

## CORRELAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS ENTRE PELE E LINFONODOS NAS FASES EVOLUTIVAS DA HANSENÍASE VIRCHOVIANA

E.M.C. Santos\*  
R.N. Fleury \*\*

**RESUMO** - É realizada uma análise das correlações evolutivas em pele e linfonodos de 30 pacientes portadores de hanseníase virchoviana, sendo 10 virchovianos ativos e em progressão, 10 virchovianos ativos e em regressão, 10 virchovianos residuais (inativos). A análise das biópsias de pele e linfonodos nos dois primeiros grupos mostrou marcada heterogeneidade na constituição dos granulomas específicos presentes nos linfonodos em contraste com a constituição mais homogênea dos granulomas cutâneos. No terceiro grupo os infiltrados cutâneos eram focais e discretos, enquanto os linfonodos, em numerosos casos, mantinham extensos granulomas macrofágicos residuais em localização paracortical. Os granulomas macrofágicos mostraram estratificação muito característica nos linfonodos, observando-se tendência dos macrófagos mais jovens e com maior contingente de bacilos típicos a se localizarem em situação cortical e paracortical, enquanto os macrófagos com características regressivas contendo bacilos granulosos tendiam a se situar nas áreas paracorticais profundas e medular. Nos virchovianos ativos há intensa redução da população linfocitária paracortical, hiperplasia folicular, e plasmacitose medular. Nos virchovianos inativos não se observa hiperplasia folicular mantém-se a plasmocitose medular e em alguns casos mantém-se a depleção linfocitária paracortical. Três virchovianos regressivos e um residual apresentaram alterações próprias do eritema nodoso hanseniano nos linfonodos e em dois virchovianos inativos notou-se deposição amilóide vascular.

**Palavras chaves:** Hanseníase virchoviana. Histopatologia. Pele. Linfonodos.

### 1 - INTRODUÇÃO

Hansen já referia alterações dos linfonodos na hanseníase, descrevendo os característicos grânulos amarelados presentes no tecido linfocitário<sup>13</sup>. Desde então muitos trabalhos tem sido publicados sobre este tema 1,2,3,4,7,8,9,12,16,18,19,20

A partir dos conhecimentos imunológicos, que apresentaram grande desenvolvimento após a década de 1960, passou a ser dado um enfoque muito especial às modificações sofridas pelos linfonodos nas várias manifestações da hanseníase e sua relação com a situação imunitária dos pacientes<sup>5,21,22,23</sup>. Em relação à hanseníase virchoviana (H.V.) podemos resumir estas relações lembrando que uma depressão imunológica geneticamente determinada, propiciaria intensa proliferação bacilar e extensa reatividade histiocitária nas áreas paracorticais-dependentes. Ao mesmo tempo há reatividade

(\*) Prof. Adjunto 3 do Centro Biomédico da Universidade Federal do Espírito Santo (Disciplina de Epidemiologia)  
(\*\*) Diretor do Serviço de Epidemiologia do Instituto Lauro de Souza Lima Prot. Assist. Doutor do Dept. de Patologia da Faculdade de Odontologia de Bauru - USP

cortical com hiperplasia de folículos mostrando centros germinativos e intensa plasmocitose medular, sugestivas de reatividade imunohumoral. Admitiu-se que a redução da população linfocitária paracortical diminuiria a imunidade celular não específica, e isto se manifestaria por hiporeatividade in vivo e in vitro a uma série de antígenos (PPD, Oidiomicina, tricofitina, DNCB, etc.). Instalado o tratamento específico, haveria progressiva redução dos granulomas macrófágicos paracorticais e repopulação linfocitária, sendo que, em média após seis anos de tratamento, os linfonodos mostrariam apenas ilhotas de macrófagos xantomatosos nas áreas paracorticais mais profundas. Nesta altura os pacientes recuperariam a imunidade celular não específica, embora permanecessem Mitsuda negativos.

Baseando-se nesta interpretação, desenvolveu-se uma série de trabalhos sobre as alterações imunológicas observadas na evolução da hanseníase. Lima análise crítica dos resultados e conclusões destes trabalhos encontra-se em Convit et al<sup>5</sup> e Godal et al<sup>11</sup>.

Participando de trabalhos sobre a ação do fator de transferência em pacientes Mitsuda negativos, nos foi possível acesso a material histológico de pele e linfonodos de pacientes virchovianos em atividade, ao qual se somou material proveniente de autópsias de pacientes virchovianos. Trata-se de material rico, uniforme para as fases evolutivas da infecção, e muito representativo das correlações entre pele e linfonodos na H.V. Julgou-se que uma análise deste material, mesmo em termos puramente morfológicos, pode trazer importantes informações sobre a evolução da infecção hanseniana no homem.

## 2. MATERIAL E MÉTODO

Consta de tecidos colhidos em pele e linfonodos de 30 pacientes de H.V., assim divididos:

1. 10 pacientes clinicamente classificados como em fase ativa e progressiva da infecção.

2. 10 pacientes clinicamente classificados como em fase ativa e regressiva da infecção.

3. 10 pacientes clinicamente classificados como em fase residual (inativa) da infecção.

Nos dois primeiros grupos, foi colhida para cada paciente uma biópsia de lesão cutânea representativa e retirado um linfonodo inguinal. O material do último grupo é constituído por fragmento de pele e um linfonodo axilar retirados durante necrópsias.

Desta amostra, 29 pacientes são do sexo masculino, 26 brancos, 3 pardos e um negro. A idade média dos pacientes 64,3 anos.

Os fragmentos de pele e linfonodos fixados em formol a 10%, foram submetidos às técnicas habituais de inclusão em parafina, microtomia, e coloração pelas técnicas de hematoxilina eosina e Faraco-Fite.

Na avaliação histopatológica dos cortes de pele enfatizamos:

- Fração granulomatosa da derme, isto é, a fração ocupada pela soma dos granulomas em relação à superfície total do derma<sup>17</sup>.

- Composição dos granulomas virchovianos, avaliados a partir de modificação da descrição evolutiva dos macrófagos na N.V. proposta por Sharma e Shrivastav" e Khanolkar", ou seja:

- macrófago tipo L1: macrófago volumoso, de citoplasma acidofílico e com núcleo vesiculoso.

- macrófago tipo L2: macrófago volumoso, com citoplasma abundante, finamente vacuolar e núcleo vesiculoso.

- macrófago tipo L3: macrófago volumoso, com citoplasma abundante e multivacuolar, sendo o núcleo irregular e de cromatina densa, ou picnótico ou ausente.

- macrófago tipo L4: macrófago volumoso, com poucos vacúolos volumosos e desprovido de núcleo.

A baciloscopia de 1 a 6 cruzes foi avaliada segundo o índice baciloscópico de Ridley<sup>17</sup>.

Os linfonodos foram estudados através de uma simplificação da sistemática proposta por Cottier et al.<sup>6</sup>

Na quantificação dos dados histopatológicos usaram-se os graus 0= ausência; 1 cruz= grau discreto; 2 cruzes= grau moderado; 3 cruzes= grau intenso.

### 3. RESULTADOS

Os quadros de 1 a 3, resumem as alterações histológicas observadas em pele e linfonodos dos grupos de pacientes estudados.

A análise dos quadros representativos das alterações cutâneas, mostra no sentido dos casos ativos em progressão para os inativos, uma redução progressiva da fração granulomatosa do derma. Os granulomas inicialmente constituídos por macrófagos jovens, dão lugar a granulomas regressivos. Em quatro casos há manifestações histológicas próprias do eritema nodoso hansênico (ENH).

A baciloscopia, inicialmente elevada (4 a 6 cruces), em geral com fração importante de bacilos típicos, se reduz bastante nos virchovianos regressivos, enquanto nos inativos, três casos mostraram baciloscopia positiva (1 cruz), com presença de bacilos típicos em 1 caso.

Os quadros representativos das alterações histológicas nos linfonodos, revelam nos ativos em progressão e em regressão, aspectos bastante semelhantes. Há uma maior heterogeneidade dos granulomas em relação à pele. Estes granulomas, além de se localizarem nas áreas paracorticais, frequentemente englobam folículos corticais e formam agregados focais nos cordões medulares. Em correspondência, observa-se intensa depleção linfocitária nas áreas paracorticais. Os granulomas mantêm uma estratificação mais ou menos característica onde nas áreas mais superficiais são constituídos por macrófagos jovens (L1) contendo numero-

sos bacilos típicos. A medida que os bacilos vão se multiplicando e se fragmentando os macrófagos vão se tornando vacuolados (L2 e L3) e ao nível da região medular predominam macrófagos com grandes vacuólos e escassos grânulos bacilares (Figuras 1,2,3,4). A baciloscopia nos granulomas dos pacientes ativos e em progressão é elevada, havendo fração importante de bacilos típicos, porém nos ativos em regressão, também os valores de baciloscopia, embora em graus menores, permanecem elevados. Nos virchovianos inativos, os granulomas são em geral extensos e de localização paracortical profunda e medular. Estes granulomas são constituídos exclusivamente por macrófagos L3 e L4 e há, com certa frequência, gigantocitos multivacuolados. A baciloscopia é em geral negativa, embora em três casos se identifiquem bacilos escassos. O caso de n<sup>o</sup> 29, mostra alguns bacilos típicos em macrófagos do seio marginal e em células histiocitárias corticais.

Quanto à reatividade não específica dos linfonodos, observamos hiperplasia folicular com centros germinativos proeminentes e plasmocitose medular, tanto nos virchovianos ativos em progressão como nos regressivos. Nestes casos há, também, com frequência, descamação histiocitária nos seios linfáticos medulares. Nos virchovianos inativos, não se observa hiperplasia folicular mantendo-se a plasmocitose medular.

Em dois casos inativos há deposição de substância amilóide nos vasos do tecido linfático, em três virchovianos em regressão e em um inativo a alterações próprias do Entorno Nodoso Hansênico.

PELE		PELE		PELE	
Fração granulomatosa no derma: média 6/10	Fração granulomatosa no derma: (média) 3/10	Fração granulomatosa no derma: (média) 1/10			
Padrão histiocitário: L1 / L2	Padrão histiocitário: L2 / L3	Padrão histiocitário: L3 / L4			
Plasmocitose: discreta	Plasmocitose: discreta	Plasmocitose: discreta			
Baciloscopia: 4 a 6 cruzes (presença de bacilos típicos)	Baciloscopia: 2 a 4 cruzes	Baciloscopia: 1 cruz (em 3 casos) nos restantes a Baciloscopia foi negativa			
<b>LINFONODO</b>		<b>LINFONODO</b>		<b>LINFONODO</b>	
Localização dos granulomas: cortical/paracortical/medular.	Localização dos granulomas: cortical/paracortical/ medular.	Localização dos granulomas: paracortical e medular			
Padrão histiocitário: L1 / L2 / L3 / L4	Padrão histiocitário: L1 / L2 / L3 / L4	Padrão histiocitário: L3 e L4			
Hiperplasia folicular: moderada à intensa	Hiperplasia folicular: moderada à intensa	Hiperplasia folicular: discreta			
Plasmocitose medular: moderada à intensa	Plasmocitose medular: moderada à intensa	Plasmocitose medular: moderada à intensa			
Baciloscopia: 4 a 6 cruzes (presença de bacilos típicos)	Baciloscopia: 3 a 4 cruzes	Baciloscopia: 1 cruz (em 3 casos) nos restantes a Baciloscopia foi negativa			
<b>QUADRO 1</b> - Pacientes virchovianos ativos e em progressão	<b>QUADRO 2</b> - Pacientes virchovianos ativos e em regressão	<b>QUADRO 3</b> - Pacientes virchovianos residuais (inativos)			

#### 4. DISCUSSÃO

A excisão de um linfonodo, constitui procedimento bem mais agressivo, trabalhoso e incômodo para o paciente do que uma biópsia de pele, porém nos fornece uma visão muito mais completa do estado evolutivo e das intercorrências desta infecção do que a biópsia cutânea.

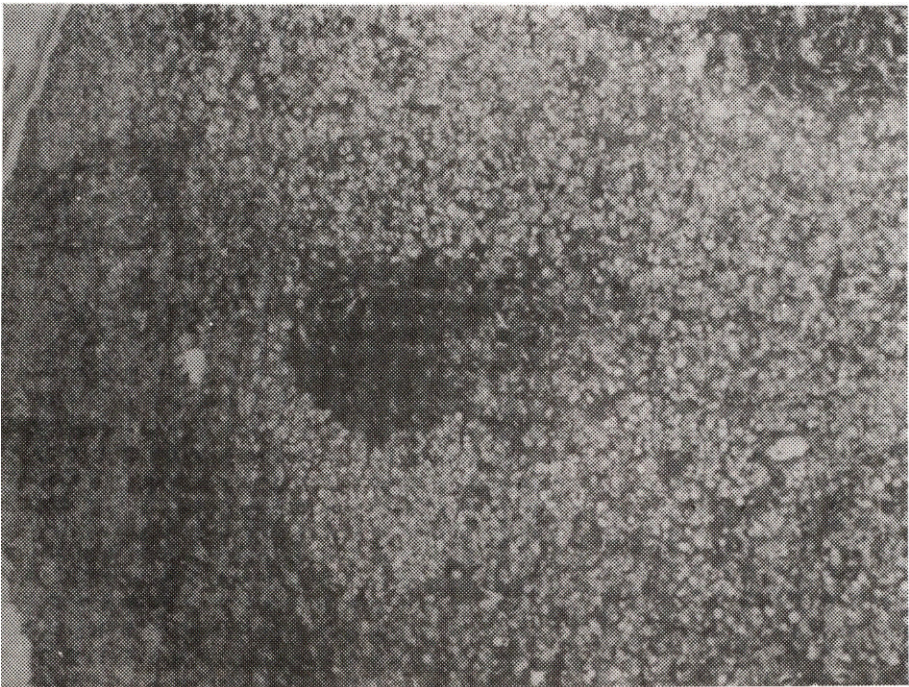
A análise dos quadros e da descrição corrente dos achados histológicos, nos sugere algumas interpretações sobre a patogenia do envolvimento dos linfonodos na hanseníase. Nos casos ativos, há pequena quantidade de bacilos nas células histiocitárias dos seios linfáticos em relação à grande quantidade de bacilos presentes nos granulomas do parênquima. Esta verificação nos permite sugerir que não deve existir colonização dos linfonodos por macrófagos provenientes das lesões cutâneas conforme sugerem trabalhos experientais sobre lesões granulomatosas<sup>10</sup>. Provavelmente os bacilos chegam aos linfonodos

e são captados por células histiocitárias ao longo dos seios linfáticos superficiais. Nesta situação se multiplicam provocando uma reação macrofágica local que dá origem aos granulomas. A estratificação peculiar destes granulomas, já referida por outros autores<sup>8</sup>, nos casos ativos deve decorrer de:

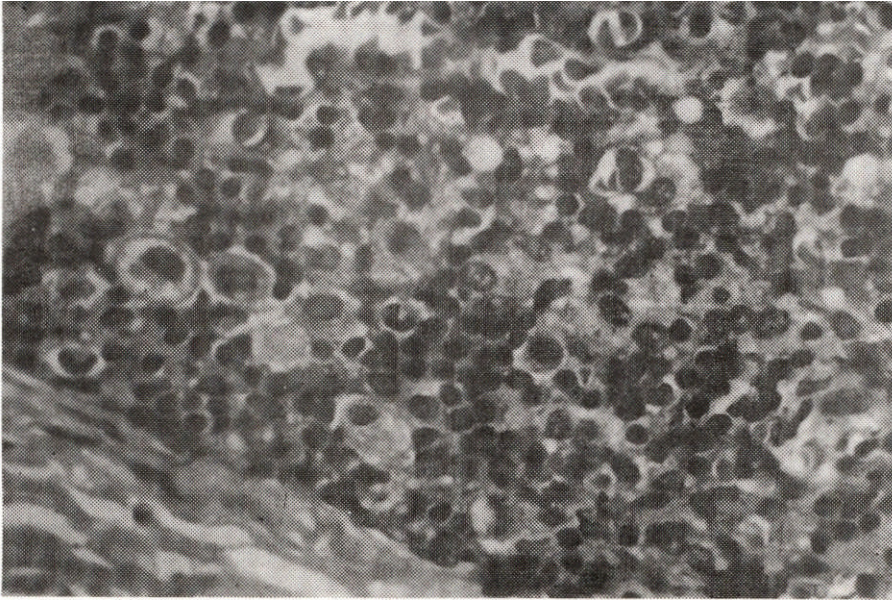
1) Preponderância da fagocitose de bacilos ao longo do seio linfático marginal. Caso a fagocitose tivesse a mesma intensidade nos seios intermediários, deveríamos encontrar alternância irregular de granulomas em estádios variados de evolução, ao invés da estratificação referida.

2) Tendência dos macrófagos em se aprofundar no linfonodo acompanhando o sentido do fluxo linfático conforme é referido para os macrófagos carregados de partículas inertes<sup>15</sup>.

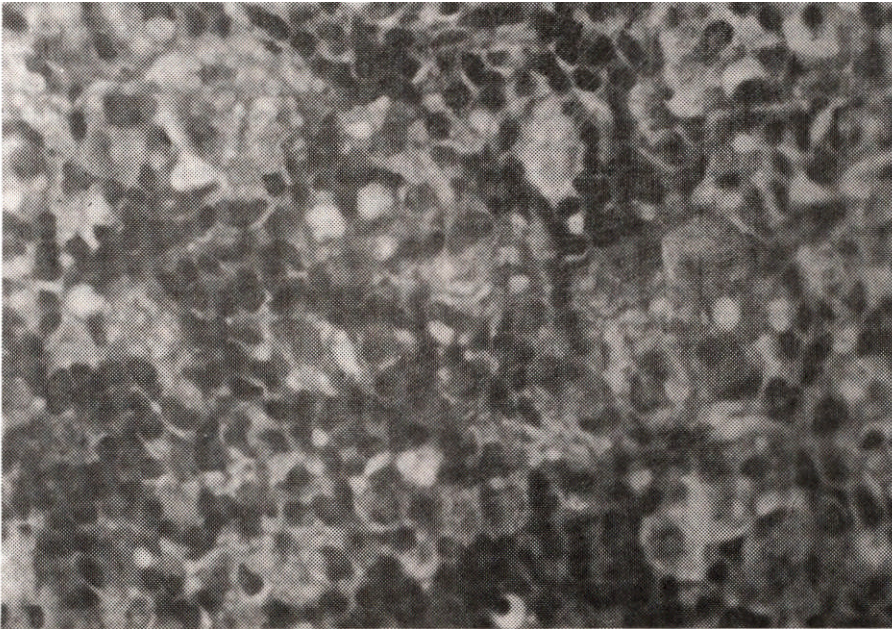
3) Compressão dos granulomas mais antigos pelos novos granulomas que vão se desenvolvendo nas áreas corticais mais superficiais.



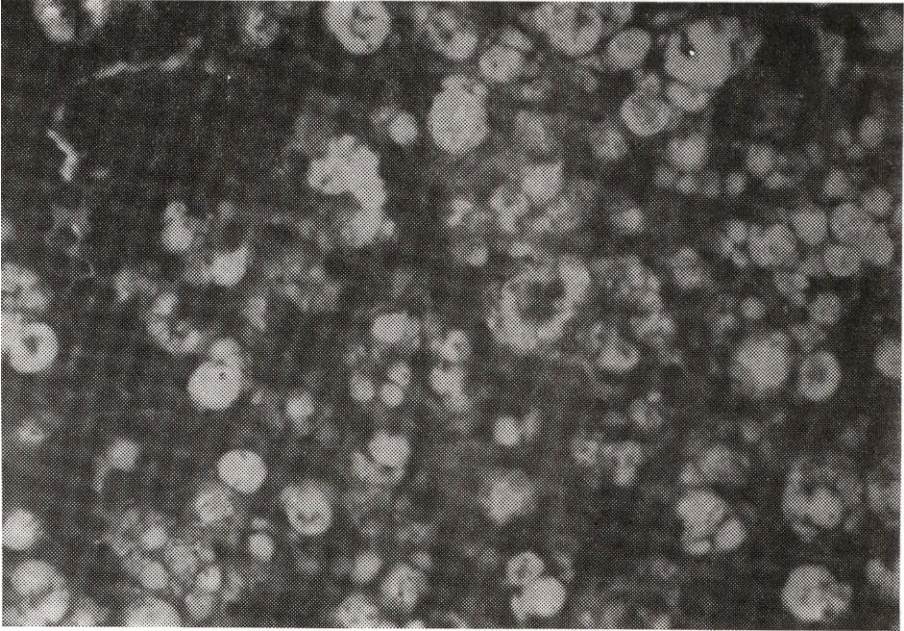
**FIGURA 1** - Linfonodo. Virchowiano ativo e em progressão. Granulomas virchowianos extensos em localização cortical e paracortical. H.E. Aumento original: 16 X.



**FIGURA 2** - Linfonodo. Virchowiano ativo e em progressão. Localização cortical justa seio marginal. Macrófagos jovens: L1 e L2. H.E. Aumento original: 160 X.



**FIGURA 3**- Linfonodo. Virchowiano ativo e em progressão. Localização paracortical, macrófagos jovens: L2. H.E. aumento original: 160 X.



**FIGURA 4** - Virchowiano ativo e em progressão Localização paracortical profunda. Macrófagos regressivos: L3. H.E. Aumento Original: 160 X.

Esta configuração heterogênea dos granulomas macrófágicos nos linfonodos dos casos em atividade contrasta com a constituição mais homogênea dos granulomas cutâneos dos mesmos pacientes. Nos pacientes ativos em regressão a baciloscopia nos linfonodos é sempre mais rica que nas biópsias cutâneas, e nos casos ativos em progressão há uma fração comparativamente maior de bacilos granulosos nos linfonodos em relação às biópsias cutâneas. Estas diferenças podem ser entendidas desde que lembremos que os linfonodos constituem estações de passagem da linfa proveniente de múltiplas áreas cutâneas, podendo drenar bacilos de lesões em estádios variados de evolução o que alimentaria a formação de granulomas jovens nas áreas superficiais enquanto a infecção estivesse em atividade. Por outro lado, há dificuldade na eliminação de granulomas mais antigos, mantendo-se nas áreas paracorticais mais profundas e na região medular. granulomas regressivos com bacilos granulosos mesmo quando na pele e nas áreas mais superficiais do linfonodo há fração significativa de bacilos típicos.

Esta dificuldade de eliminação dos granulomas se torna evidente quando encontramos granulomas residuais extensos em linfonodos de pacientes, após muitos anos de inatividade da infecção, enquanto os fragmentos de pele mostram apenas focos residuais de pequena extensão ou infiltrado inflamatório não específico.

É possível que a extensão dos granulomas residuais encontrados nos linfonodos dos pacientes inativos dependa da intensidade do envolvimento dos linfonodos nas fases mais ativas da infecção e também do tempo decorrido entre o término da atividade infecciosa e a excisão do linfonodo. Em nosso material este tempo variou entre 8 a 20 anos, porém como as informações em 4 casos não eram precisas, não tentamos correlacionar estes dados.

A depleção de linfócitos timo-dependentes está relacionada à extensão de envolvimento paracortical pelos granulomas macrófágicos. sendo bastante intensa nos virchowianos em atividade. tanto progressivos como regressivos. Isto sugere que o tratamento não conduz à uma redução dos

granulomas macrofágicos corticais e paracorticais, o que é mais evidente quanto extensos granulomas macrofágicos residuais são observados em áreas paracorticais de linfonodos de pacientes inativos.

A reatividade folicular e a plasmocitose medular já foram referidas por vários autores<sup>8,9,12,19</sup> e são interpretadas com manifestações próprias da imunidade humoral exaltada frente ao grande estímulo antigênico. A redução destes estímulos nos virchovianos inativos justifica a redução da reatividade folicular observada nestes pacientes, embora permaneça a plasmocitose medular.

O entoma nodoso hansênico e a amiloidose secundária são duas condições

possivelmente ligadas ao estado de hipersensibilidade humoral acima referido. O ENH se manifesta com maior frequência nos pacientes após um certo tempo de tratamento, justificando-se sua maior incidência nos pacientes em regressão. As características histológicas do ENH em linfonodos são semelhantes àquelas observadas na pele.

A amiloidose secundária é frequente em nosso material necroscópico. A substância amilóide desde que depositada nos tecidos, mesmo após cessado os estímulos que lhe deram origem, é dificilmente reabsorvida, permanecendo por muito tempo, justificando sua detecção em dois casos residuais.

**ABSTRACT.** *An analysis of evolutive correlation in skin and lymphonodes of 30 patients with lepromatous leprosy was performed. Ten were active lepromatous in progression, 10 active lepromatous in regression and 10 residual lepromatous (inactive). The analysis of the skin and lymphonodes biopsies in the two former groups showed a remarkable heterogeneity in the constitution of specific granuloma in lymphonodes contrasting with the homogeneous constitution of cutaneous granuloma. In the third group whose material was taken from necropsies, the residual infiltrate in skin were discreet, meanwhile the lymphonodes maintained, in the majority of cases, extensive paracortical, residual, macrophagic granulomas. The macrophagic granuloma in lymphonodes ordinarily showed a characteristic stratification with a tendency of younger macrophages and solid bacilli to locate in cortical and paracortical areas, whereas macrophages with regressive characteristics containing granular bacilli were situated in deep paracortical areas. There was an intense depletion of paracortical lymphocytic population, follicular hyperplasia and numerous plasma cells in the active lepromatous, whereas in residual lepromatous the follicular hyperplasia disappears, medular plasma cells are maintained and the paracortical lymphocytic depletion remains. Three regressive and one residual lepromatous presented alterations peculiar to erythema nodosum leprosum in lymphonodes and peri vascular amyloid deposition were found in two inactive lepromatous.*

*Key words: lepromatous leprosy. Histopathology. Skin. Lymphonodes.*

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASH, J.E The lymphonode in tropical diseases. Amer. J. Trop. Med., 491 1947.
2. BASOMBRIO, G.A. Estudio de las adenopatias en la lepra. Sem. Med., 38:1213-1234, 1931.
3. BASTAZINI, I. Contribuição ao estudo da reação hansênica. Botucatu, 1973. (Tese-Faculdade de Ciências Médica de Botucatu).
4. BERNARD, J.C. & VASQUEZ, C.A. Adenitis giganteocelular lepromatosa. Leprologia, 18:45-54, 1973.
6. CONVIT, J.; PINARDI, M.E.; ARIAS ROJAS, F. Some considerations regarding the immunology of leprosy. Int. J. Leprosy, 39:556-564, 1971.
6. CORTIER, H.; TURK, J.L.; SOBIN, L. A proposal for a standartized system of reporting human lymphonode morphology in relation to immunological function. Bull. WHO 47:375-417, 1972.



7. DECOUD, A.G.; ANANOS, V.; FRACCHIA, A.; FRACCHIA, R. Estudio de los vasos linfáticos en la lepra lepromatosa. Leprologia, 8:151-152, 1963.
8. DESIKAN, K.L. Morphological changes in the lymphonodes in leprosy with special reference to the unstable forms. Lepr. India, 46:35-38, 1974.
9. DESIKAN, K.V & JOB, C.K Leprous lymphadenitis: demonstration of tuberculoid lesions. Int. J. Leprosy 34:147-154, 1966.
10. GAAFAR, S.M & TURK, J.L. Granuloma formation in lymphonodes. J.Path. 100:9-20, 1970.
11. GODAL, T.; MYRVANG, B.; STANFORD, J.L; SAMUEL, D.R. Recent advances in the immunology of leprosy with special reference to new approaches in immunoprophylaxis. Bull. Inst. Pasteur, 72:273-310, 1974.
12. GUPTA, J.C.; PANDA, P.K.; SHRIVASTAV, K.K; SINGH, S.; GUPTA, D.K. A histopathological study of lymphonodes in 43 cases of leprosy. Lepr. India, 50:196-203, 1978.
13. HANSEN, A. apud DESIKAN, K.V. & JOB, C.K. Leprous lymphadenitis: demonstration of tuberculoid lesions. Int. J Leprosy, 34:147-1954, 1966.
14. KHANOLKAR, V.R. Pathology of leprosy. In: COCHRANE, R.G & DAVEY, T.F. Leprosy in theory and practice. 2.ed Bristol, Wright & Sons, 1964. p.125.
15. NOPAJAROONSRI, C. & SIMON, G.T. Phagocytosis of colloidal carbon in lymphonode. Amer. J. Path. 65:25-31, 1971.
16. RAASCH., F.O.; CAHILL, K.M.; HANNA, L.K. Histologic and lymphangiographic studies in patients with clinical lepromatous leprosy. Int. J. Leprosy, 37:382-388, 1969.
17. RIDLEY, D.S. Skin biopsy in leprosy: histological interpretation and clinical application. Basle, Ciba-Geigy, 1977.57p.
18. SCHUJMAN, S. & VACCARO, A. Las adenopatias leprosas: estudio clinico, histologico y bacteriologico comparativo de los ganglios en las formas lepromatosas y neural tuberculoides. Rev. Argent. Dermatosisif. 26:925-940, 1942
19. SHARMA, K.D & SHRIVASTAV, J.B. Lymphonodes in leprosy. Int. J. Leprosy, 26:41-50, 1958
20. SUGAI, K. & FUKUSHI, K. Histopathological studies on human leprosy (the 1st report): findings of lymphatic system. La Lepro, 25:159-171, 1956.
21. TURK, J.L & WATERS, M.F.R. Immunological basis for depression of cellular immunity and the delayed allergic response in patients with lepromatous leprosy. Lancet 2:436-438, 1968.
22. TURK, J. L. & WATERS, M. F. R. Immunological significance of changes in lymphonodes across the leprosy spectrum. Clin. Exp. Immunol. 8:363-376, 1971.
23. VERMA, R.C.; BALAKRISHAN, K.; VASUDEVAN, D.M.; TALWAR, G.P. Lymphocytes bearing immunoglobulin determinants in normal human lymphonodes and in patients with lepromatous leprosy. Int. J. Leprosy, 39:20-24, 1971.