

Critérios para o emprego de classificação de Ridley e Jopling na rotina dos laboratórios de anatomia patológica (Primeira parte)

Criteria for using Ridley and Jopling's classification in the routine of anatomical pathology laboratories (First part)

Dr. Raul Negrão Fleury*

Exporemos critérios simples para classificação dos tipos tuberculóide, virchoviano, e do grupo dimorfo.

A classificação de Ridley e Jopling^{1,2}, representou um avanço no entendimento da patologia da hanseníase. Sem alterar fundamentalmente a classificação de Madri³ e mantendo o conceito de polaridade de Rabello⁴ permitiu uma melhor compreensão do aspecto espectral de hanseníase, do grupo dimorfo e das reações tipo 1.

Devido às dificuldades operacionais para seu uso, pois necessita de apoio da anatomia patológica, passou a ser considerada como uma classificação destinada a centros especializados, e para trabalhos de pesquisa. Para o diagnóstico rotineiro, os hansenólogos usariam a classificação de Madri³, e, recomendações mais recentes, sugerem simplificação maior, dividindo os casos de hanseníase em pauci e multibacilares, no sentido de agilizar o diagnóstico e tratamento na rede básica de saúde pública.

É estranho, no entanto, que até centros especializados, inclusive centros universitários de alto nível, mesmo para o diagnóstico histopatológico, venham adotando a classificação simples de pauci/multibacilares. Embora esta classificação seja suficiente para a instalação do tratamento, sonega informações importantes para o prognóstico, para o diagnóstico dos fenômenos reacionais, para a avaliação evolutiva e detecção de eventuais recidivas, afora prejudicar o uso do material histopatológico para trabalhos científicos.

A classificação de Ridley e Jopling^{1,2}, inclui dois tipos polares, estáveis e mutuamente excludentes, tuberculóide (TT) e virchovianos (VV) e o grupo dimorfo [dimorfo-tuberculóide, (DT); dimorfo-dirmorfo, (DD); e dimorfo

* Médico Anátomo-Patologista.

virchoviano, (DV)], bem como o grupo indeterminado, fase inicial, não granulomatosa da doença.

A caracterização clínica e histopatológica desta classificação, bem como suas bases imunológicas estão muito bem descritas em compêndios de Dermatopatologia e Hanseníase^{5,6,7}. O intuito desta seção é definir, para o anátomo-patologista geral, critérios simples que permitam seu uso.

Tuberculóide polar (TT) e Dimorfo-tuberculóide (BT)

Há basicamente granulomas tuberculóides com células epitelióides bem diferenciadas,[†] gigantócitos tipo Langhans e tipo corpo estranho, e linfócitos que podem contornar o granuloma, em densidade variável ou penetrar entre as células epitelióides. Estes granulomas se dispõem em todo derma à partir da profundidade sob a forma de gomos bem delimitados, que se interligam com gomos mais superficiais, progressivamente menores, até localização sub-epitelial. Eventualmente granulomas atingem e erodem a epiderme. Nem sempre a distribuição é exatamente esta, e não há condições, em avaliação puramente morfológica dos granulomas, de se fazer a diferenciação com outras dermatoses granulomatosas, principalmente a Paracoccidioidomicose sarcoídica, a Sífilis secundária tardia e a Sarcoidose.

[†] A célula epitelióide bem diferenciada é bem maior que um histiócito indiferenciado, tem contornos angulados, citoplasma denso, acidofílico e homogêneo e núcleos alongados e vesiculosos (Figura 01). Em lesões muito ativas, o citoplasma pode ser finamente vesiculoso, mantendo-se a acidofilia. Reune-se com outras células epitelióides em esboço de arranjo concêntrico desordenado com ou sem células gigantes, formando o granuloma tuberculóide. (Figura 02).

A célula epitelióide, mesmo em pequeno número ou isolada no interior de infiltrado linfocitário já define o caráter tuberculóide. Os macrófagos transformados que aparecem na fase inicial dos granulomas virchovianos também tem citoplasma abundante e núcleos vesiculosos, porém o arranjo não é concêntrico, o citoplasma já mostra vacúolos pequenos e opacos, e estes granulomas não são envolvidos por linfócitos. (Figuras 03 e 04)

O diagnóstico depende da detecção de BAAR[‡] geralmente raríssimos em fragmentos de ramos nervosos. Como em cerca de 70% dos casos a baciloscopia é negativa, o diagnóstico vai depender da detecção de granulomas endoneurais (Figura 05) ou de fragmentos de ramos nervosos dentro dos granulomas (Figura 06). O nervo cutâneo é uma estrutura singela, o perinervo é virtual, e só visualizamos a disposição ondulada das fibras e os núcleos alongados e vesiculosos das células de Schwann que as acompanham. Com um certo treinamento o patologista pode identificar estas estruturas no interior dos granulomas, mas por vezes é difícil distingui-las das próprias células epitelióides, de pequenos vasos com luzes virtuais e endotélio proeminente ou de fragmentos de músculo eretor do pêlo. Nesta situação, a técnica de imunistoquímica anti-proteína S-100 vai corar muito bem estes fragmentos neurais. (Figuras 07 e 08) Por vezes, observamos no derma profundo ou no sub-cutâneo um granuloma muito bem delimitado contornado por camadas concêntricas de células fusiformes. Com grande probabilidade esta é uma secção de nervo com granulomas endoneurais e dissociação inflamatória do peri-nervo. Devemos olhar com cuidado estes nódulos no sentido de detectarmos fragmentos de nervos cutâneos. (Figuras 09, 10, 11 e 12)

[‡] Na histopatologia de rotina não podemos empregar os mesmos critérios de leitura da baciloscopia dos esfregaços de linfa cutânea. A distribuição, em geral focal, dos granulomas e a espessura dos cortes dificultam o emprego rotineiro da metodologia de Ridley⁷. Usamos, pois os seguintes critérios, baseados em uma avaliação semi-quantitativa:

- 1) Baciloscopia 1+/6+: detecção de raríssimos bacilos (em geral apenas 1 bacilo em fragmentos de ramos nervosos após pesquisa cuidadosa de 1 ou mais secções histológicas).
- 2) Baciloscopia 2+/6+: poucos bacilos, esparsos, mas encontrados com relativa facilidade.
- 3) Baciloscopia 4+/6+: muitos bacilos com distribuição difusa, mas não formando conglomerados densos.
- 4) Baciloscopia 6+/6+: muitos bacilos, distribuição difusa, e formação de conglomerados densos nos granulomas.
- 5) Reservamos os graus 3+/6+ e 5+/6+ para valores baciloscópicos intermediários, respectivamente entre 2+ e 4+ e 4+ e 6+.

Nas biópsias de lesões de hanseníase tuberculóide como na hanseníase virchoviana e no grupo dimorfo não há, em geral, hiperplasia da epiderme. A erosão liquenóide da epiderme por granulomas é um achado próprio da hanseníase tuberculóide. Em certas lesões suspeitas de TT não conseguimos detectar bacilos ou identificar estruturas neurais. A não detecção de nervos sugere sua total destruição e fala a favor de TT, mas não é um critério confiável para diagnóstico, pois os nervos podem estar ocultos no interior de reações granulomatosas extensas. Quando em uma biópsia, com estas características há informações confiáveis, de clínico experimentado, principalmente quanto a alterações da sensibilidade nas lesões, o diagnóstico pode ser Dermatite crônica granulomatosa compatível com Hanseníase tuberculóide. Na ausência de informações o diagnóstico deve ser apenas Dermatite crônica granulomatosa. Por outro lado, quadro granulomatoso tuberculóide com preservação de ramos nervosos pode corresponder a hanseníase, mas, se assim for, os bacilos devem ser encontrados no interior dos nervos ou de macrófagos. Esta associação é própria da Hanseníase dimorfa tuberculóide (DT). Neste sub-grupo as lesões clínicas, individualmente, tem características tuberculóides, mas são numerosas (mais de 3 a 5 lesões). O quadro histopatológico é semelhante ao TT, porém com baciloscopia positiva e melhor preservação de nervos. Assim, a baciloscopia é fundamental para o diagnóstico diferencial entre DT e TT. O encontro de 2+/6+ ou mais define DT. Por vezes o quadro clínico é DT e a baciloscopia não ultrapassa 1+/6+. A melhor conduta nestes casos é diagnosticar Hanseníase na faixa tuberculóide e deixar a conduta à critério clínico, ou se possível solicitar nova biópsia, pois nem sempre a baciloscopia, em uma lesão isolada, é conclusiva. Por outro lado enquanto a biópsia demonstrar padrão tuberculóide, mesmo frente a baciloscopias elevadas o diagnóstico continua sendo DT. A resistência parcial dos DT ou do grupo dimorfo como um todo, sempre vai propiciar que uma parcela dos bacilos continue a proliferar, aumentando progressivamente a quantidade destes nas lesões. A carga bacilar elevada, pode, com o tempo, alterar a morfologia das células epitelióides, e o aumento do

percentual de bacilos íntegros, pode inibir, pela ação de antígenos capsulares (antígeno glicolípido fenólico – PGL-1, e lipoarabinomanana – LAM) a imunidade celular alterando as características do granuloma no sentido do pólo virchoviano. Por isso o grupo dimorfo é chamado instável. Este processo, no entanto, é demorado e enquanto o padrão básico for tuberculóide permanece o diagnóstico de BT independente da baciloscopia elevada. O processo de progressiva modificação das características clínicas, baciloscópicas e histopatológicas dos dimorfos no sentido do pólo virchoviano é denominado degradação (downgrading).

Mesmo nestas duas manifestações de maior resistência da hanseníase (TT e BT), as lesões, tanto do ponto de vista clínico como histopatológico não mostram sinais inflamatórios exuberantes. O eritema e o edema são mínimos, não se observando necrose, ulceração ou hiperplasia epitelial. As lesões com este comportamento são chamadas tórpidas, e isto provavelmente decorre de baixa antigenicidade do *Micobacterium leprae* que não estimula reações imunes celulares com alto grau de hipersensibilidade. Por vezes, no entanto, como manifestação primária da doença, ou como episódios agudos intercalados na evolução tórpida, há quadros inflamatórios mais intensos e generalizados. Assim um indivíduo sem lesões prévias, ou apresentando uma ou poucas lesões de padrão indeterminado ou tuberculóide, desenvolve pápulas, nódulos e placas eritematosas, edematosas e generalizadas. Estas podem raramente, sofrer necrose e ulceração. Do ponto de vista histológico os granulomas são extensos, mal delimitados e confluentes. O padrão é tuberculóide, mas os granulomas são frouxos, e as células epitelióides, apresentam vacúolos claros principalmente na periferia que alteram seus contornos externos. Há edema intersticial, por vezes deposição intersticial de fibrina e a epiderme pode mostrar hiperplasia. Em casos de maior intensidade há necrose fibrinóide ao longo de nervos ou no interstício e mais raramente necrose da epiderme com ulceração. Os casos onde as lesões são mais intensas e destrutivas, têm baciloscopia apenas transitoriamente positiva, (principalmente em focos de necrose), não mostram comprometimento do estado

geral e após um ou poucos episódios se curam espontaneamente. São denominados Tuberculóides reacionais. Casos com alterações menos intensas, baciloscopia persistentemente positiva, algumas vezes mostrando sintomas sistêmicos discretos, são denominados de Dimorfo tuberculóides reacionais. Nestes indivíduos os episódios ou se repetem mostrando as mesmas características, ou há progressiva modificação das lesões clínicas e histopatológicas no sentido do pólo virchoviano (downgrading).

Alguns indivíduos apresentando lesões tuberculóides tórpidas podem mostrar episódios de agudização das mesmas, com aparecimento de novas lesões satélites. Este quadro agudo regride espontaneamente e as lesões satélites desaparecem. Estes quadros são designados como Hanseníase tuberculóide em reação. Por vezes estas reações intensas ocorrem em troncos nervosos na adjacência de lesões cutâneas, ou mesmo na ausência de lesões cutâneas. Há espessamento dos nervos, por vezes com aspecto nodular ou multinodular. Nestes casos há reação granulomatosa endoneural por vezes com necrose caseosa, que frequentemente rompe o perinervo, o epinervo e fistuliza para a superfície. Temos sempre que pensar nesta possibilidade quando detectamos nódulos sub-cutâneos, granulomatosos com necrose caseosa em áreas correspondentes a segmentos superficiais e distais de nervos periféricos. Estes episódios reacionais decorrem provavelmente da exposição de grande quantidade de antígenos bacilares em indivíduos com efetiva resistência imune celular.

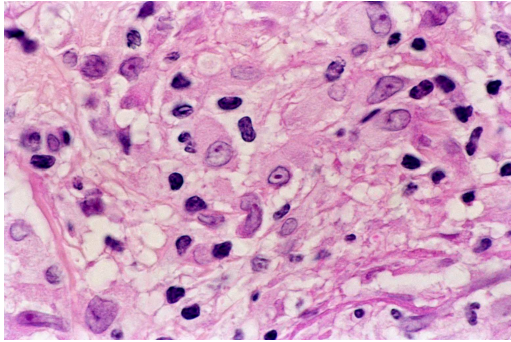


Figura 1: Células epitelióides. Contornos angulados, citoplasma denso, acidofílico, homogêneo ou levemente vesiculoso, núcleos alongados, cromatina frouxa e homogênea. HE. Aumento original: 400x

Figure. 1: Epithelioid cells. Spindle shape borders, dense cytoplasm, acidophilic, homogeneous or slightly vesiculous, elongated nuclei, loose and homogeneous chromatin. HE. Original increase: 400x

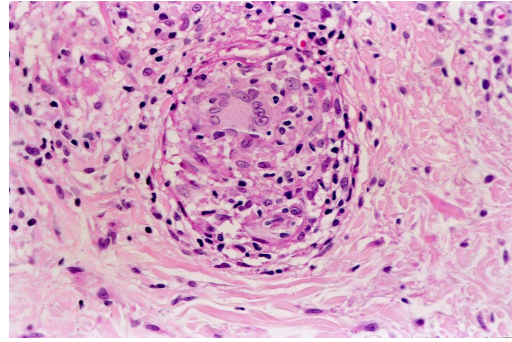


Figura 2: Granuloma tuberculóide. Em fases muito ativas, os granulomas mostram-se frouxos, com vacúolos claros peri-citoplasmáticos. HE. Aumento original: 160x.

Figure 2: Tuberculoid granuloma. Granulomas are loose in very active phases, with clear pericytoplasmatic vacuoles. HE. Original increase: 160x

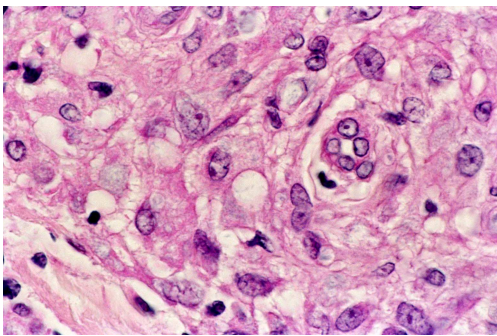


Figura 3: Macrófagos diferenciados não epitelióides (Hanseníase virchowiana ativa). Citoplasma abundante com vacúolos opacificados. HE. Aumento original: 400x.

Figure 3: Differentiated non-epithelioid macrophages (Active lepromatous leprosy). Abundant cytoplasm with vacuoles. HE. Original increase: 400x

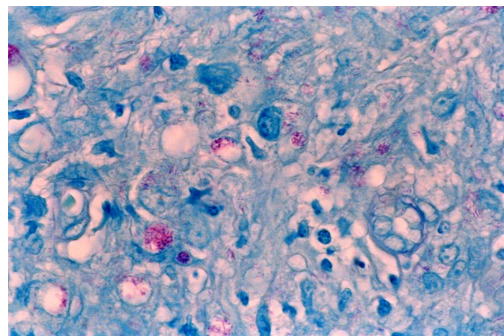


Figura 4: Bacilos no interior de vacúolos intracitoplasmáticos. Hanseníase virchowiana ativa. Faraco-Fite. Aumento original: 400x.

Figure 4: Bacilli inside intracytoplasmatic vacuoles. Active lepromatous leprosy. Faraco-Fite. Original increase: 400x

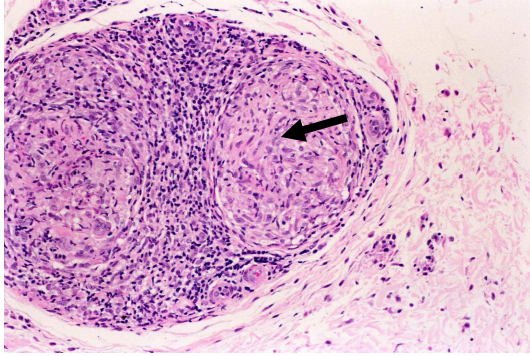


Figura 5: Hanseníase tuberculóide. Granuloma endoneural. HE. Aumento original: 80x.

Figure 5: Tuberculoid leprosy. Endoneural granuloma. HE. Original increase: 80x

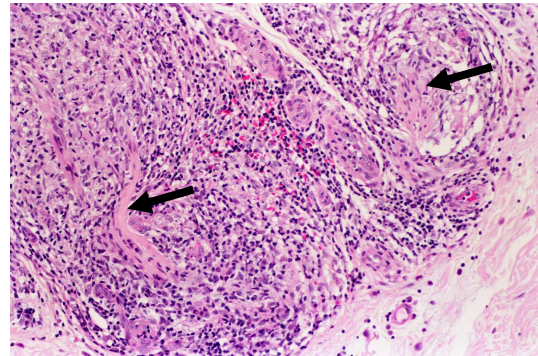


Figura 6: Hanseníase tuberculóide. Fragmentos de ramos nervosos no interior de granulomas. HE. Aumento original: 80x.

Figure 6: Tuberculoid leprosy. Fragments of nerve branches inside granulomas. HE. Original increase: 80x

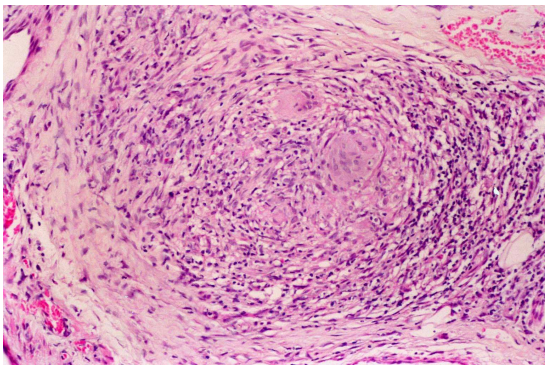


Figura 7: Hanseníase tuberculóide. Granuloma tuberculóide englobando segmentos de ramo nervoso. HE. Aumento original: 160x.

Figure 7: Tuberculoid leprosy. Tuberculoid granuloma involving segments of nerve branches. HE. Original increase: 160x

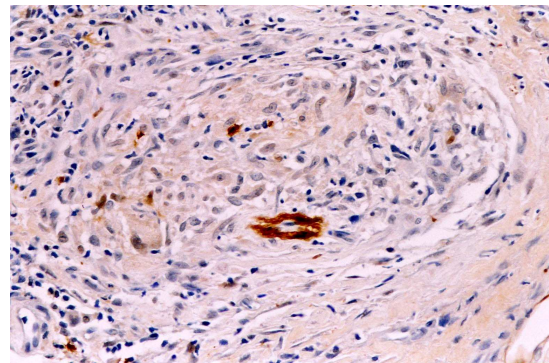


Figura 8: Hanseníase tuberculóide. Segmento de ramo nervoso dissociado no interior de granuloma. Imunoistoquímica anti-proteína S-100. Aumento original: 160x.

Figure 8: Tuberculoid leprosy. Dissociated segments of nerve branches inside the granuloma. Anti S-100 protein immunohistochemistry. Original increase: 160x

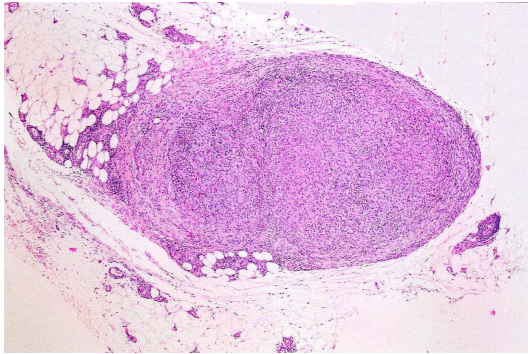


Figura 9: Hanseníase tuberculóide. Nódulo granulomatoso bem delimitado no sub-cutâneo. HE. Aumento original: 40x.

Figure 9: Tuberculoid leprosy. Well-defined granulomatous nodule in subcutaneous tissue. Original increase: 40x

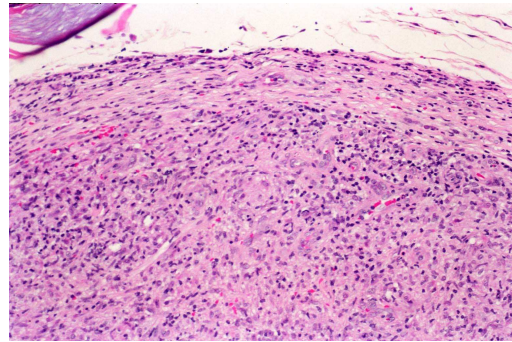


Figura 10: Detalhe da figura anterior. Perinervo infiltrado por células inflamatórias. HE. Aumento original: 160x.

Figure 10: Detail of the previous figure. Perinerve infiltrated with inflammatory cells. HE. Original increase: 160x

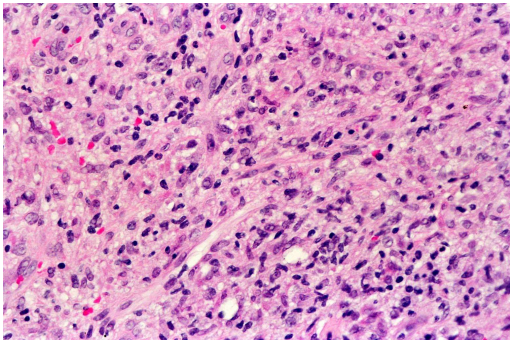


Figura 11: Detalhe da figura 9. Reação granulomatosa endoneural. HE. Aumento original: 160x.

Figure 10: Detail of figure 9. Endoneural granulomatous reaction. HE. Original increase: 160x

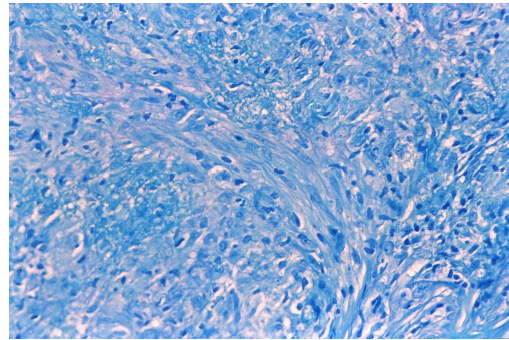


Figura 12: Detalhe da figura 9. Cortes para detecção de bacilos na mesma área da foto anterior, demonstram fragmentos de nervos no interior do granuloma. Faraco-Fite. Aumento original: 400x.

Figure 12: Detail of figure 9. Sections for detection of bacilli in the same area of previous figure demonstrating nerve fragments inside granulomas. Faraco-Fite. Original increase: 400x

Referências:

- 1 Ridley, DS, Jopling, WH. A classification of leprosy for research purposes. Lepr Rev 1962;33:119-28.

- 2 _____ . A classification of leprosy according to immunity: a five group system. *Int J Lep* 1966;34:255-73.
- 3 Basombrio, B, Cochrane, RG, Prieto, JG, Khanolkar, VR, Kitamura, K, Latapi, F, Rabello, FEA, Vegas, M, Wade, HW, Arnold, H. Comision of classification – Draft Report of Classification Committee. Memoria de VI Congreso Internacional de Leprologia. Madrid : Gobierno de España y Asociacion Internacional de la Lepra; 1953, pp. 75-86.
- 4 Rabello, E, Rabello Jr, F. Une classification clinico-epidemiologique des formes de la lèpre. *Rev Bras Leprae* 1938 ;6(3):229-243.
- 5 Job, CK. Pathology of leprosy. *In: Hastings, RC. Leprosy. 2nd ed. New York : Churchill – Livingstone; 1993, pp. 193-224.*
- 6 Lucas, S. Bacterial diseases. *In: Elder, D, Elenitsas, R, Jaworsky, C, Johnson Jr, B. Lever’s histopathology of the skin. 8nd ed. Philadelphia : Lippincott Raven; 1997, pp. 477-488.*
- 7 Ridley, DS. La biopsia de piel en la lepra. 2 ed. Basilea, Ciba-Geigy : 1987, pp. 59-60.