. Nèò-scrofule, paratuberculose et paralèpres. *Clinique et path. comparée*, Paris, pág. 89.
14. BORY, L.
1939. La lèpre murine: la maladie de Stefansky. *Clinique et path. comparée*, Paris, pág. 107.
15. BRINCKERHOFF, W. R.
1910. Rat leprosy: The Rat and its Relation to Public Health, *Public Health Bull.*, n. 30.
16. CHORINE, V., GUILLINY, R. e MONTESTRUC, E.
1934. Inoculation de bacilles de Stefansky dans la chambre anterieure de l'oeil du rat. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 116: 1.261.

17. CURRIE, D. e HOLLMANN, H. T.
1910. A contribution to the study of rat leprosy. Public Health Bull. 41: 13.
18. CURRIE, D. e HOLLMANN, H. T.
1911. Further observation in rat leprosy. Public Health Bull., 50: 11.
19. DEAN, G.
1905. Further observation on a leprosy-like disease of the rat. Journ. of Hyg., 5: 99.
20. E. G.
1913. Lèpre de l'homme et lèpre des rats. Biologia, Paris, 3 (36): 375.
21. FITE, G. L.
1940. The pathology of experimental rat leprosy. Nat. Inst. of Health Bull., 173: 45.
22. FUKAMACHI, T.
1927. Pathological and histological study of rat leprosy. Nippon no Ikai, 46: 17.
23. GAY, F. P.
1935. Rat leprosy. Agents of diseases and host resistance, London, pág. 1.045.
24. GUILLINNY, R. e MONTESTRUC, E.
1933. Etude sur la lèpre oculaire murine. Bull. Soc. Path. Exot., 26: 901.
25. HASHIMOTO, T., e HONDA, Y.
1935. Sektionsbefunde einer leprösen Ratten und die Kultur ihres Erregers. Jap. J. Dermat. and Urol., Tokio, 38 (6): 141.
26. HENDERSON, J. M.
1928. A contribution to the pathology of cutaneous rat leprosy. Indian J. Med. Research, 16: 1.
27. HEYDON, G. M.
1930. Note on the pathology of rat leprosy. Health (Cambera), 8: 74.
28. HONDA, J.
1908. Sur une maladie ressemblant à la lèpre de l'homme chez les rats. Tokyo Igakukai Zashi, 20: 22.
29. JADASSOHN, J.
1928. Lepra bei Tieren. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von Kolle und Wassermann, vol. 5: 1.091.
30. JAFFÈ, R. e KAHLAU, G.
1934. Über pathologische anatomische befunde bei sogenannter Rattenlepra. Frankf. Zeits. Path., 46: 218.

31. JINGU, R.
1935. Histologische Studien über Rattenlepra. *Jap. Jr. Dermat. and Urol.*, 38: 119.
32. JITOYO, K. e SAKAI, R.
1910. Über die Rattenlepra. *Saikingaku Zashi*, n. 177.; e 1911. *Centralb. f. Bact., Referate*, 48: 690.
33. KITASATO, S.
1909. Die Lepra in Japan. *Zeits. f. Hyg. ü. Infektionskrankheiten*, 63: 507.
34. KRAKOWER, C. e GONZALEZ, L. M.
1937. Spontaneous leprosy in mouse. *Science*, 86: 617.
35. LAMB, A. R.
1935. The effect of malnutrition of the pathogenesis of rat leprosy. *Am. J. Hyg.*, 21: 438.
36. LAMPE, P. H. J. e MOOR, C. E.
1935. Ratten Lepra. *Geneesk. Tydschr. v. Nederl.-Indie*, 75: 634.
37. LAMPE, P. H. J. e MOOR, C. E.
1935. Experimenteele infectie van witte ratten. *Geneesk. Tydschr. v. Nederl.-Indie*, 75: 2.033.
38. LEBOEUF, A.
1912. Dans la lèpre chez l'homme, comme chez le rat, on peut trouver de bacilles spécifiques dans les ganglions superficiels. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 5: 569.
39. LEGER, M.
1919. Lepra murium à la Guyanne française. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 12: 169.
40. LINHARES, H.
1942. Verificação da lepra murina na cidade do Rio de Janeiro. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 37 (3): 353.
41. LOWE, J.
1934. Studies in rat leprosy. *Indian Jr. Med. Research*, 22: 187.
42. LOWE, J.
1937. Rat leprosy. *Int. Jr. of Leprosy*, 5 (3): 311.
43. MACHOUX, E.
1919. Lèpre des rats. *Traité de path. exot. clin. thérapeutique*, Paris, 7: 423.
44. MARCHOUX, E.
1933. Lèpre des rats. *Rev. Colon. Med. Chir.*, 69.

45. MARCHOUX, E., CHORINE, V. e KOECHLIN, D.
1937. Le bacille de la lèpre et le système nerveux. *Ann. Inst. Pasteur*, 59: 549.
46. MARCHOUX, E. e SOREL, F.
1912. La lèpre des rats. *Ann. Inst. Pasteur*, 26: 675.
47. MARCHOUX, E. e SOREL, F.
1912. La lèpre des rats. *Ann. Inst. Pasteur*, 26: 778.
48. MARCHOUX, E. e SOREL, F.
1912. Lepra murium. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 72: 169.
49. MARCHOUX, E. e SOREL, F.
1913. La lèpre des rats. *Lepra Bibliot. Internat.*, 13: 171.
50. Mc COY, G. W.
1908. Leprosy-like disease in Rats. *Pub. Health Rep.*, 23 (28): 982.
51. Mc COY, G. W.
1913. Observations on naturally acquired rat leprosy. *Pub. Health Bull.* n. 61.
52. MEZINCESCU, D.
1908. Maladie lèpreuse des rats et ses relations avec la lèpre humaine. *Compt. Rend. Soc. Biol.*, 64: 514.
53. MITSUDA, K.
1912. Histologische Untersuchung der Rattenlepra. *Jap. Zeits. f. Dermat. und Urol.*, vol. 12, n. 9.
54. MUIR, E., HENDERSON, J. M. e LANDEMAN, E.
1927. Tumour-like growths caused by intraperitoneal inoculation of *B. leprae murium*. *Indian Jr. Med. Res.*, 15: 15.
55. OHTAWARA, T. e ICHIHARA, T.
1935. Studium der Lepra: das Verhalten des Geschlechtsdrusen den Rattenlepra-Bazillen Gegenueber. *Zentralb. f. Bact. (Abt. 1)*, 134: 316.
56. OLIVER, J.
1926. The origin of the lepra cell. *J. Exper. Med.*, 43: 233.
57. PINKERTON, H. e SELLARDS, A. W.
1938. Histological and cytological studies of murine leprosy. *Am. J. Path.*, 14: 435.
58. ROSENAU, M. J.
1935. Rat leprosy. *Prevent. med. and Hyg.*, New York, pág. 411.

59. SATO, Y.
1937. Rattenlepra: Histologische Untersuchungen. Jap. J. Dermat. and Urol., 42: 329.
60. SOUZA ARAUJO, H. C. de
1938. A lepra dos ratos. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 33: 297.
61. STEFANSKY, W. K.
1903. Eine lepraähnliche Erkrankung der Haut und Lymphdrüsen bei Wanderratten. Centralb. f. Bact. (Abt. 1), 33: 481.
62. SUGAI, T.
Citado por Fite (21).
63. SUGAI, T. e KAWAHATA.
1918. Über einen Fall von Mäuselepra. Jap. Zeits. f. Dermat. und Urol., 18; n. 6.
64. SUGAI, T. e KAWAHATA.
1920. Über einen Fall von Rattenlepra. Tokior med. Zeits., n. 2.152.
65. SUZUYE, K. e SANO, A.
1933. Patho-histological studies of testicle of leprous rats. Trans. Jap. Path. Soc., 23: 835.
66. TAKEUCHI, Y.
1926. Experimentelle Untersuchungen über die Veränderungen der peripheren Nerven bei Lepra. Arb. Neurol., Inst. Wiener Univers. 28: 135.
67. UCHIDA, M.
1932. Histological examination of the eyes of leprous rat. La Lepro, 3: 181.
68. UCHIDA, M.
1932. Histological findings of the eyes of leprous mice and the relationship between them and morbid changes of animal bodies. Zentralb. f. Haut. u. Gesch, 41: 687.
69. UCHIDA, M.
1933. Experimental studies on the infectious course of eye diseases of the leprous rat. La Lepro, 4: 41.
70. UCHIDA, M.
1933. A study on diseases of the eyes in cases of rat leprosy. La Lepro, 4: 47.
71. UCHIDA, M.
1935. On pathological changes of the eyes of rats. La Lepro, 6: 27.

72. WAYSON, N. E. e MASUNAGA, E.

1935. Rat leprosy. Observations concerning transmission of the infection through the nose. *Pub. Health Rev.*, 50: 1.576.

73. WHERRY, W. B.

1908. The leprosy-like diseases among rats on the Pacific coast. *J. A. M. A.*, 50: 1.903.

ESTAMPA 1

- Fig. 1 — Grande tumor na região axilar direita de um *Rattus norvegicus*. fêmeo, adulto, capturado com lepra murina na cidade do Rio de Janeiro.
- Fig. 2 — O mesmo tumor fixado em Bouin e corado pelo Ziehl-Klingmüller. Veem-se apenas grandes massas de bacilos comprimidos no citoplasma das células leprosas; há também bacilos extracelulares. Imersão (X 1.200).
- Fig. 3 — Corte do mesmo tumor corado pela Hematoxilina-eosina. Grandes células mononucleadas, algumas com aspecto de células epitelioides, com o citoplasma finamente vacuolado e contornos pouco nítidos. Imersão (X 1.200).

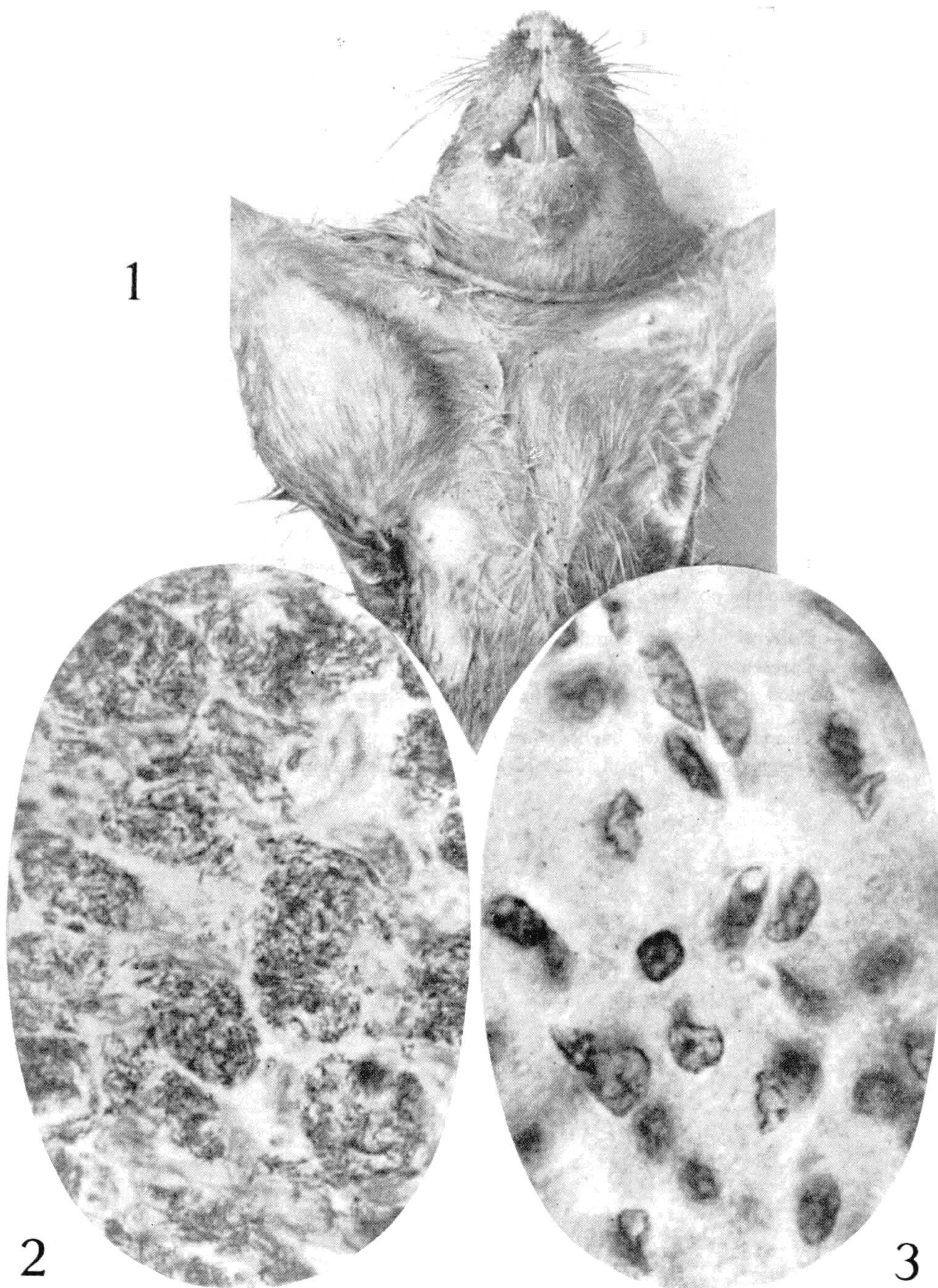
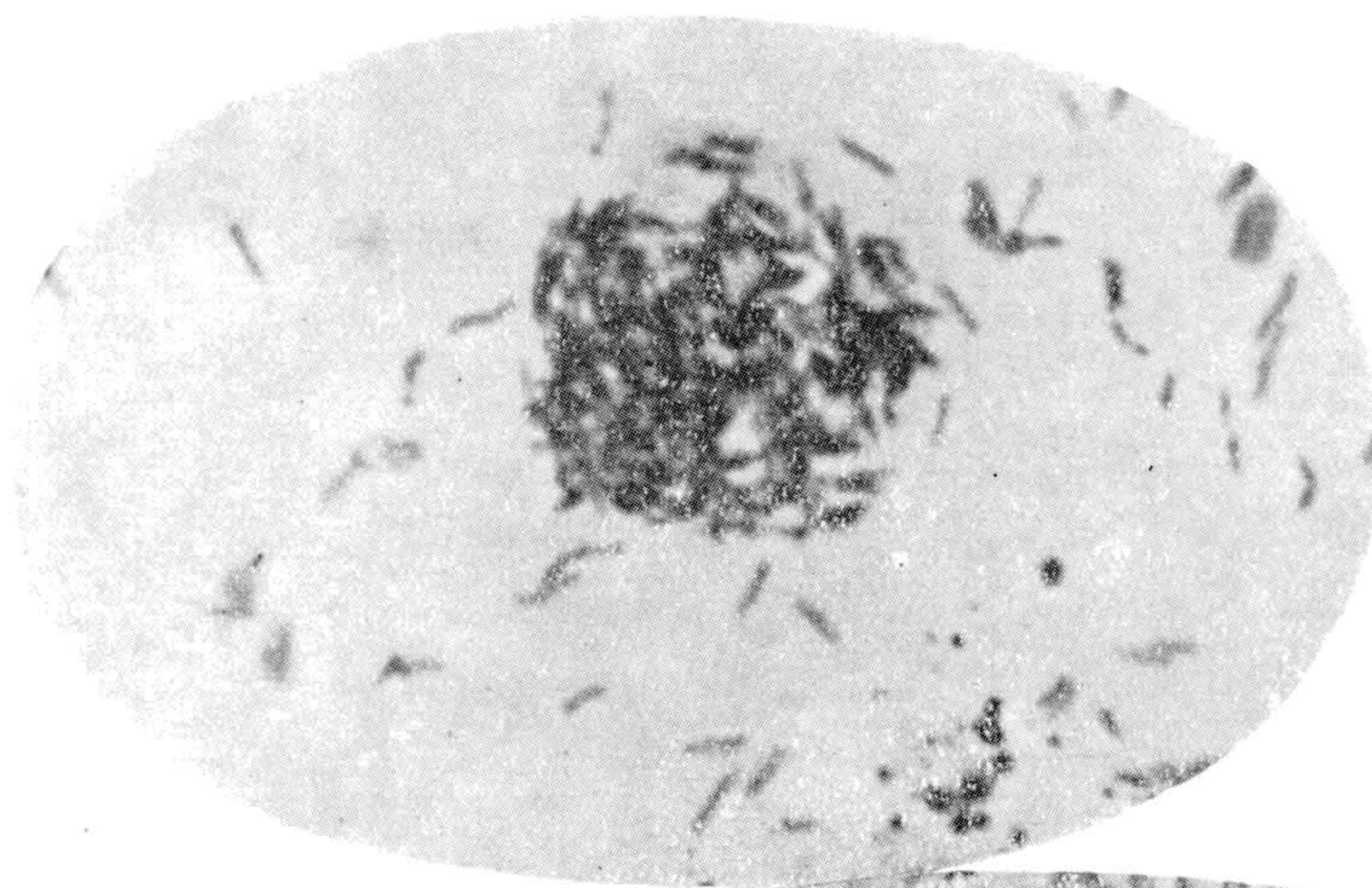


Foto micro de J. Pinto

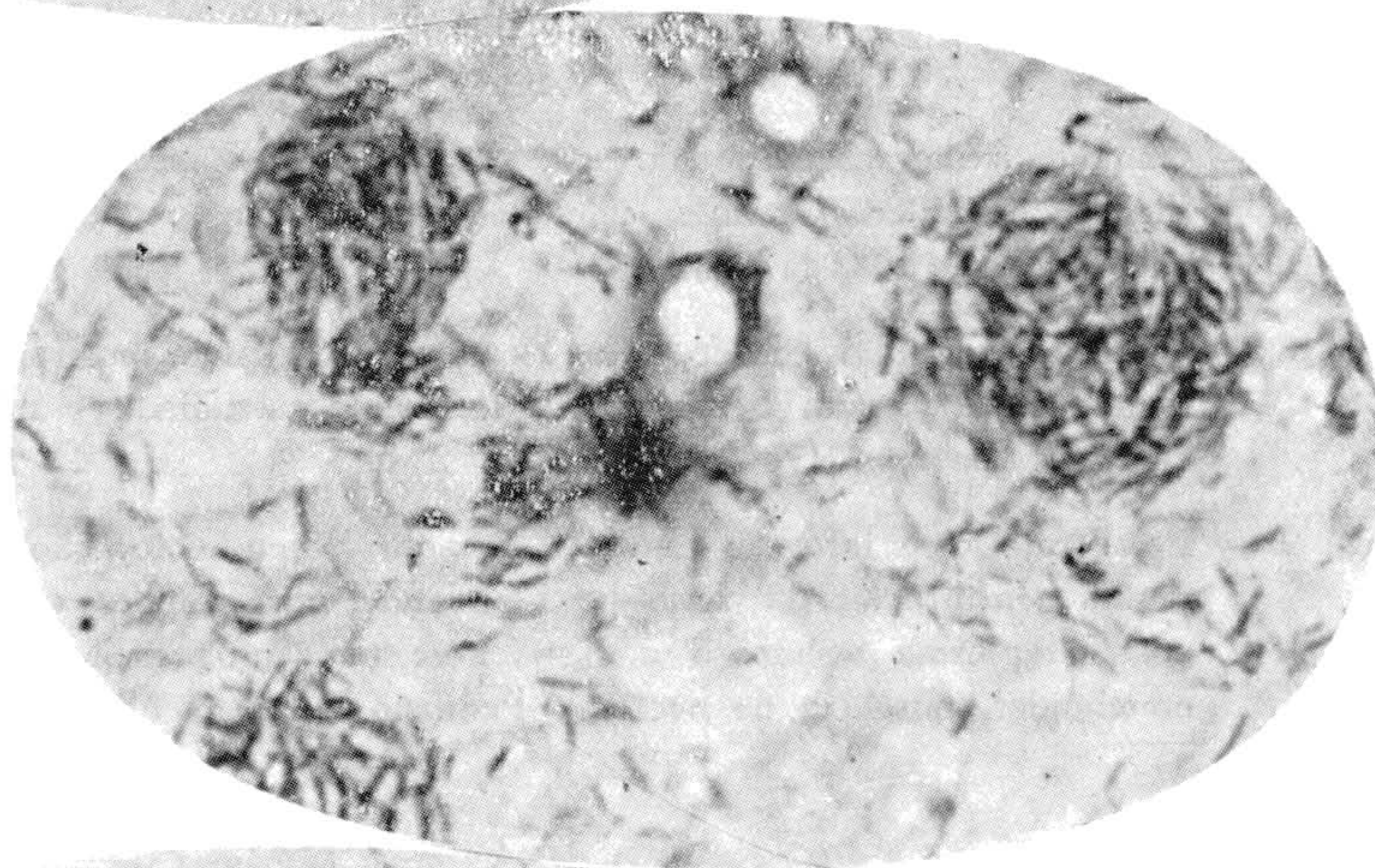
H. Linhares : Patologia da lepra murina

ESTAMPA 2

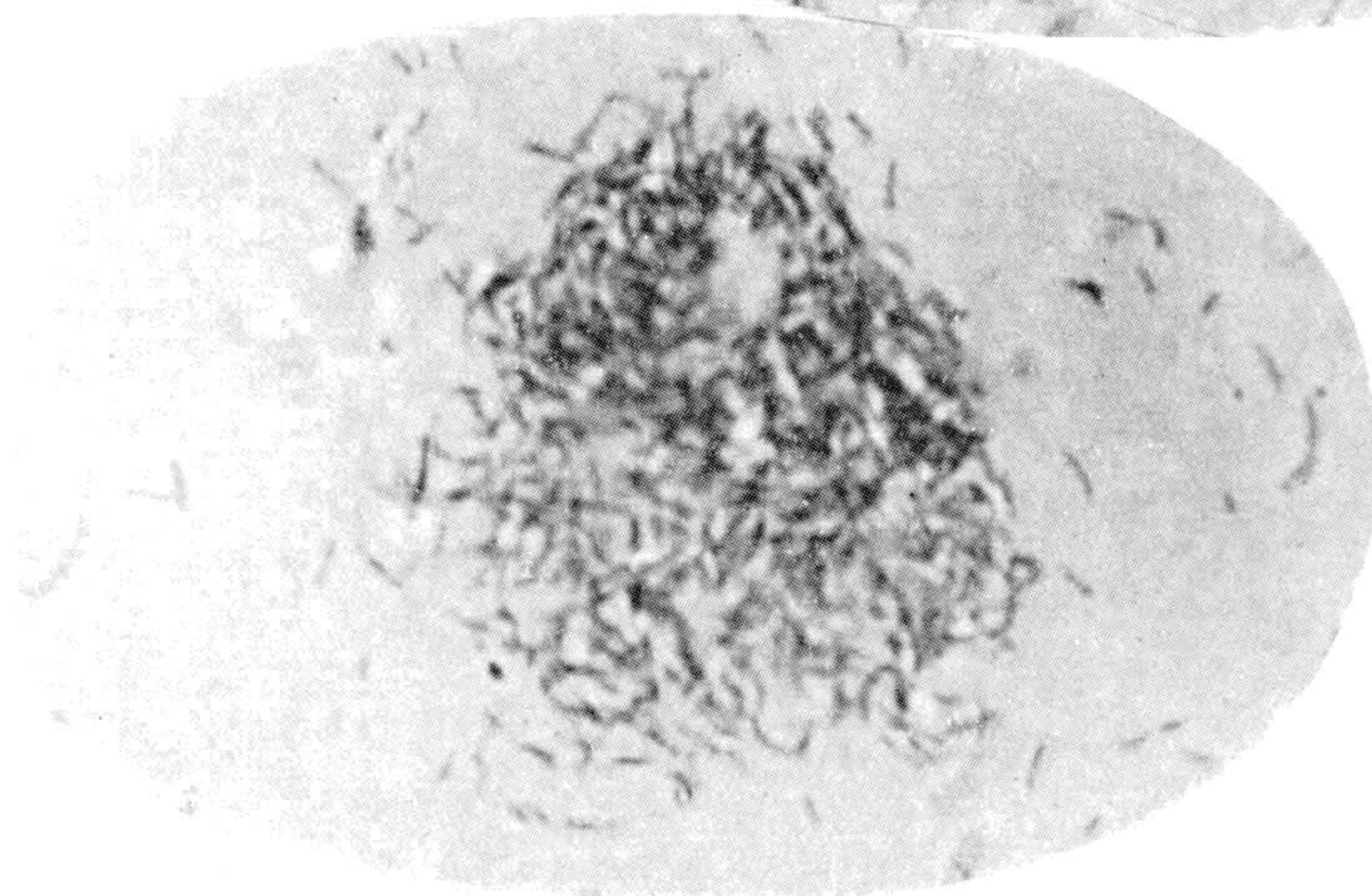
- Fig. 4 — Esfregaço do mesmo tumor: coloração pelo Ziehl-Neelsen. Vê-se uma globia formada por bacilos homogêneos (X 2.000).
- Fig. 5 — Esfregaço de um nódulo subcutâneo em um rato com infecção espontânea, que apresentava a forma músculo cutânea. Observam-se duas globias e numerosos bacilos isolados. Coloração pelo Ziehl-Neelsen. (X. 2.000).
- Fig. 6 — Grande massa de bacilos homogêneos no gânglio linfático axilar esquerdo do mesmo rato da Fig. 1. Coloração pelo Ziehl-Neelsen. (X 2.000).



4



5



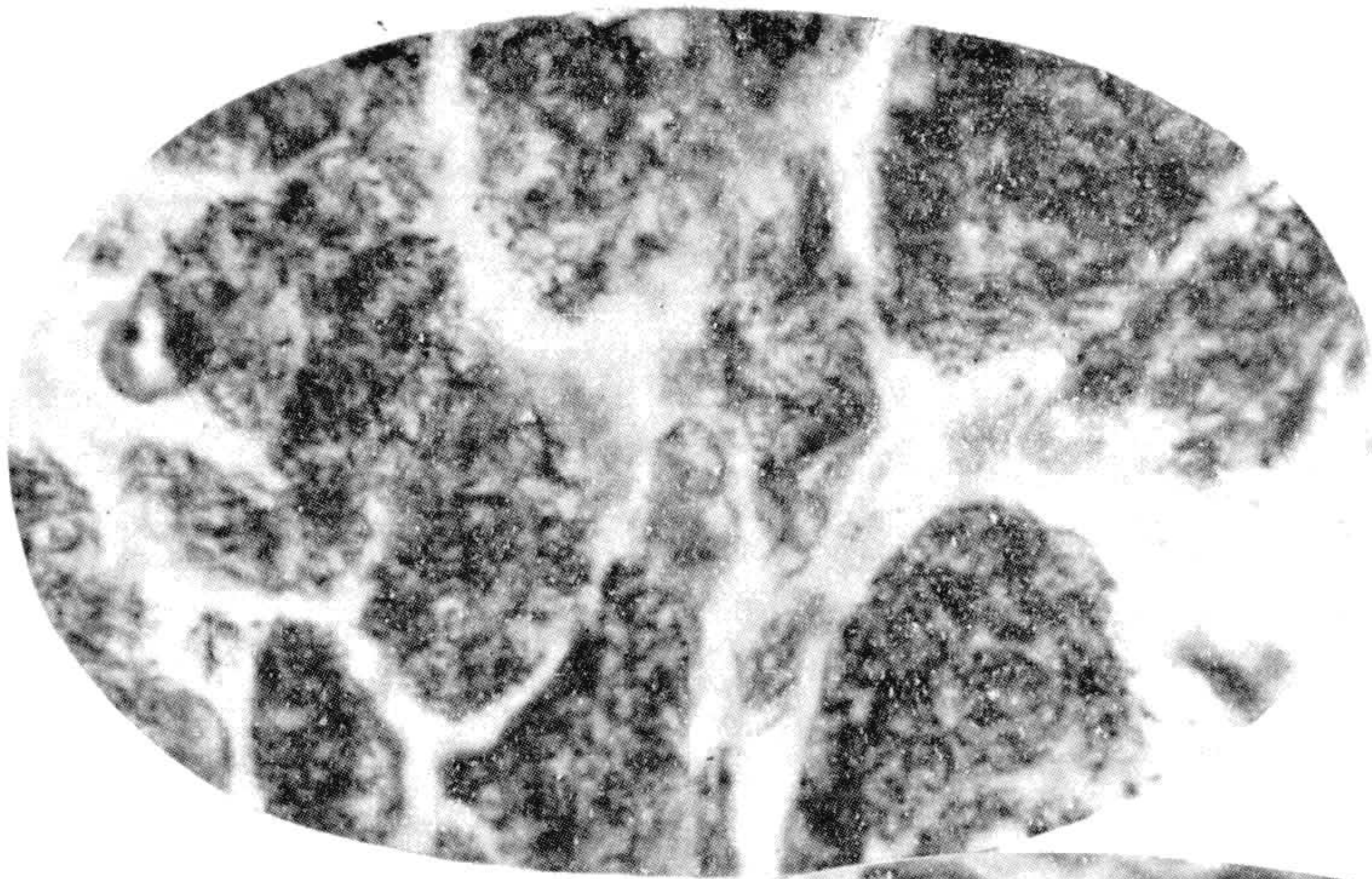
6

Foto micro de J. Pinto

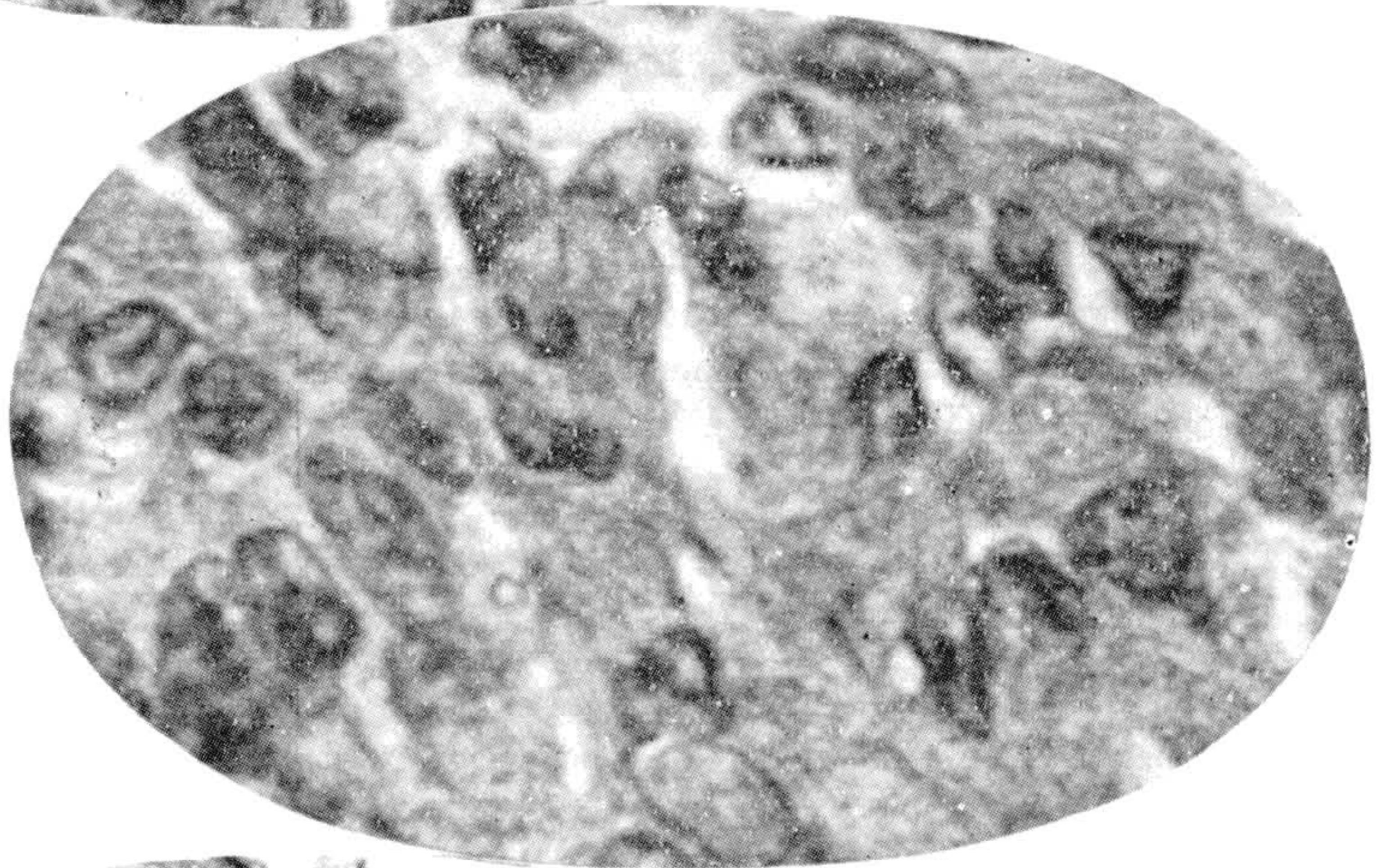
H. Linhares: Patologia da lepra murina

ESTAMPA 3

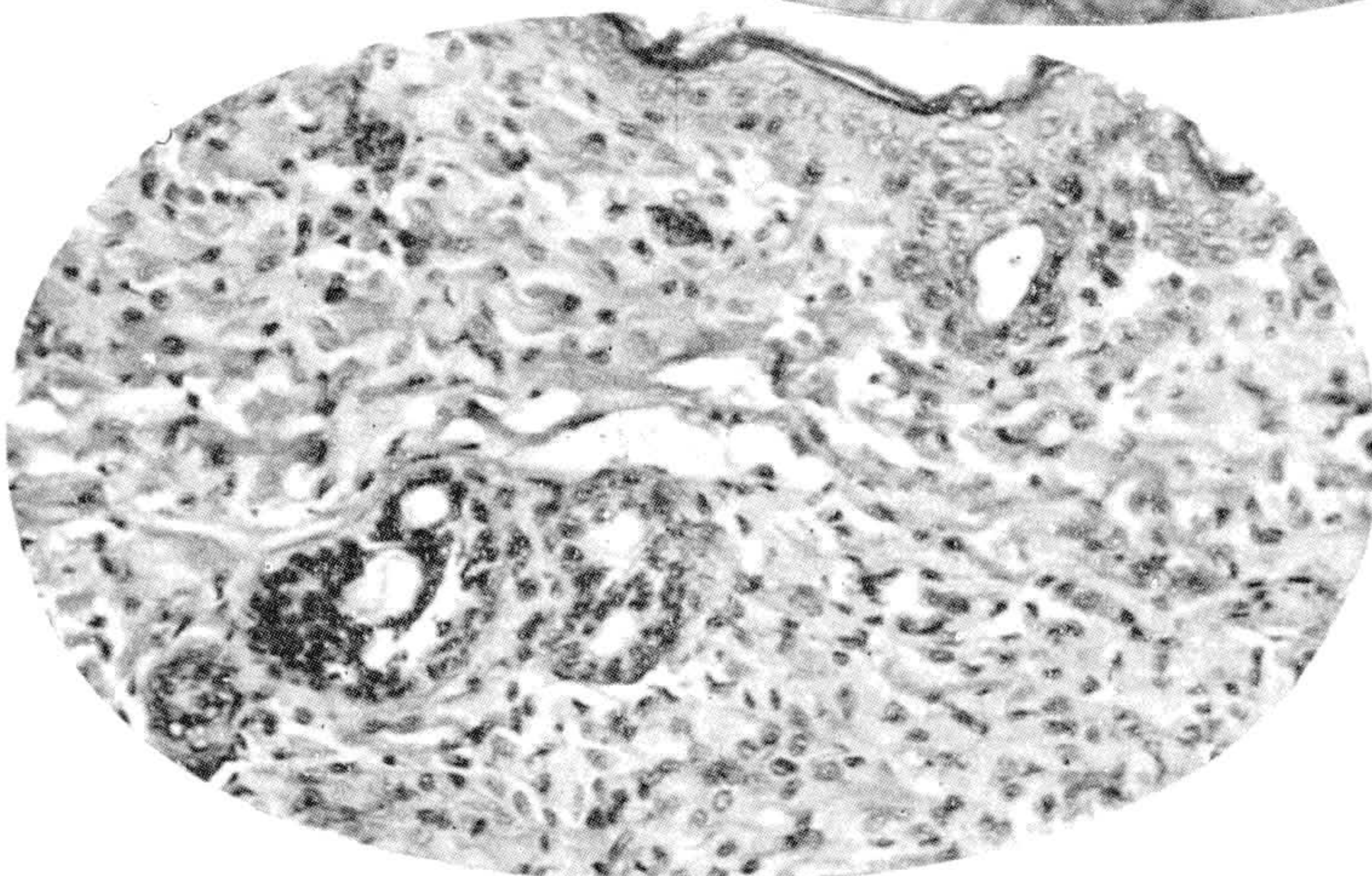
- Fig. 7 — Gânglio axilar esquerdo do rato da Fig. 1; fixador Bouin; coloração pelo Ziehl-Klingmüller. Grandes células leprosas com o citoplasma cheio de bacilos. Imersão (X 1.200).
- Fig. 8 — O mesmo gânglio corado pela Hematoxilina-eosina mostrando grandes células mononucleadas, com o citoplasma finamente vacuolado e núcleo em geral excêntrico. Imersão (X 1.200).
- Fig. 9 — Pele: rato com infecção natural. Fixador Bouin; coloração pela Hematoxilina-eosina. Infiltração da derme e hipoderme por grandes células mononucleadas com citoplasma volumoso e histiocitos; também presença de algumas células epitelioides, ausência de necrose. Pequeno aumento (X 200).



7



8



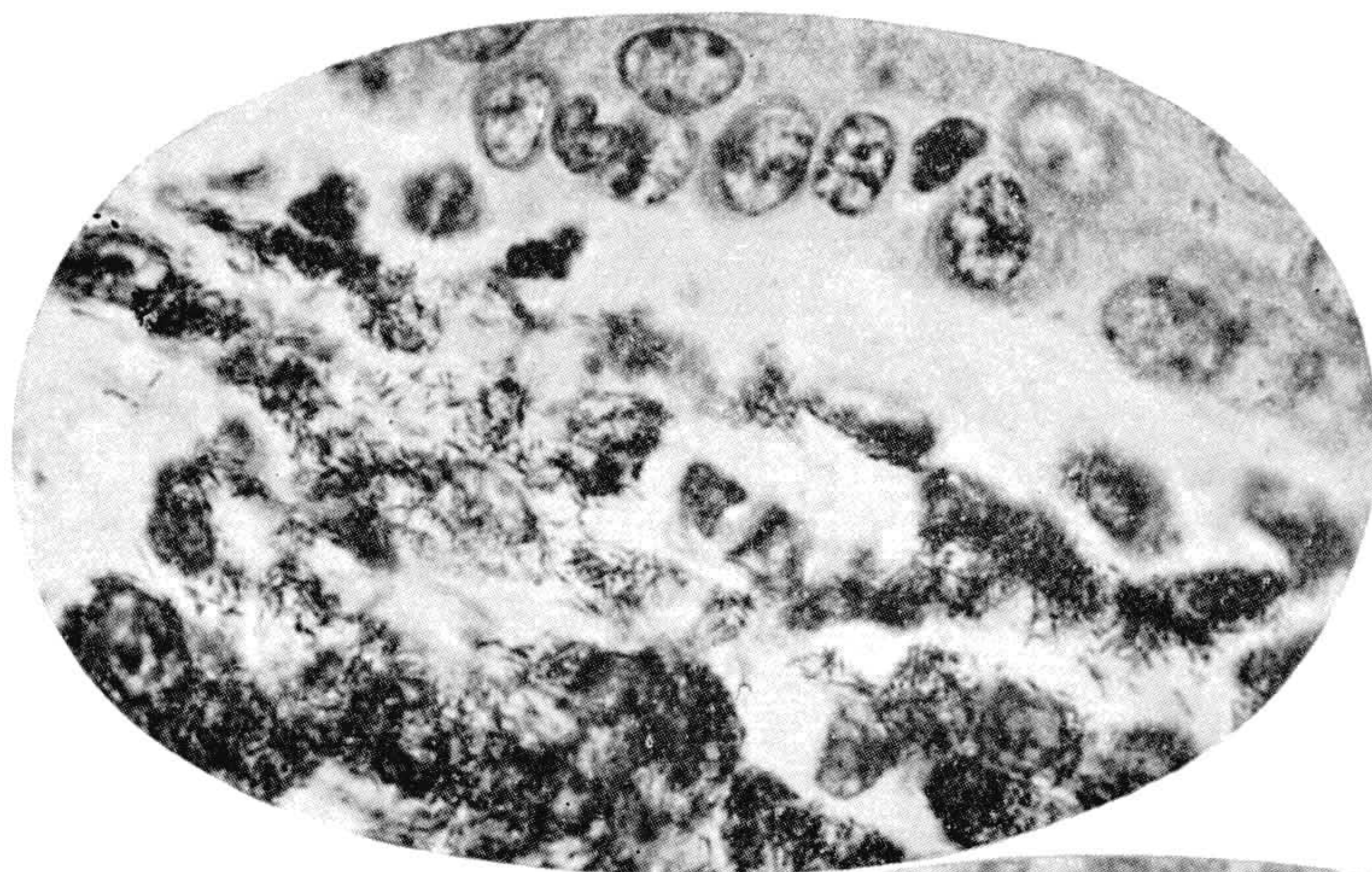
9

Foto micro de J. Pinto

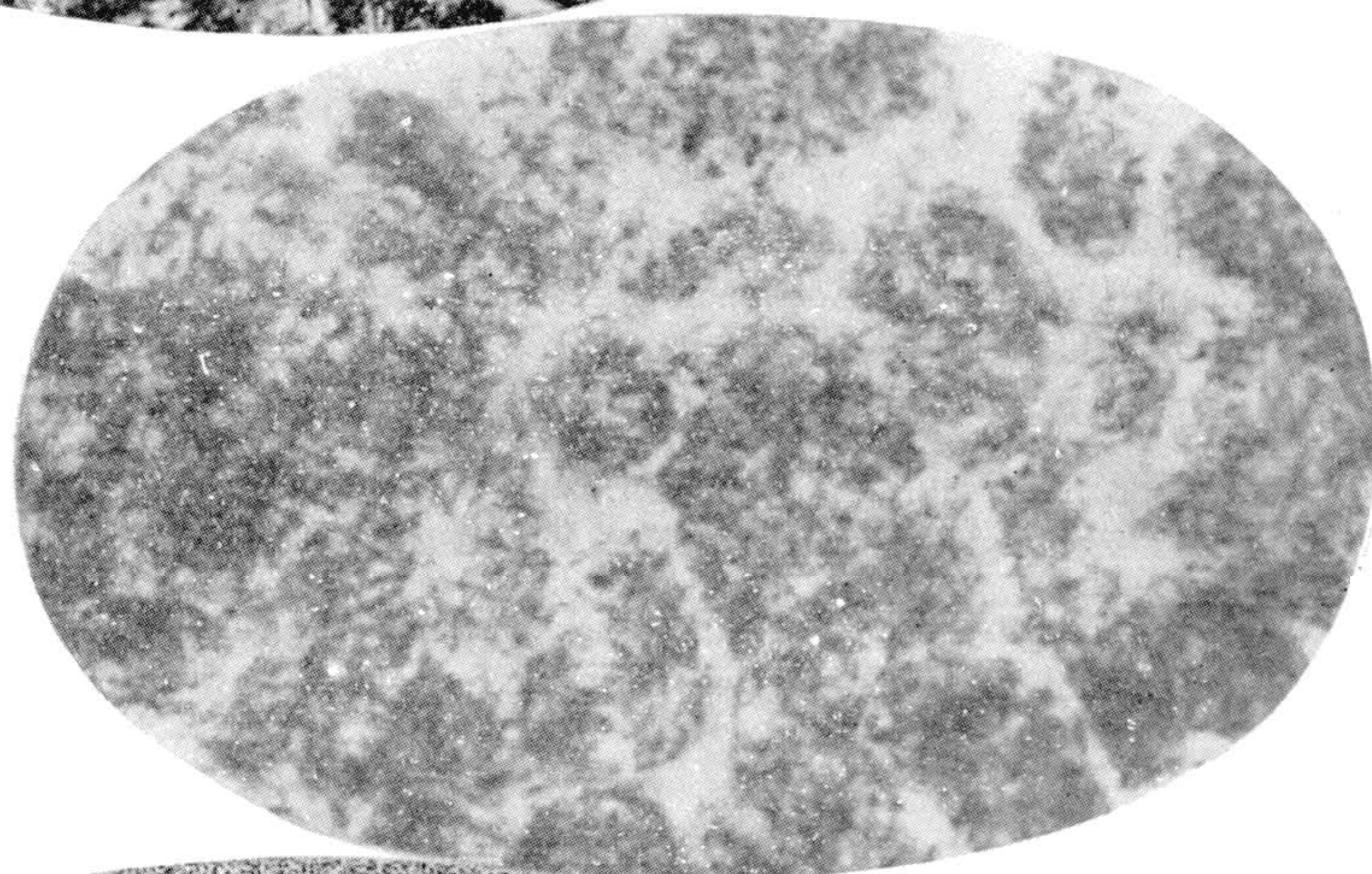
H. Linhares : Patologia da lepra murina

ESTAMPA 4

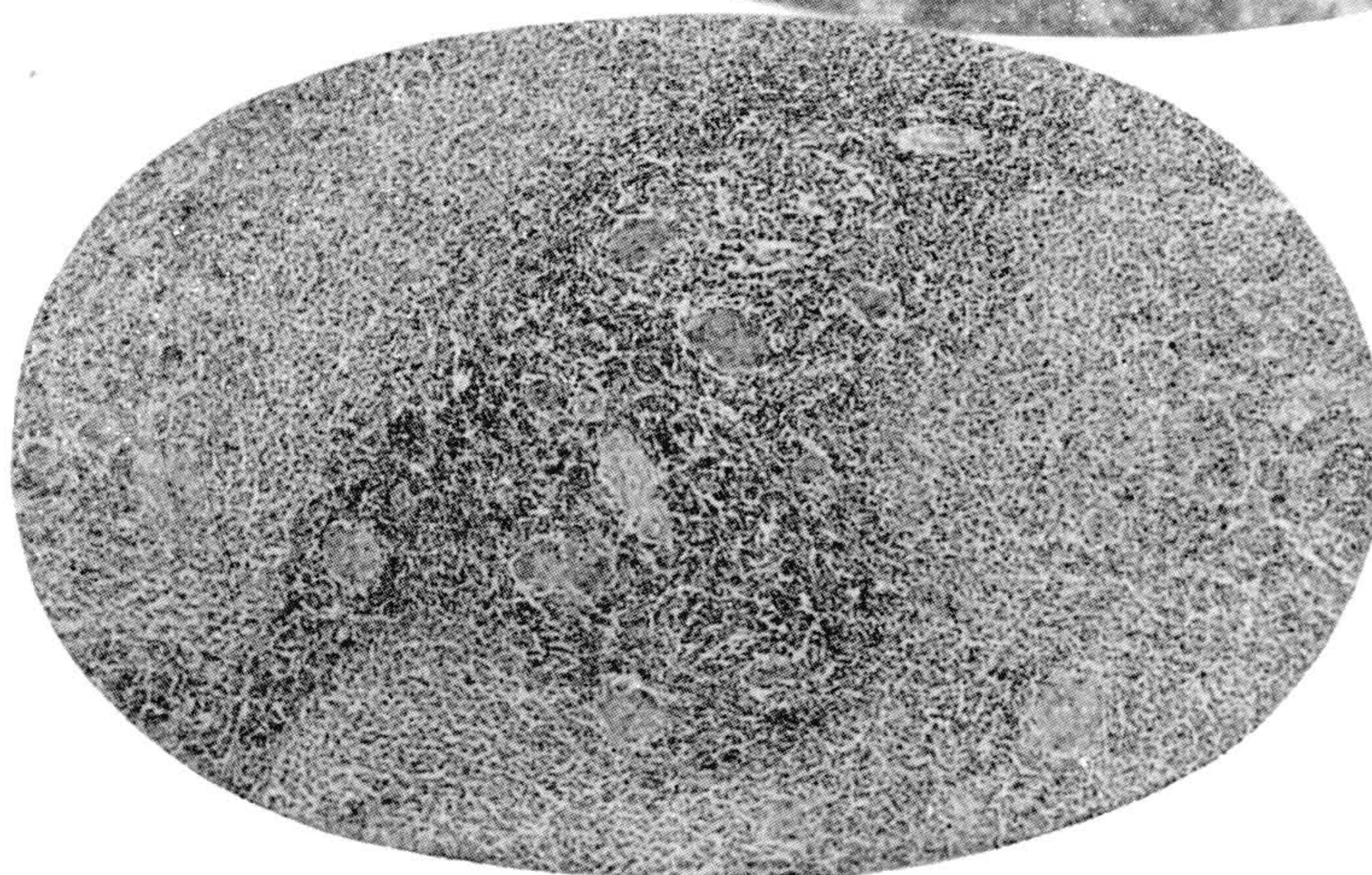
- Fig. 10 — Pele: o mesmo corte anterior corado pelo Ziehl-Klingmüller no qual se vê a derme quase totalmente tomada por células leprosas cheias de bacilos, os quais também podem ser vistos extracelulares. Há achatamento das cristas interpapilares e encontram-se mesmo raros bacilos isolados na camada de Malpighi. Imersão (X 900).
- Fig. 11 — Baço: rato com infecção espontânea. Fixador formol a 10 %; coloração pelo Ziehl-Klingmüller. Trecho de um nódulo leproso situado na polpa vermelha mostrando a riqueza de bacilos, quase todos intracelulares. Imersão (X 1.200).
- Fig. 12 — Baço: o mesmo da Fig. anterior. Coloração pela Hematoxilina-eosina. Pequenos nódulos leprosos formados por grandes células mononucleadas, de citoplasma vacuolado, esparsos na polpa esplênica e ao nível dos folículos linfóides. Pequeno aumento (X 80).



10



11



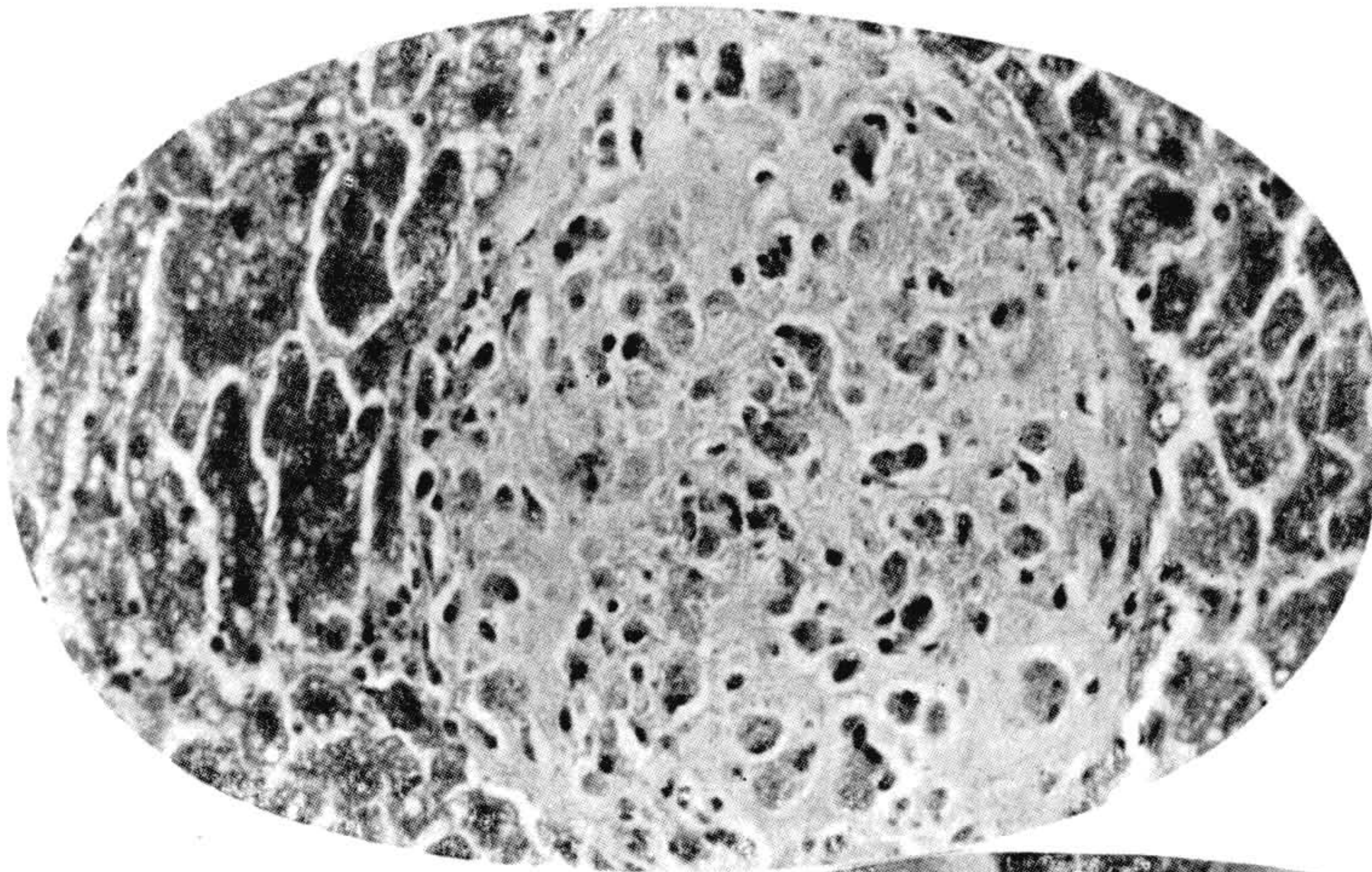
12

Foto micro de J. Pinto

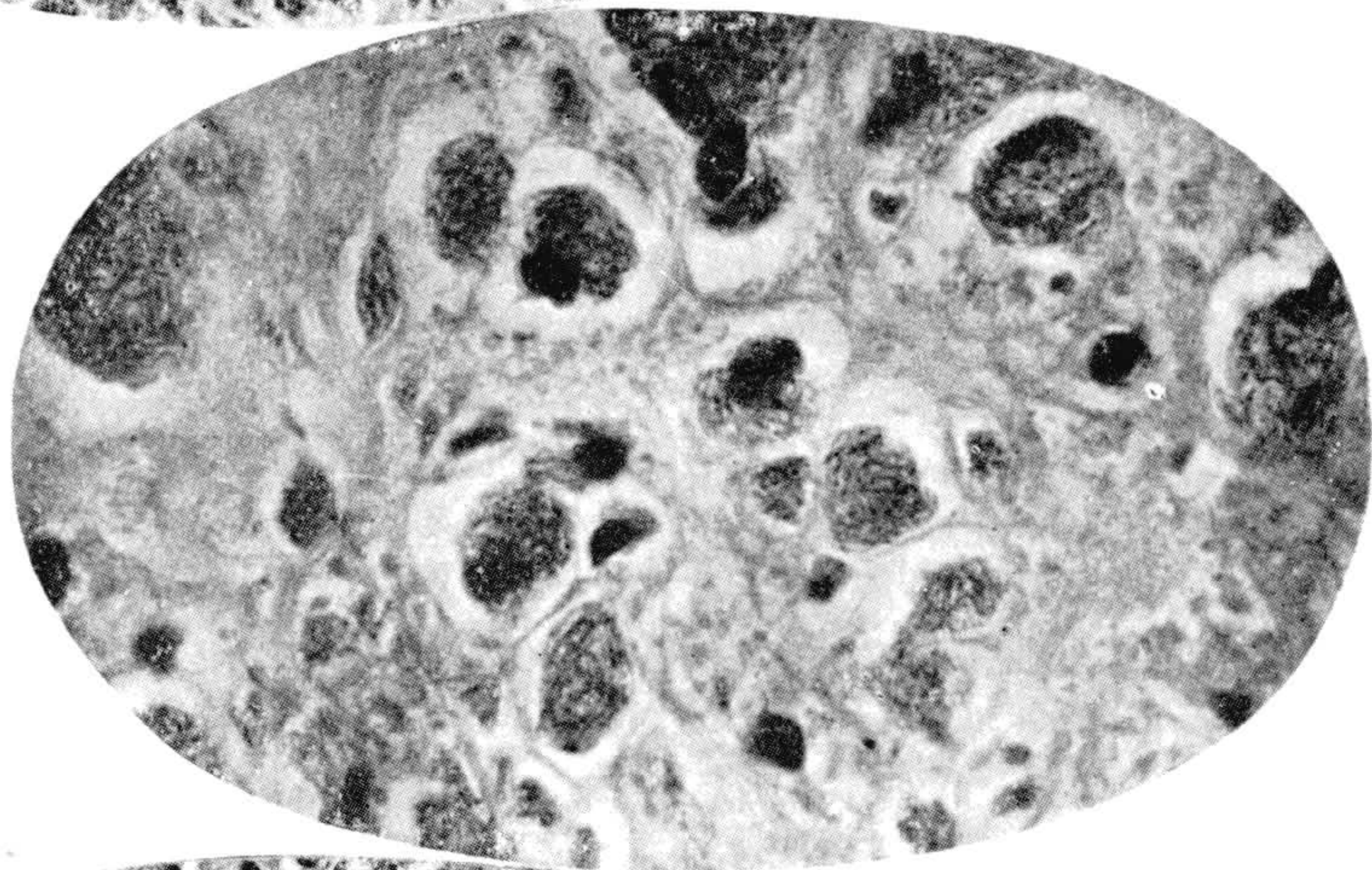
H. Linhares : Patologia da lepra murina

ESTAMPA 5

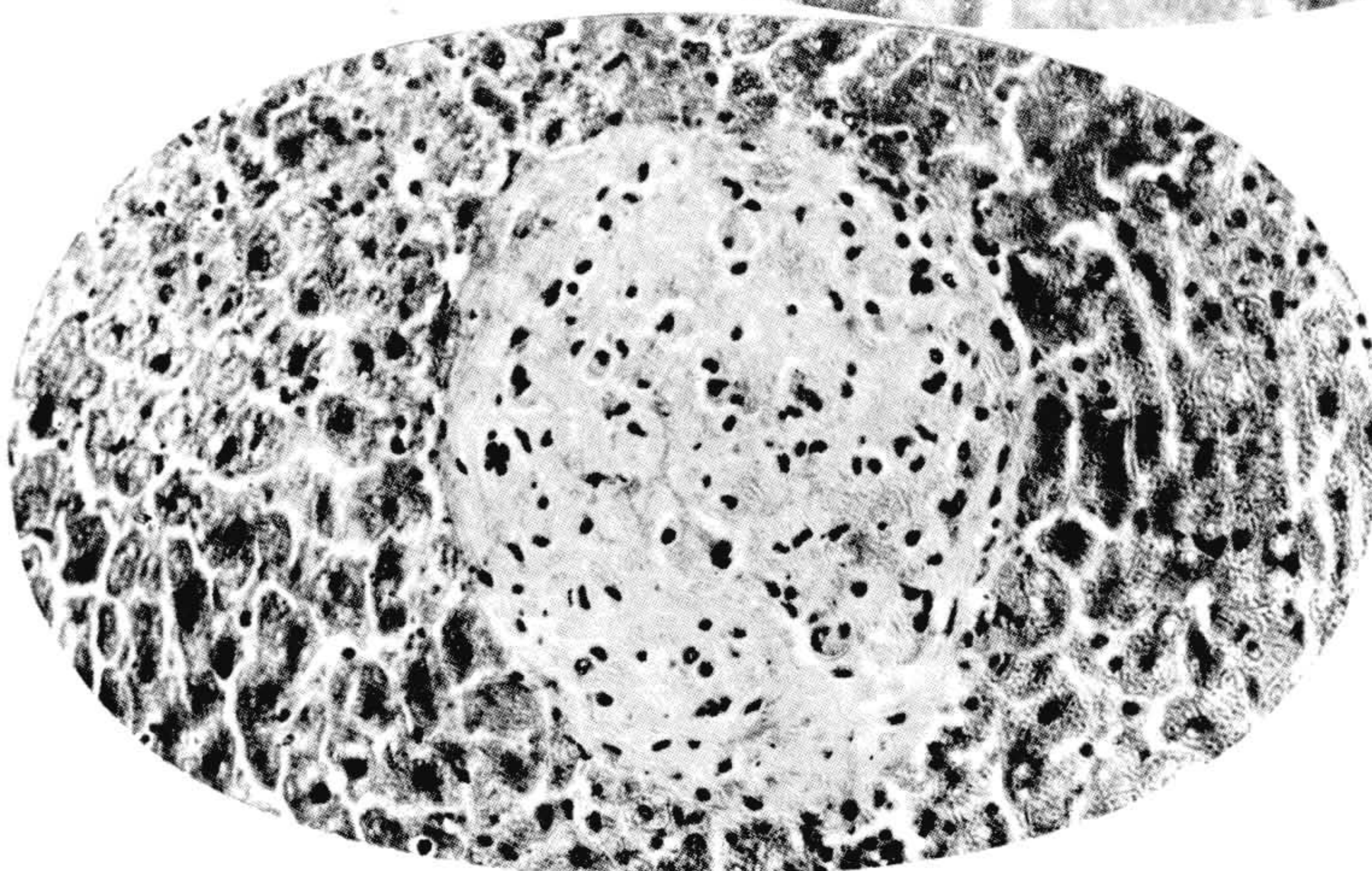
- Fig. 13 — Fígado: caso de infecção natural. Fixador formol a 10 %; coloração pelo Ziehl-Klingmüller. Em pleno parênquima hepático vê-se um nódulo leproso bem delimitado, formado por grandes células mononucleadas, cercado por células hepáticas que mostram certo grau de degeneração gordurosa. (X 370).
- Fig. 14 — Fígado: o mesmo corte visto em imersão (X 900); granuloma constituído por células mononucleares, com núcleo excêntrico e contendo bacilos no citoplasma.
- Fig. 15 — Fígado: rato com infecção natural. Fixador Formol a 10 %; coloração pela Hematoxilina-eosina. Mesmo corte da fig. anterior em menor aumento (X 220).



13



14



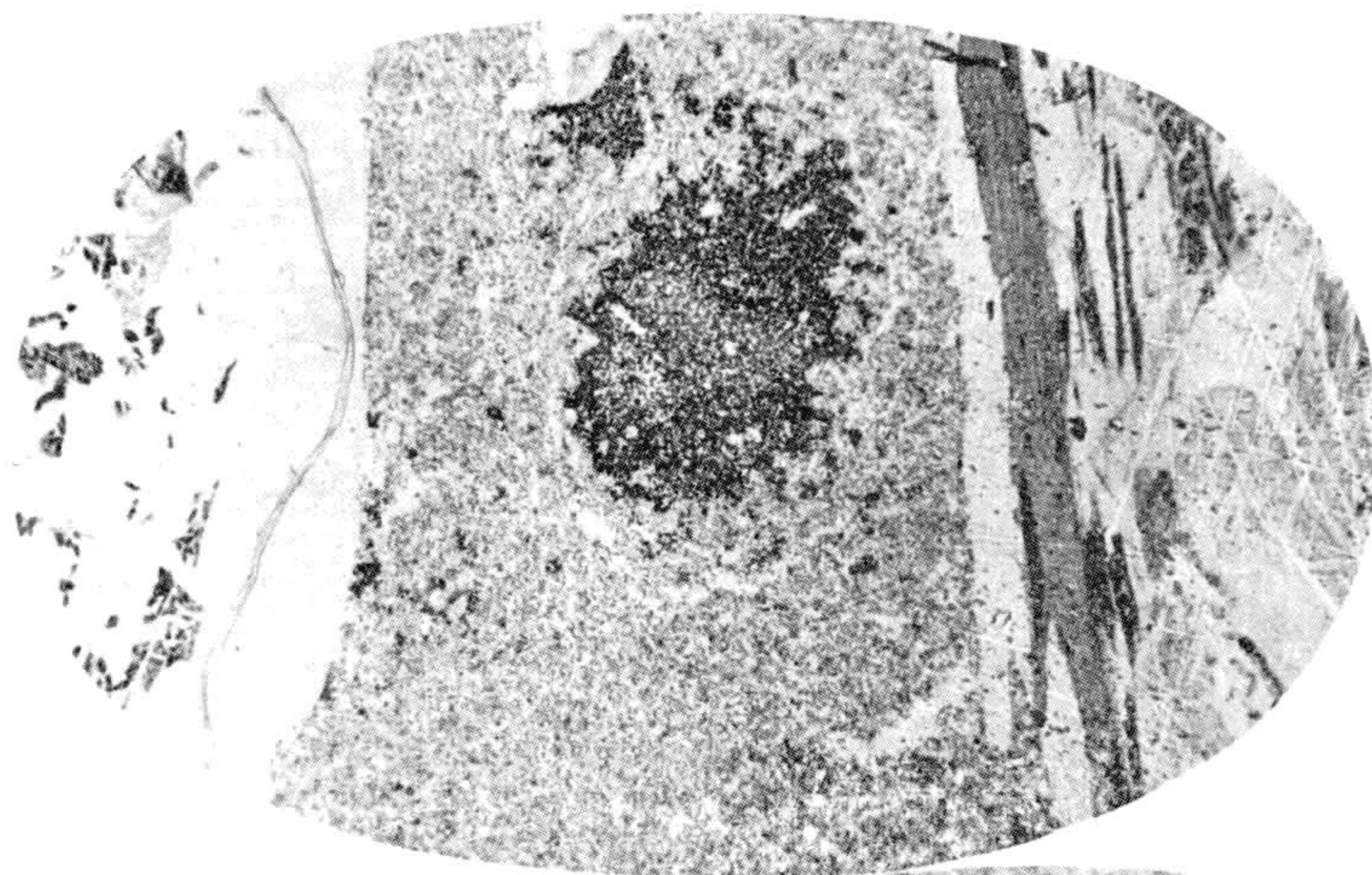
15

Foto micro de J. Pinto

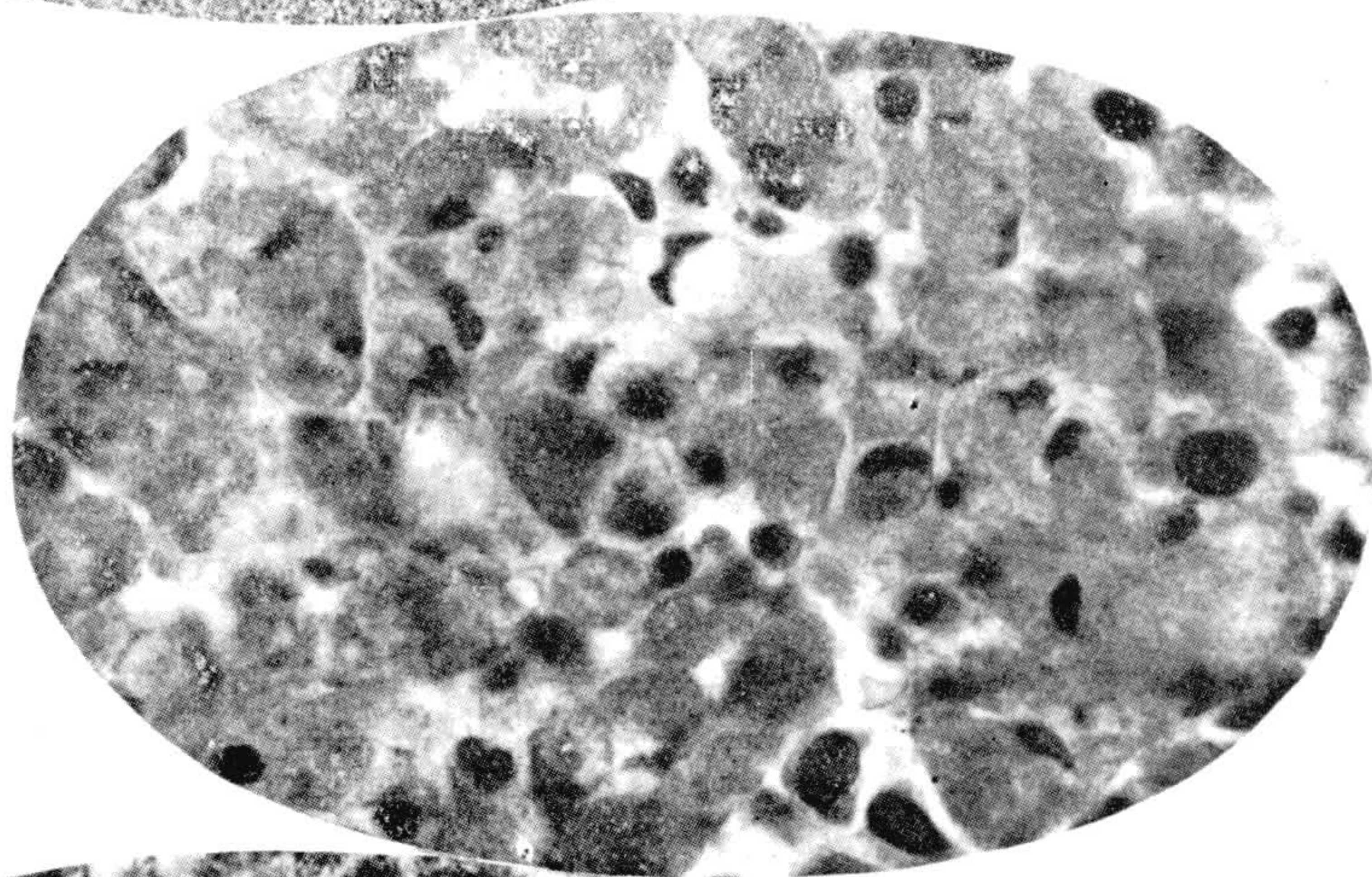
H. Linhares : Patologia da lepra murina

ESTAMPA 6

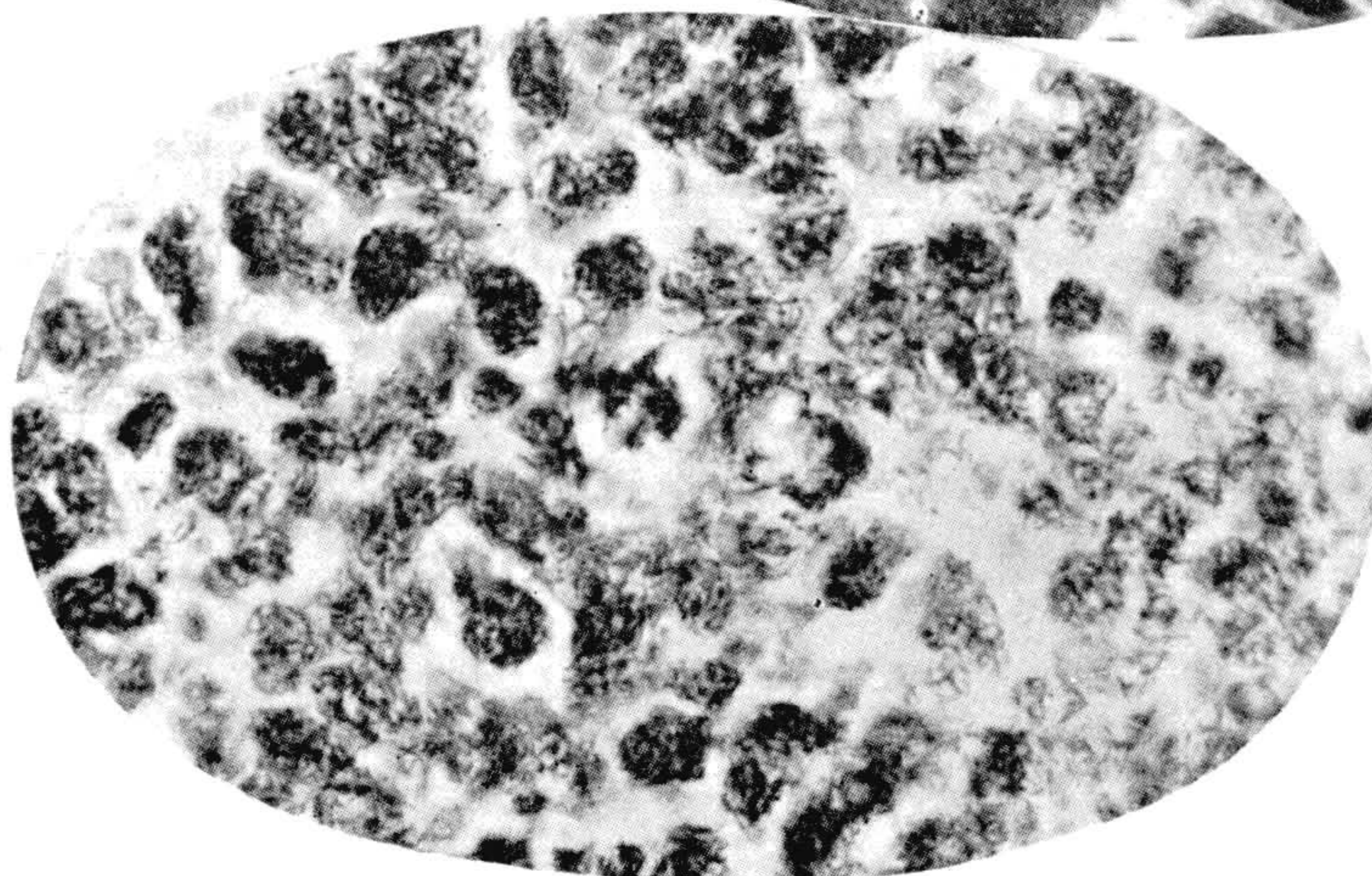
- Fig. 16 — Medula óssea do húmero de um rato adulto com infecção experimental por inoculação subcutânea. Fixador formol a 10 %; coloração pelo tricrômico de Masson. Vê-se no centro um granuloma grande, circunscrito; na parte inferior o início de outro. Nota-se hiperplasia da medula óssea; há grande número de hemocitoblastos, mielocitos e megacariocitos. Aumento pequeno. (X 35).
- Fig. 17 — A mesma medula óssea vista em imersão (X 900) e corada pela Hematoxilina-eosina. Parte do granuloma que é formado por células mononucleares, com citoplasma abundante e finamente vacuolado. O contorno celular é nítido.
- Fig. 18 — O mesmo material corado pelo Ziehl-Klingmüller, mostrando a riqueza em bacilos os quais podem ser vistos intra e extracelulares. Imersão (X 900).



16



17



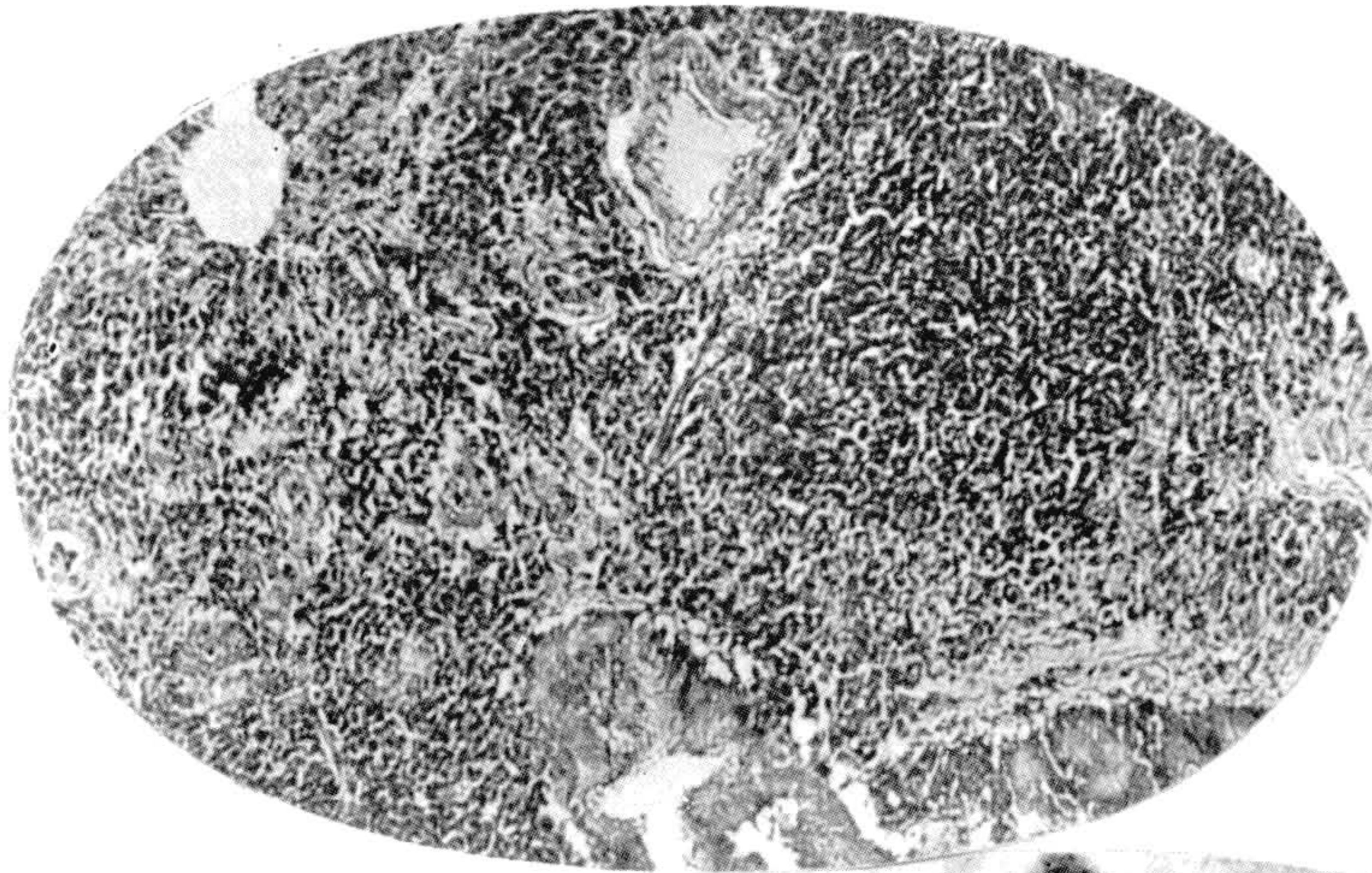
18

Foto micro de J. Pinto

H. Linhares : Patologia da lepra murina

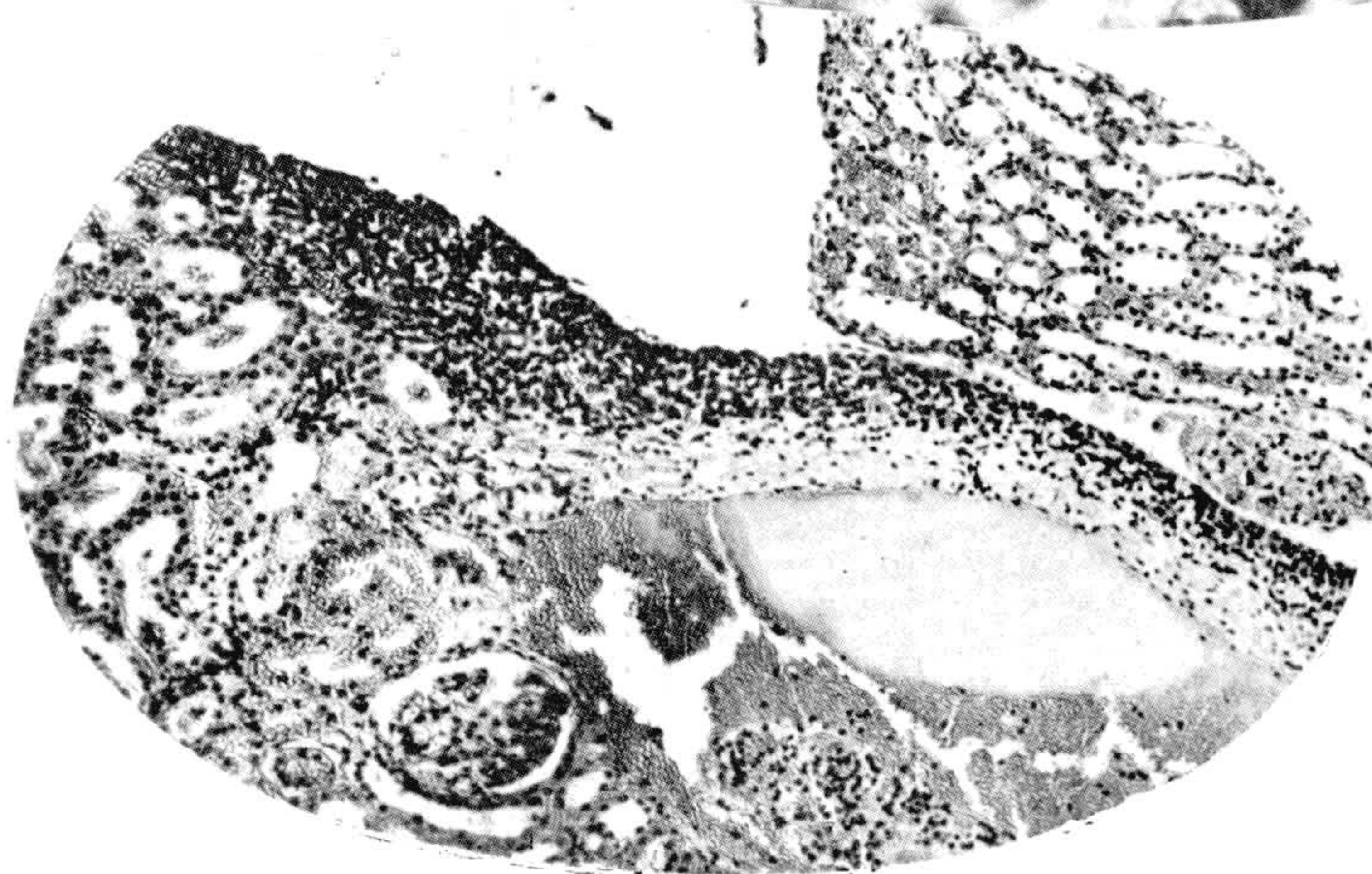
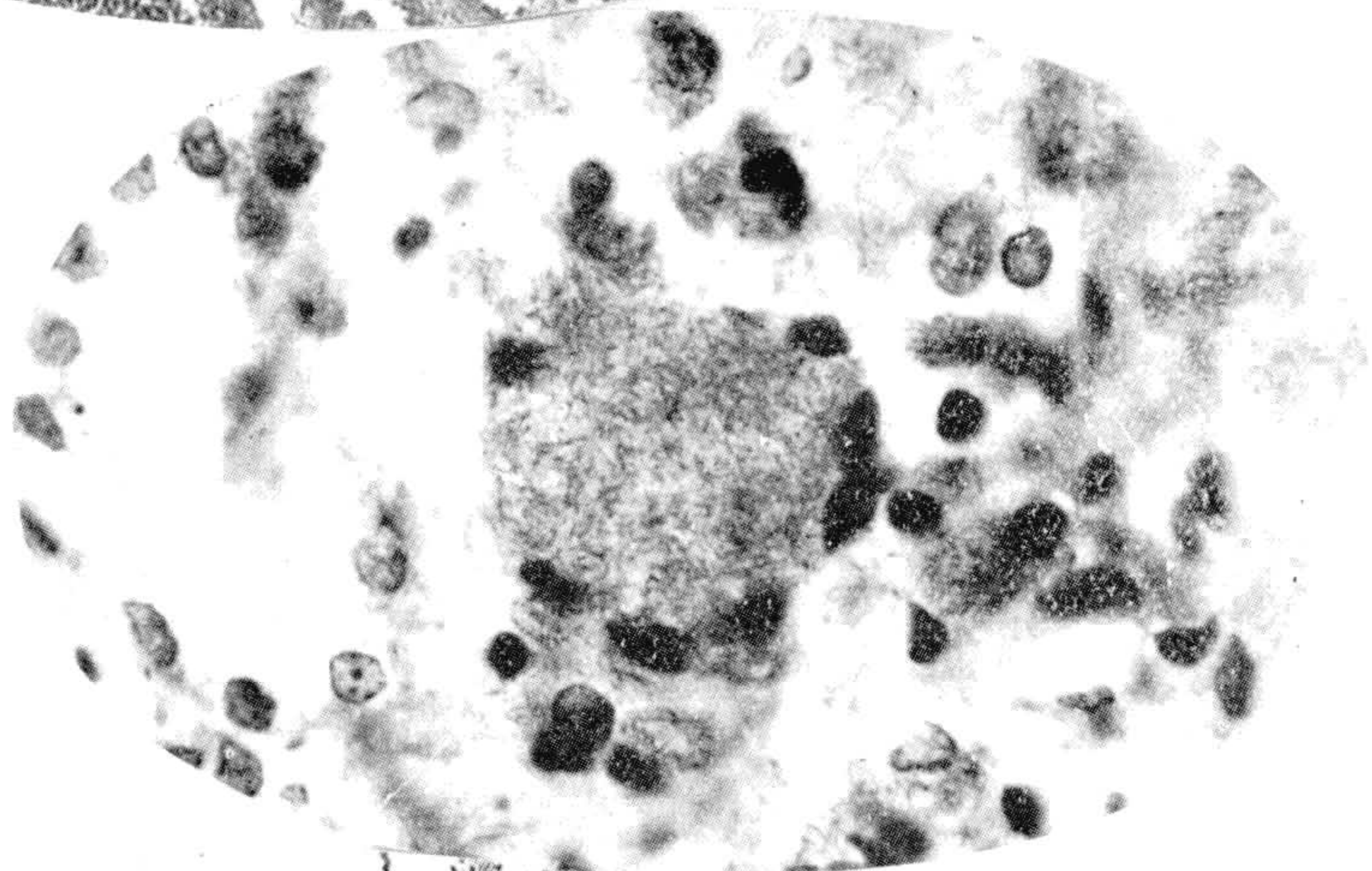
ESTAMPA 7

- Fig. 19 — Pulmão: rato com infecção natural. Fixador formol a 10 %; coloração pela Hematoxilina-eosina. Junto ao tecido pulmonar há um granuloma constituído quase exclusivamente por células mononucleares com o citoplasma vacuolado; não se verifica necrose de caseificação. Nota-se ainda infiltração linfocitária e bronquiectasia. Aumento pequeno (X 80).
- Fig. 20 — O mesmo pulmão visto em imersão (X 900) e corado pelo Ziehl-Klugmüller. No centro aparece uma célula gigante multinucleada, tipo Langhans, com abundantes bacilos dispostos irregularmente no citoplasma.
- Fig. 21 — Rim: rato com infecção experimental. Fixador formol a 10 %; coloração pela Hematoxilina-eosina. Infiltração celular inflamatória, circunscrita, na mucosa de um cálice; presença de células plasmáticas e linfocitárias; abundantes macrófagos que contêm, pela coloração específica para germes ácido-alcool resistentes, numerosos bacilos em seu citoplasma. Aumento pequeno (X 90).



19

20



21

Foto micro de J. Pinto

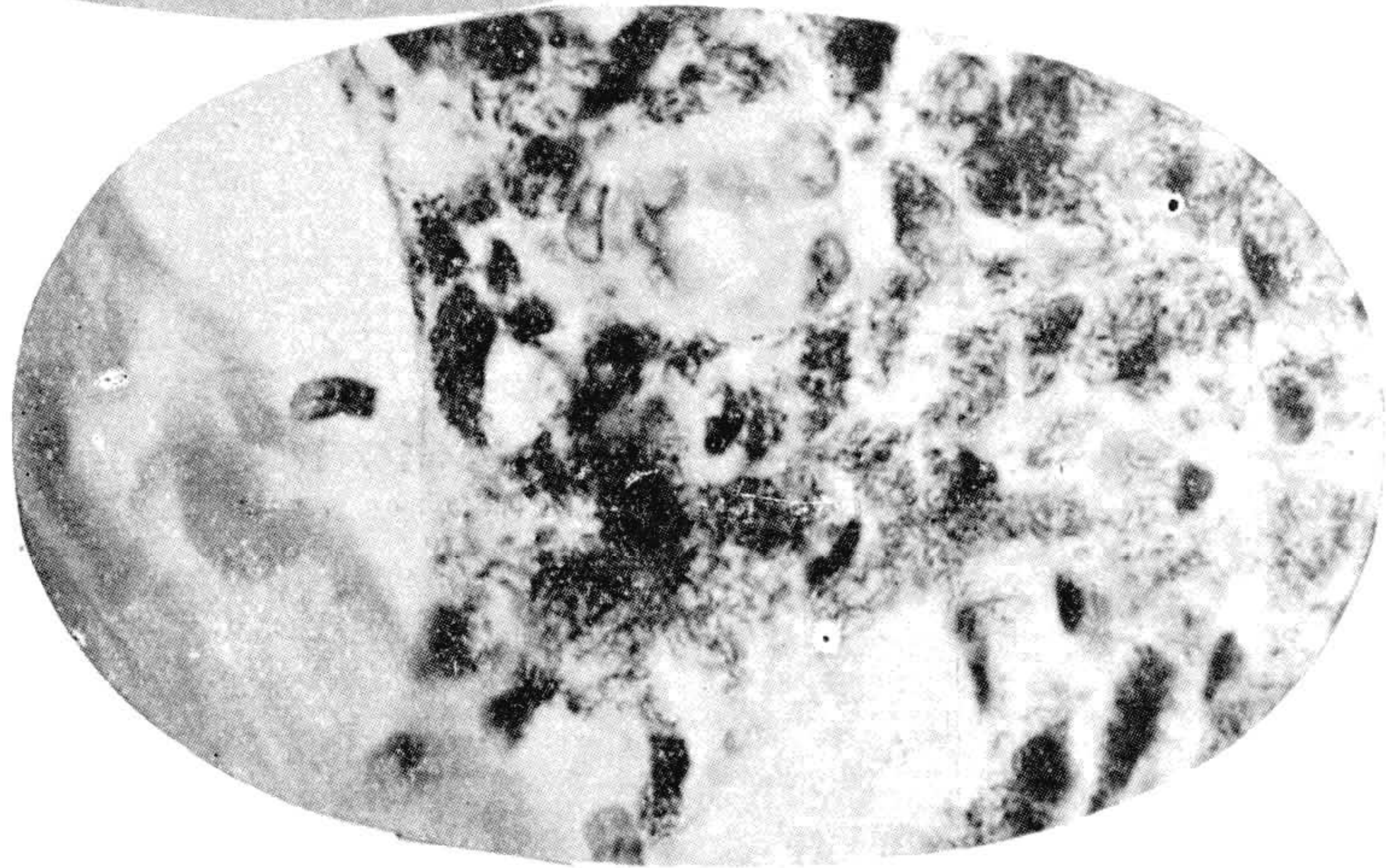
H. Linhares : Patologia da lepra murina

ESTAMPA 8

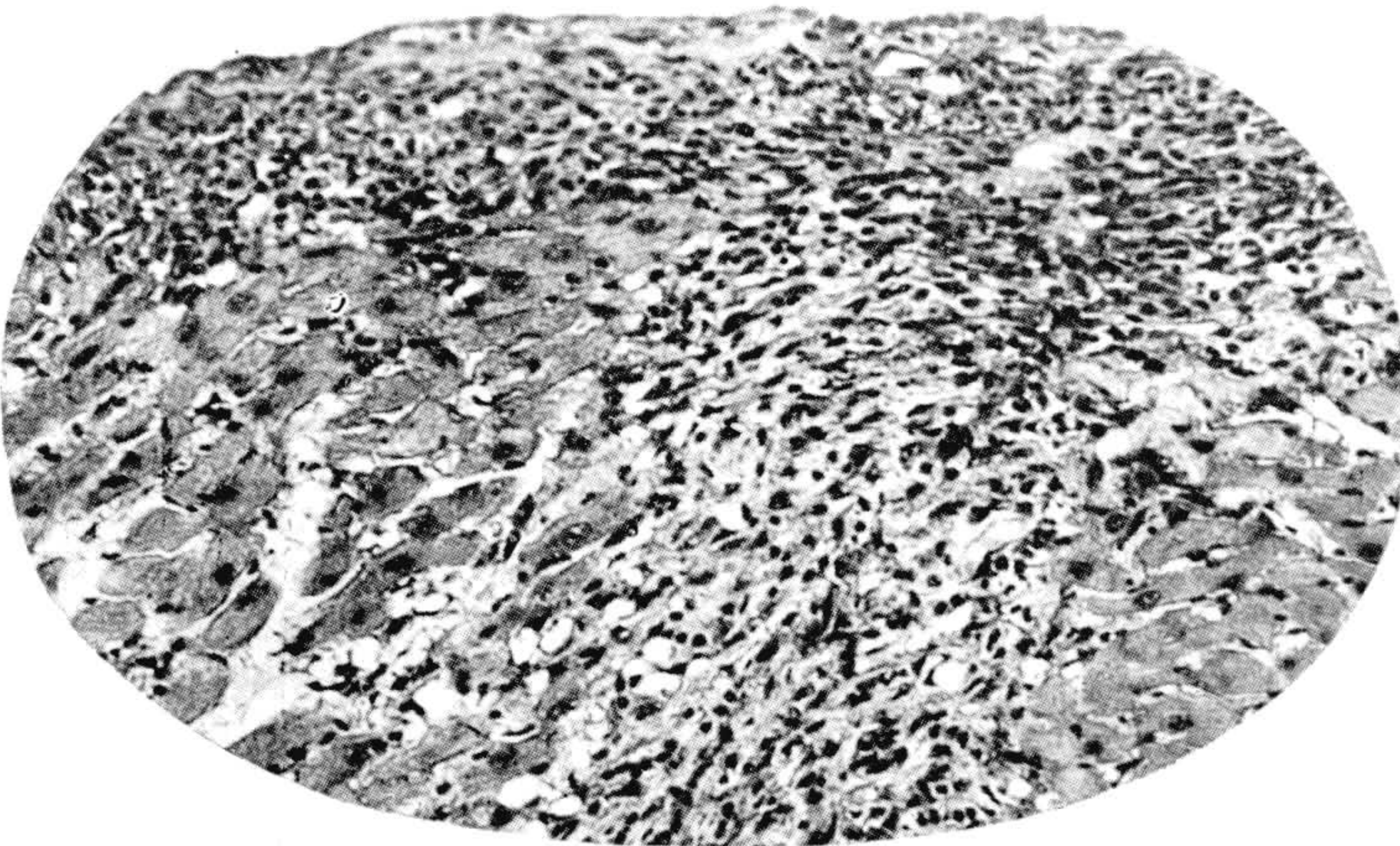
- Fig. 22 — Pequeno granuloma perfeitamente circunscrito entre fibras do músculo peitoral, que estão alteradas, em um rato com infecção natural. Fixador formol a 10%; coloração pela Hematoxilina-eosina. (X 900).
- Fig. 23 — Parte de outro granuloma circunscrito, do mesmo material, corado para bacilos e visto com imersão (X 900).
- Fig. 24 — Coração: infecção experimental por inoculação subcutânea. Nota-se infiltração do epicárdio estendendo-se para o miocárdio, por células fusiformes, semelhantes a fibroblastos, associada a células mononucleares com citoplasma abundante e finamente vacuoladas (X 200).



22



23



24

IMPRESA NACIONAL
RIO DE JANEIRO — 1942