

## HISTOPATOLOGIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR POR LEISHMANIA BRAZILIENSIS BRAZILIENSIS

### 1. PADRÕES HISTOPATOLÓGICOS E ESTUDO EVOLUTIVO DAS LESÕES (\*)

Albino Verçosa de MAGALHAES (1), Mário A. P. MORAES (1), Alberto N. RAICK (1), Alejandro LLANOS-CUENTAS (2), Jackson M. L. COSTA (2), Cesar C. CUBA (2) & Phillip D. MARSDEN (2)

#### R E S U M O

Os autores analisam material de biópsias de 378 casos de Leishmaniose Tegumentar, causada por *Leishmania braziliensis braziliensis*, da localidade endêmica de Três Braços (Estado da Bahia). O parasitos, embora escassos, foram encontrados em 63,7% dos casos da forma cutânea e em 37,5% dos casos da forma mucosa. As alterações dérmicas ou do córion da mucosa permitiram identificar cinco padrões histopatológicos: 1) Reação Exsudativa Celular, constituída por um infiltrado histiolinfoplasmocitário; 2) Reação Exsudativa e Necrótica, na qual ocorre uma necrose no seio do infiltrado inflamatório; 3) Reação Exsudativa e Necrótico-Granulomatosa, que corresponde ao quadro descrito como inflamação crônica granulomatosa com necrose; 4) Reação Exsudativa e Granulomatosa, onde se observa uma reação granulomatosa desorganizada, sem que esteja presente necrose tecidual; 5) Reação Exsudativa e Tuberculóide, caracterizada pelo granuloma tuberculóide. O estudo evolutivo realizado em 49 casos, mostrou que houve uma mudança de padrão histopatológico observada, em biópsias sucessivas, em 63,2% dos casos da forma cutânea e em 45,4% dos casos da forma mucosa. Através desse estudo, é possível afirmar-se que o padrão de Reação Exsudativa Celular constitui o quadro inicial e final da lesão, com os demais padrões aparecendo interposto durante a evolução da doença.

**UNITERMOS:** Leishmaniose cutâneo — Mucosa — *Leishmania braziliensis* — Padrões histopatológicos — Evolução histopatológicas das lesões

#### I N T R O D U Ç Ã O

A patologia de Leishmaniose Tegumentar tem sido ultimamente objeto de diversos trabalhos (BRITO — 1982<sup>7</sup>, BRYCESON — 1969<sup>8</sup>, CONVIT & PINARDI — 1974<sup>10</sup>, ESPERANZA AZOQUE — 1983<sup>13</sup>, LAW-A-CHEE & col. — 1983<sup>17</sup>, MAGALHAES — 1979<sup>18</sup> — 1984<sup>20</sup>, MAGALHAES & col. — 1982<sup>24</sup> — 1983<sup>25</sup>, NICOLIS & col. — 1978<sup>30</sup>, RIDLEY — 1979<sup>35</sup>, RIDLEY & col. — 1980<sup>36</sup>, RIDLEY & RIDLEY — 1983<sup>38</sup>,

1984<sup>41</sup>), frutos do esforço para obter-se um melhor conhecimento sobre a patogênese da doença, o que decerto irá influenciar na conduta a ser adotada em cada caso.

O presente estudo, realizado com a mesma finalidade e utilizando material obtido por biópsias, encerra dois pontos de destaque. Um deles foi ter sido conduzido em uma área endê-

(\*) Trabalho realizado com auxílio do CNPq (Processos 40.6338/84 e 40.1186/85)

(1) Laboratório de Patologia do Departamento de Medicina Complementar da Universidade de Brasília. 70910 — Brasília, DF

(2) Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília

mica da doença, com população estável e sem grandes fluxos migratórios. Tal fato, e mais a presença constante de uma equipe médica no local, possibilitaram a detecção de quase todos os casos de Leishmaniose Tegumentar da área, bem como o acompanhamento da maioria dos pacientes por um período de até oito anos. O outro ponto importante refere-se à espécie do parasito encontrada na área em estudo: pelos métodos dos anticorpos monoclonais e das isoenzimas foi ela identificada como *Leishmania braziliensis braziliensis* (CUBA & col. 1984<sup>12</sup>). Em consequência, os resultados obtidos podem ser considerados como a expressão histopatológica da lesão causada por *Leishmania braziliensis braziliensis*, em população fixa de uma área endêmica de Leishmaniose Tegumentar.

Neste artigo, primeiro de uma série, procurar-se-á expor as alterações histopatológicas básicas e evolutivas vistas nas lesões causadas por *Leishmania braziliensis braziliensis*. Em artigos posteriores, além da caracterização da resposta imunitária — humoral e celular — nas lesões é intenção dos Autores propor uma classificação histopatológica, com alcance clínico.

## MATERIAL E MÉTODOS

Para o reconhecimento das alterações histopatológicas, utilizaram-se 378 casos de Leishmaniose Tegumentar da localidade de Três Braços (Estado da Bahia), dos quais 307 (81,4%) eram de portadores de lesões exclusivamente cutâneas, 54 (14,2%) de portadores de lesões exclusivamente mucosas e 17 (4,4%) de portadores de lesões cutâneo-mucosas. O material dos casos com lesões cutâneo-mucosas foi incluído, de acordo com o local da lesão biopsiada, no primeiro (7 casos) ou no segundo (10 casos) grupo.

Três Braços ou Ilha Formosa fica situada na zona da mata do planalto da Conquista, nos limites dos Municípios baianos de Cravolândia, Ubaira e Wenceslau Guimarães. Trata-se de uma região endêmica para Leishmaniose Tegumentar, cujo agente tem sido repetidamente identificado como *Leishmania braziliensis braziliensis* (CUBA & col. 1984<sup>12</sup>).

Em 49 pacientes praticaram-se biópsias seccionais, com intervalos de tempo variáveis,

durante a evolução espontânea ou sob tratamento da doença. O material foi utilizado para estudo do comportamento evolutivo das lesões.

Para as biópsias utilizou-se um punch de 5mm de diâmetro; os fragmentos removidos eram fixados em FMA (de LOWY, modificado por RIDLEY & RIDLEY — 1975<sup>37</sup>), durante 2 a 4 horas, e depois transferidos para álcool a 80%, antes do envio ao Laboratório de Patologia onde se efetuava o processamento do material. Após desidratação e diafanização eram os fragmentos embebidos em parafina e seccionados em cortes semi-seriados, na espessura de 3  $\mu$ m, por meio de micrótomo rotativo. A montagem em lâminas se fez com o uso de adesivo. Todos os cortes foram corados pelo método da Hematoxilina & Eosina e, quando necessário, pelos métodos de Giemsa e PAS.

Os achados histopatológicos receberam avaliação semi-quantitativa, mediante o uso da escala de graduação de RIDLEY (BJUNE & col. 1976<sup>6</sup>), originalmente desenvolvida para hanseníase e modificada por um dos Autores (MAGALHÃES — 1984<sup>20</sup>).

A fim de verificar a associação das variáveis, em escala nominal, utilizou-se o teste estatístico do Qui-quadrado ( $\chi^2$ ), para grandes amostras, e o teste de FISHER, para pequenas amostras ( $n \leq 40$ ) (CAMPOS — 1983<sup>9</sup>).

## RESULTADOS

Nas formas cutâneas, as alterações epidérmicas encontradas não se mostraram significativas, mas guardavam relação com o tipo de lesão e o tempo de evolução. As lesões ulceradas, que representaram a maioria dos casos, exibiam graus variáveis de espessamento epidérmico nas bordas, constituindo a hiperplasia pseudoepiteliomatosa, em seus diversos níveis. Nas formas mucosas, as modificações do epitélio de revestimento foram bem modestas. Como tais alterações são inespecíficas e reacionais à infiltração do conjuntivo, não foram elas valorizadas para o estabelecimento dos padrões histopatológicos das lesões.

A pesquisa de parasitos nos cortes mostrou que estes eram escassos em todas as seções histopatológicas mas, apesar dessa escassez, estavam presentes em 63,7% dos casos da

forma cutânea (200/314) e em 37,5% dos casos da forma mucosa (24/64). Verificou-se, também, que os parasitos apareceram significativamente em maior número nas lesões com menor tempo de evolução. Quando se comparou a pesquisa de parasitos em secções histopatológicas com aquela feita através de métodos parasitológicos (esfregaço, inoculação em hamster e cultura), verificou-se uma concordância média de achados em 69,1% dos casos (186/268).

As alterações dérmicas ou do córion das membranas mucosas, depois de convenientemente identificadas, permitiram o reconhecimento de cinco padrões histopatológicos: 1) Reação Exsudativa Celular; 2) Reação Exsudativa e Necrótica; 3) Reação Exsudativa e Necrótico-Granulomatosa; 4) Reação Exsudativa e Granulomatosa; 5) Reação Exsudativa e Tuberculóide (Tabela I).

TABELA I  
Leishmaniose tegumentar por *Leishmania braziliensis braziliensis* padrões histopatológicos

Padrões histopatológicos		Formas	Cutâneas	Formas	Mucosas	Total
		F	(%)	F	(%)	
Reação exsudativa celular	Infiltrado histiolinfoplasmocitário dérmico ou do córion da mucosa com proporções celulares que tendem para a equivalência.	128	40,9	48	75,2	176
Reação exsudativa e necrótica	Necrose tissular no derma ou no córion da mucosa de amplitude variável, arredondada ou oval, além do infiltrado histiolinfoplasmocitário. A necrose pode apresentar-se sob os tipos granulocitário, poeira nuclear ou eosinofílico.	12	3,8	0	0	12
Reação exsudativa e necrótico-granulomatosa	Reação granulomatosa desorganizada ao redor ou nas proximidades da área de necrose tissular, caracterizada pela presença de macrófagos ativados e de células gigantes. Presença de infiltrado histiolinfoplasmocitário.	82	26,1	6	9,3	88
Reação exsudativa e granulomatosa	Reação granulomatosa desorganizada sem a presença de necrose tissular. Presença de infiltrado histiolinfoplasmocitário	72	22,9	7	10,9	79
Reação exsudativa e tuberculóide	Reação granulomatosa constituída por macrófagos, células epitelióides e células gigantes, dispostos em arranjos tuberculóides bem delimitados, além do infiltrado histiolinfoplasmocitário	20	6,3	3	4,6	23
Total		314	100,0	64	100,0	378

### 1) Reação Exsudativa Celular (REC)

Este padrão foi encontrado em 40,9% dos casos da forma cutânea (128/314) e em 75,2% dos casos da forma mucosa (48/64) — Uma diferença significativa estatisticamente. O quadro histopatológico correspondeu àquele comumente descrito como processo inflamatório crônico inespecífico, não havendo necrose exceto na área de ulceração. O padrão era constituído por infiltrado histiolinfoplasmocitário, com proporções celulares que tendiam para a equivalência (Fig. 1). Nas lesões residuais, após a cura clínica, o infiltrado aparecia formado exclusivamente por escassos linfócitos, dispersos ou constituindo exíguos aglomerados no edema ou no córion da mucosa.

### 2) Reação Exsudativa e Necrótica (REN)

Este padrão apareceu somente em 3,8% dos casos da forma cutânea (12/314), e correspondeu ao quadro de inflamação crônica inespecífica, com necrose. A parte necrosada era vista no seio do infiltrado inflamatório, e caracterizava-se por ter forma arredondada ou oval, amplitude variável, contornos irregulares e está quase sempre próxima à úlcera, muito embora tenha sido, também, observada longe dela.

A necrose apresentou três tipos básicos: a) tipo granulocitário (GN) formado por área de desintegração tecidual, com numerosos granulócitos neutrófilos no seio da lesão (Fig. 2)



b) tipo poeira nuclear (P) onde a área de necrose tecidual apresentou-se desprovida de células, exibindo apenas detritos celulares (poei-

ra nuclear) (Fig. 3) e c) tipo eosinofílico (E) — onde a área de necrose era eosinofílica, entremeada por filamentos de fibrina (Fig. 4).

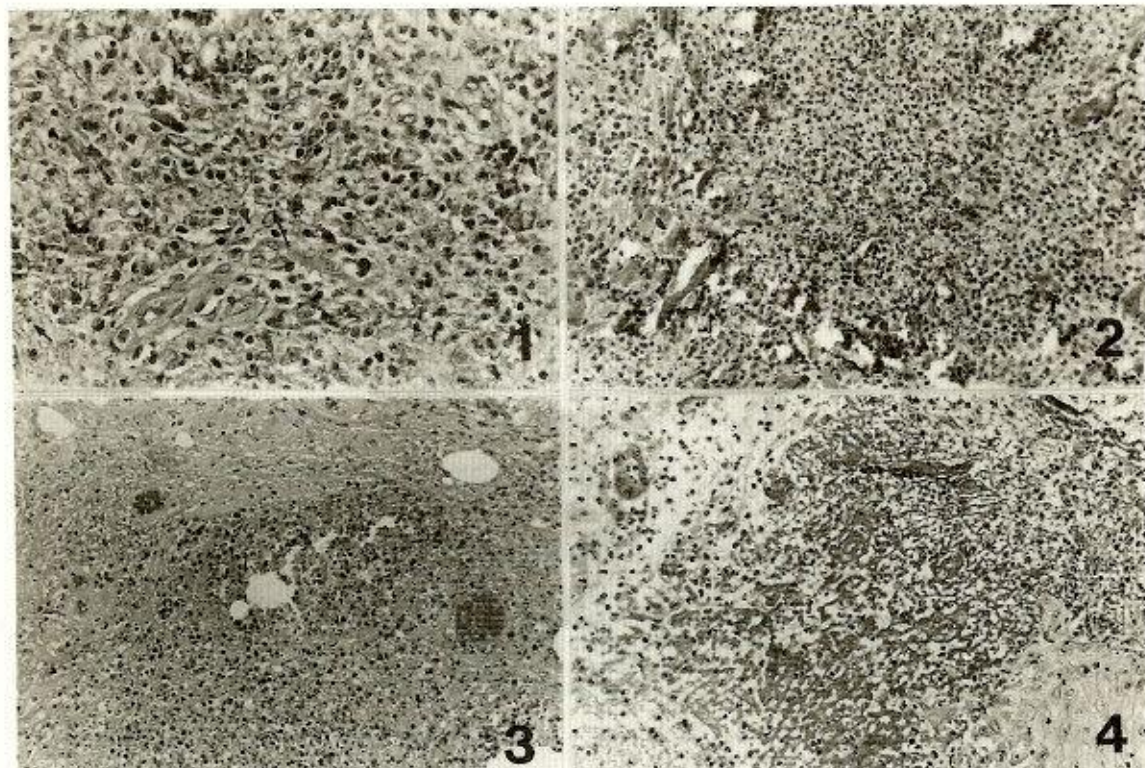


Fig. 1 — REAÇÃO EXSUDATIVA CELULAR. Infiltrado histioplasmocitário. Presença de parasitos no interstício (setas). 320 ×

Fig. 2 — REAÇÃO EXSUDATIVA E NECRÓTICA. Área de necrose do tipo granulocitário. 160 ×

Fig. 3 — REAÇÃO EXSUDATIVA E NECRÓTICA. Necrose extensa do tipo poeira nuclear. 160 ×

Fig. 4 — REAÇÃO EXSUDATIVA E NECRÓTICA. Necrose extensa do tipo eosinofílico. 160 ×

Algumas vezes foram observados tipos mistos de necrose.

Em 33,3% dos casos (8/12) verificou-se a presença de vasculite aguda, próxima à área de necrose, comprometendo pequenas vênulas, cujas paredes estavam espessadas por depósito de material hialino e filamentosos. Alguns granulócitos neutrófilos foram vistos infiltrando suas camadas (Fig. 5). Essa vasculite, independente da área de necrose, ocorreu no padrão de Reação Exsudativa Celular em 4,7% dos casos (6/128).

### 3) Reação Exudativa e Necrótico-Granulomatosa (RENG)

Este padrão foi observado em 26,1% dos casos da forma cutânea (82/314) e em 9,3% dos

casos da forma mucosa (6/64) — diferença estatisticamente significativa — e correspondeu ao quadro descrito como inflamação crônica granulomatosa acompanhada de necrose. Neste padrão, além da presença do infiltrado celular e da necrose, notou-se ainda reação granulomatosa desorganizada, sempre ao redor ou nas proximidades da área necrosada (Fig. 6) Essa reação granulomatosa caracterizava-se pela presença de macrófagos — a maioria com sinais de ativação — e células gigantes imaturas ou plenamente desenvolvidas, em proporções variáveis. A reação, contudo, não produzia granuloma organizado, pois seus elementos constituintes ficavam dispersos no derma ou no córion da mucosa. As células gigantes eram geralmente do tipo corpo estranho, das quais algumas imaturas, apresentavam-se com pou



cos núcleos ou com estes desordenados. Células gigantes do tipo Langhans, embora raras, também foram encontradas. Em 18,3% dos casos (15/82) notou-se a presença de vasculite aguda, nas proximidades da reação necrótico-granulomatosa, com as mesmas características já descritas.

#### 4) Reação Exsudativa e Granulomatosa (REG)

Constatou-se este padrão em 22,9% dos casos da forma cutânea (72/314) e em 10,9% dos casos da forma mucosa (7/64), diferença esta estatisticamente significativa. O padrão correspondeu ao quadro histopatológico descrito como inflamação crônica granulomatosa desorganizada, sem que estivesse presente a necrose tecidual. Os macrófagos e as células gigantes em tudo se assemelhavam ao que se observou

na reação anterior, principalmente quanto à forma e disposição celulares (Fig. 7). Em 2,8% dos casos pertencentes à forma cutânea (2/72) também se observou a vasculite aguda.

#### 5) Reação Exsudativa e Tuberculóide (RET)

Este padrão foi observado em 6,3% dos casos da forma cutânea (20/314) e em 4,6% dos casos da forma mucosa (3/64), não havendo diferença estatística entre os dois grupos. O padrão correspondeu ao quadro histopatológico descrito como inflamação crônica granulomatosa tuberculóide. Representou o tipo mais raro, sendo formado por granulomas organizados cujos constituintes — macrófagos, células epitelióides e células gigantes — dispunham-se em arranjos tuberculóides bem delimitados (Fig. 8).

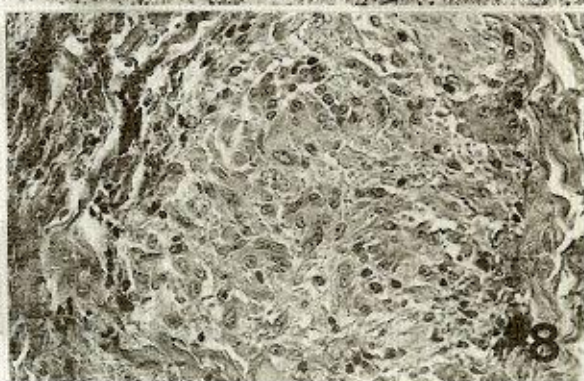
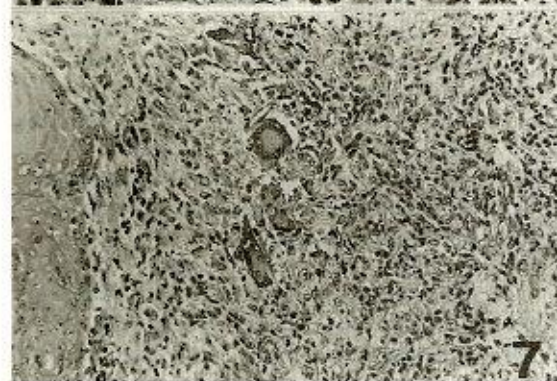
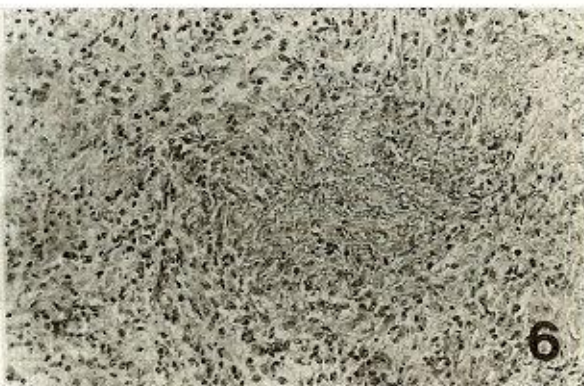
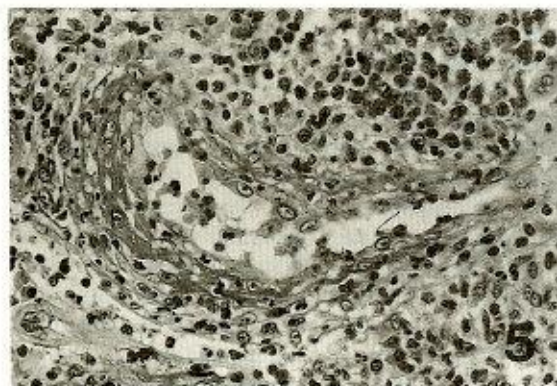


Fig. 5 — REAÇÃO EXSUDATIVA E NECRÓTICA. Vasculite aguda. Vênula pós-capilar com depósito de material hialino e filamentosos na parede que está infiltrada por granulócitos neutrófilos. 320 ×

Fig. 6 — REAÇÃO EXSUDATIVA E NECRÓTICO-GRANULOMATOSA. Área de necrose do tipo eosinofílico, rodeada por macrófagos ativados. 160 ×

Fig. 7 — REAÇÃO EXSUDATIVA E GRANULOMATOSA. Granuloma desorganizado com células gigantes fagocitando restos de material necrótico. 160 ×

Fig. 8 — REAÇÃO EXSUDATIVA E TUBERCULOIDE. Granuloma organizado constituído por células epitelióides e células gigantes. 320 ×

Em 49 casos (38 da forma cutânea e 11 da forma mucosa), duas ou mais biópsias foram tomadas de cada paciente, durante a evolução espontânea ou na vigência de um dos esquemas terapêuticos. Pelo estudo dessas biópsias pôde-se observar três tipos principais de evolução:

A — Manutenção do padrão histológico da primeira biópsia — tipo observado em 36,8% dos casos da forma cutânea (14/38) e em 54,6% dos casos da forma mucosa (6/11);

B — Mudança de um padrão histopatológico para outro — tipo constatado em 47,4% dos casos da forma cutânea (18/38) e em 45,4% dos casos da forma mucosa (5/11). Em 27,8% dos casos da forma cutânea (5/18) e em 40,0% dos casos da forma mucosa (2/5), houve um tipo de mudança progressivo a partir do padrão de Reação Exsudativa Celular. Em 72,2% dos casos da forma cutânea (13/18) e em 60,0% dos casos da forma mucosa (3/5), houve um tipo de mudança regressivo que culminou com o padrão de Reação Exsudativa Celular.

C — Evolução cíclica — tipo encontrado em 15,8% dos casos da forma cutânea (6/38) e em nenhum caso da forma mucosa.

A Fig. 9 resume os achados observados no estudo evolutivo das lesões.

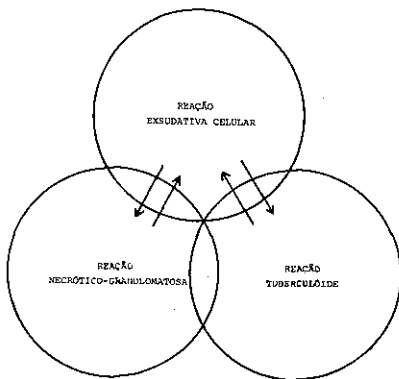


Fig. 9 — Sequência evolutiva das lesões de leishmaniose tegumentar

## DISCUSSÃO

As alterações epidérmicas ou do epitélio de revestimento mucoso, já referidas em trabalhos anteriores (MAGALHÃES — 1979<sup>18</sup> e MAGALHÃES, CHIARINI & RAICK — 1982<sup>21</sup>) são

inespecíficas e reacionais ao processo inflamatório sediado no derma ou no córion. Com a regressão do processo, sob terapêutica ou por involução espontânea, o epitélio retorna ao seu aspecto habitual. Em vista disso, os padrões histopatológicos, aqui descritos, foram baseados, exclusivamente, nas alterações dérmicas ou do córion da mucosa.

O quadro histopatológico na Leishmaniose Tegumentar está representado por inflamação crônica, frequentemente granulomatosa que compromete o derma ou o córion da mucosa, em extensão variável. Esse quadro, também observado em outros processos patológicos não particulariza a doença, cujo diagnóstico só pode ser estabelecido pelo encontro do parasito. Contudo, sendo as formas amastigotas quase sempre escassas ou inexistentes nas lesões, é importante que algumas alterações histopatológicas peculiares à Leishmaniose Tegumentar sejam identificadas. Os achados histopatológicos que neste trabalho se mostraram mais característicos foram a necrose tecidual, em suas diversas expressões morfológicas, e a reação granulomatosa desorganizada que a ela frequentemente se associa. Esta reação granulomatosa, quando isolada, também pode sugerir o diagnóstico de Leishmaniose Tegumentar, principalmente se existirem resíduos da necrose precedente. Nos casos onde o quadro histopatológico é constituído por infiltrado histiolinfoplasmocitário, sem parasitos, o que corresponde a maioria, a plasmocitose representaria um elemento sugestivo, pois geralmente é bastante acentuada na Leishmaniose Tegumentar. Nos poucos casos onde há presença de granulomas tuberculóides nas lesões, constitui valioso dado clínico, para ajudar no diagnóstico, o resultado da intradermoreação, a qual encontra-se exacerbada, principalmente nos casos de longa duração.

A pesquisa de parasitos nas seções histopatológicas foi uma tarefa trabalhosa, devido à sua escassez nos tecidos; não obstante, foram eles encontrados em 63,7% dos casos da forma cutânea e em 37,5% dos casos da forma mucosa (24/64). Os parasitos situavam-se principalmente nas papilas dérmicas, em zonas onde o infiltrado é mais denso ou, então, nas proximidades das áreas de necrose. As lesões recentes continham parasitos mais frequentemente

te que as lesões antigas — diferença estatisticamente significativa —, o que coincide com dados já publicados (MONTENEGRO — 1924<sup>29</sup>, PESSOA & BARRETTO — 1948<sup>32</sup>, AZULAY — 1952<sup>3</sup>, MARROQUIN & BIAGI — 1957<sup>26</sup>, FURTADO — 1980<sup>14</sup> e MAGALHÃES & col. — 1982<sup>21</sup>).

Dos cinco padrões histopatológicos descritos, a Reação Exsudativa Celular constituiu o mais frequentemente observado, tanto nas formas cutâneas como nas mucosas. Esse padrão, que é formado por infiltrado histiolinfoplasmocitário, foi considerado uma reação de base, uma vez que seus elementos em maior ou menor proporção são também encontrados nos demais padrões. Em 47,3% dos casos exibindo este padrão, na forma cutânea, o período de evolução era inferior a 2 meses, o que sugere constituir ele a primeira reação do organismo à presença do parasito nos tecidos.

O padrão de Reação Exsudativa e Necrótica apareceu em número reduzido de casos da forma cutânea. A necrose, seu elemento principal, deve representar alteração fugaz, logo associando-se ao granuloma reacional, para constituir a Reação Exsudativa e Necrótica-Granulomatosa. O padrão de Reação Exsudativa e Necrótica surgiu precocemente, tendo sido observado com um tempo de evolução inferior a dois meses, em 91,7% dos casos, achado este de significância estatística.

A necrose tecidual na Leishmaniose Tegumentar foi vista por KLOTZ & LINDENBERG — 1923<sup>15</sup>, PESSOA & BARRETTO — 1948<sup>32</sup>, AZULAY — 1952<sup>3</sup>, BITTENCOURT & ANDRADE — 1967<sup>4</sup>, RIDLEY — 1979<sup>35</sup> — 1980<sup>36</sup>, MAGALHÃES — 1979<sup>13</sup>, MAGALHÃES & col. — 1982<sup>21,24</sup> — 1983<sup>25</sup> — 1984<sup>22,23</sup>, RIDLEY & RIDLEY — 1983<sup>38</sup> — 1984<sup>41</sup>. Para RIDLEY — 1979<sup>35</sup> ocorre necrose quando há quantidade ótima de antígeno para induzi-la, o que acontece ao nível do índice parasitário + 3.

BITTENCOURT & ANDRADE — 1967<sup>4</sup> encontraram, junto com a necrose, células gigantes fagocitando restos celulares e material fibrinóide. MONROY & col. — 1980<sup>28</sup> verificaram, na Leishmaniose do cobaio por *Leishmania enriettii*, necrose maciça de macrófagos na área central da lesão, densamente parasitada e que tinha início quando os níveis de anticor-

pos tornavam-se ascendentes. Para esses Autores, cujos resultados corroboram o pensamento de RIDLEY — 1979<sup>35</sup>, deve existir mais de um mecanismo de combate aos parasitos: na fase inicial, a maioria das formas amastigotas seria eliminada, junto com o material necrótico, através da úlcera e, em fase posterior, ocorreria a degradação dos parasitos remanescentes a nível celular, precedendo a resolução. ANDRADE & col. — 1984<sup>1,2</sup>, em material experimental, verificaram que a necrose fibrinóide aparecia quando os sinais de hipersensibilidade tardia tornavam-se evidentes. Para esses Autores, a necrose seria o mecanismo mais saliente de degradação; através dele os parasitos ficariam expostos às condições adversas do interstício do camundongo A/J, e dessa maneira haveria a eliminação das formas amastigotas da lesão.

Os resultados do presente trabalho, que contrariam a interpretação dada ao fenômeno por ANDRADE & col. — 1984<sup>1,2</sup>, em material experimental, encontram-se de acordo com a interpretação de RIDLEY — 1979<sup>35</sup>, e são reforçados pelos achados de MONROY & col. — 1980<sup>28</sup>, onde a necrose ocorreu quando os níveis de anticorpos tornaram-se ascendentes. Com a demonstração da presença nas áreas de necrose, de componentes do hospedeiro que participam dos imunocomplexos — imunoglobulinas, complemento e fibrina (MAGALHÃES — 1984<sup>20</sup>) —, confirmada pelo trabalho de RIDLEY & RIDLEY — 1984<sup>41</sup> na Leishmaniose Cutânea do Velho Mundo, há muita probabilidade que esta lesão seja devida a uma reação antígeno-anticorpo a nível tecidual, com discreto excesso de antígenos (THEOFILOPOULOS & DIXON — 1980<sup>46</sup>, RIDLEY, MARIANAYAGAM & SPECTOR — 1982<sup>40</sup>). Os modelos de CRAWFORD & col. — 1982<sup>11</sup> e de BJORK & SMEDEGARD — 1984<sup>5</sup>, reproduzindo experimentalmente o fenômeno de ARTHUS, espelham a dinâmica das alterações que devem ocorrer na Leishmaniose Tegumentar humana.

O padrão de Reação Exsudativa e Necrótica-Granulomatosa parece representar o quadro mais característico da doença. A reação granulomatosa na Leishmaniose Tegumentar pode surgir associada à necrose ou não. Quando associada à necrose, apresenta-se constituída por macrófagos ativados e células gigantes tipo



corpo estranho, dispostos na vizinhança da área de necrose, algumas vezes circunscrevendo-a, mas sempre apresentando caráter desorganizado. Esse tipo de reação granulomatosa foi interpretado como de origem pós-necrótica, conforme referido por RIDLEY — 1979<sup>35</sup> e demonstrado, experimentalmente, por SPECTOR & HEESON — 1969<sup>44</sup> e, mais recentemente, por SPECTOR & col. — 1982<sup>45</sup> e RIDLEY & col. 1982<sup>40</sup>.

Nesse padrão ocorreu a maior frequência de parasitos, com alta significância estatística, para os casos da forma cutânea. Este dado confirma os achados de RIDLEY — 1979<sup>35</sup>, o qual encontrou necrose em todos os casos em que o índice parasitário alcançou a nível +3.

O padrão de Reação Exsudativa e Granulomatosa é constituído por granuloma desorganizado, contendo macrófagos e células gigantes, estas principalmente do tipo corpo estranho. Nos casos deste padrão foram vistos exíguos depósitos de imunoglobulinas, complemento e fibrina, material considerado como resíduo da reação encontrada no padrão anterior<sup>20</sup>. A reação granulomatosa na Leishmaniose Tegumentar já fora assinalada na literatura por MONTENEGRO — 1924<sup>29</sup>, AZULAY — 1952<sup>3</sup>, BITTENCOURT & ANDRADE — 1967<sup>4</sup>, RIDLEY — 1979<sup>35</sup>, RIDLEY & col. — 1980<sup>36</sup>, MAGALHÃES — 1979<sup>18</sup> — 1984<sup>20</sup>, MAGALHÃES & col. — 1982<sup>24</sup> — 1983<sup>23</sup> — 1984<sup>23</sup>.

A Reação Exsudativa e Tuberculóide foi o padrão menos observado. Está representado por granuloma de células epitelióides e células gigantes de tipo Langhans, que se dispõem de modo organizado, como é peculiar ao granuloma tuberculóide. A maioria dos Autores refere esse tipo de reação, principalmente em casos de longa duração (KLOTZ & LINDENBERG — 1923<sup>15</sup>, PESSOA & BARRETTO — 1948<sup>32</sup>, AZULAY — 1952<sup>3</sup>, MARROQUIN & BIAGI — 1957<sup>26</sup>, SAMPAIO & col. — 1960<sup>42</sup>, PETIT — 1962<sup>33</sup>, KURBAN & col. — 1966<sup>16</sup>, BITTENCOURT & ANDRADE — 1967<sup>4</sup>, BRYCESON — 1969<sup>3</sup>, QUENUM & DESTOMBES — 1976<sup>34</sup>, NICOLIS & col. — 1978<sup>30</sup>, PEREIRA — 1979<sup>31</sup>, MAGALHÃES — 1979<sup>18</sup>, SANGÜEZA & CARDENAS — 1981<sup>43</sup>, BRITO — 1982<sup>7</sup>, MAGALHÃES & col. — 1982<sup>21</sup>, MAGALHÃES & col. — 1982<sup>24</sup> — 1983<sup>25</sup> — 1984<sup>23</sup>, MENDONÇA

& col. — 1983<sup>27</sup>, RIDLEY & RIDLEY — 1983<sup>38</sup> — 1984<sup>39</sup>).

O exame das biópsias seqüenciais, obtida de 49 pacientes, mostrou que em 63,2% dos casos da forma cutânea (24/38) e em 45,4% dos casos da forma mucosa (5/11) houve modificação do padrão histopatológico da biópsia inicial. Isso indica que na maioria dos casos, o padrão histopatológico nem sempre permanece estático mas sofre modificações com o progredir ou regredir da lesão, corroborando os achados de KLOTZ & LINDENBERG — 1923<sup>15</sup>, MONTENEGRO — 1924<sup>29</sup>, PESSOA & BARRETTO — 1948<sup>32</sup>, AZULAY — 1952<sup>3</sup>, SANGÜEZA & CARDENAS — 1981<sup>43</sup> e SAMPAIO & col. — 1982<sup>42</sup>. Assim é possível afirmar-se que o padrão de Reação Exsudativa Celular deve constituir o quadro inicial e final da lesão, com os demais padrões aparecendo interpostos durante a evolução da doença. Com efeito, o padrão de Reação Exsudativa e Necrótica pode evoluir para o padrão de Reação Exsudativa e Necrótica Granulomatosa, e deste para o padrão de Reação Exsudativa e Granulomatosa, parecendo constituírem os três, etapas de um mesmo processo, de caráter transitório, que se superpõe à reação de base. Da mesma maneira o padrão de Reação Exsudativa e Tuberculóide também se seguiu ao padrão de Reação Exsudativa Celular e a este padrão retorna com a involução da doença sob terapêutica, mas metade dos casos enquadrados neste padrão manteve-se sem modificação. Nos casos da forma mucosa, todos os que apresentaram o padrão de Reação Exsudativa e Tuberculóide involuíram para o padrão de Reação Exsudativa Celular, com o tratamento.

## SUMMARY

**Histopathology of mucocutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis braziliensis*. 1. Histological patterns and evolutive study of the lesions**

The Authors describe the histopathological findings observed in biopsies from 378 cases of Mucocutaneous Leishmaniasis, caused by *Leishmania braziliensis braziliensis*. All the patients lived in the locality of Três Braços, State of Bahia, an endemic area of Leishmaniasis in Brazil. Parasites were found in 63.7%



of patients with cutaneous form and in 35.7% of cases with mucous lesions, although always in reduced number. Histopathologic findings allowed the characterization of five different patterns: 1. Exsudative-cellular reaction, due to infiltration of histiocytes, lymphocytes and plasm cells; 2. Exsudative-necrotic reaction, characterized by the association of necrosis with cellular infiltration; 3. Exsudative and necrotic-granulomatous reaction, corresponding to pattern described as chronic-granulomatous inflammation with necrosis; 4. Exsudative-granulomatous reaction, characterized a disorganized granulomatous reaction, without tissue necrosis; 5. Exsudative-tuberculoid reaction — in which a typical tuberculoid granuloma is formed. The follow-up study in 49 patients showed, in successive biopsies, changes in the histopathologic patterns in 63.2% of cutaneous forms and in 45.4% of the mucous forms. It was concluded that the exsudative-cellular reaction represents both the inicial and final pattern of Mucocutaneous Leishmaniasis lesion. The other four histopathologic patterns characterize intermediate forms found during the evolution of the disease.

### AGRADECIMENTOS

Os Autores agradecem à Sra. Justina Martins Medeiros e à Sra. Rosa Maria Parreira Antonino pelo esmero nas colorações especiais e ao Sr. Pedro Berto de Araújo e ao Sr. Bráulio Silva Filho pelos trabalhos de histotecnologia.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDRADE, Z. A.; REED, S. G.; ROTERS, S. B. & SADIGURSKY, M. — Immunopathology of experimental Leishmaniasis. *Amer. J. Path.*, 114: 137-148, 1984.
2. ANDRADE, Z. A.; REED, S. G.; ROTERS, S. B. & SADIGURSKY, M. — Patogenia da Leishmaniose Cutânea Experimental (importância da necrose na eliminação dos parasitos das lesões). *Rev. Soc. brasil. Med. trop.*, 17: 187-197, 1984.
3. AZULAY, R. D. — Leishmaniose tegumentar. Rio de Janeiro, 1952. (Tese).
4. BITTENCOURT, A. L. & ANDRADE, Z. — Aspectos imunopatológicos na Leishmaniose cutâneo-mucosa. *Hospital* (Rio de J.), 71: 975-983, 1967.
5. BJORK, J. & SMEDEGARD, G. — The microvasculature of the hamster cheek pouch as a model for studying acute immune-complex-induced inflammatory reactions. *Int. Arch. Allergy*, 74: 178-195, 1984.
6. BJUNE, G.; BARNETSON, R. S. T. C.; RIDLEY, D. S. & KRONVALL, G. — Lymphocyte transformation test in leprosy. Correlation of the response with inflammation of lesions. *Clin. exper. Immunol.*, 25: 85-94, 1976.
7. BRITO, A. C. — Aspectos histopatológicos da Leishmaniose tegumentar americana. *An. bras. Derm.*, 57: 145-146, 1982.
8. BRYCESON, A. D. M. — Diffuse cutaneous Leishmaniasis in Ethiopia. I. The clinical and histological feature of the disease. *Trans. royal Soc. trop. Med. Hyg.*, 69: 443-449, 1975.
9. CAMPOS, H. — Estatística experimental não-paramétrica. 4.ª ed. Piracicaba, ESALQ, 1983. 349 p.
10. CONVIT, J. & FINARDI, M. E. — Cutaneous Leishmaniasis. The clinical and immunological spectrum in South America. In: *Trypanosomiasis and leishmaniasis with special reference to Chagas' disease*. Amsterdam, Elsevier, 1974. p. 159-169. (Ciba Foundation Symposium 20).
11. CRAWFORD, J. P.; MOVAT, H. Z.; RENADINE, N. S. & HAY, J. B. — Pathways to inflammation induced by immune complexes: development of the Arthus reaction. *Fed. Proc.*, 41: 2583-2587, 1982.
12. CUBA, C. C.; MARSDEN, P. D.; BARRETO, A. C.; ROITMAN, I.; VEXENAT, A.; DE LIMA, L. & DE SA, M. H. — Identification of human stocks of *Leishmania* spp isolated from patients with Mucocutaneous Leishmaniasis in Três Braços, Bahia — Brazil. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 78: 708-709, 1984.
13. ESPERANZA AZOUGUE, C. — Diagnóstico histopatológico de la Leishmaniasis cutánea y cutáneo-mucosa en Bolivia. *Mem. Inst. Osw. Cruz*, 78: 13-20, 1983.
14. FURTADO, T. — Critérios para o diagnóstico da Leishmaniose tegumentar americana. *An. bras. Derm.*, 55: 81-86, 1980.
15. KLOTZ, O. & LINDENBERG, H. — The pathology of Leishmaniasis of the nose. *Amer. J. trop. Med.*, 3: 117-141, 1923.
16. KURBAN, A. K.; MALAK, J. A.; FARAH, F. S. & CHAGLIASSIAN, H. T. — Histopathology of cutaneous leishmaniasis. *Arch. Derm.*, 93: 396-401, 1966.
17. LOWA-CHEE, R. M.; ROSE, P. & RIDLEY, D. S. — An outbreak of Cutaneous Leishmaniasis in Guyana: epidemiology, clinical and laboratory aspects. *Ann. trop. Med. Parasit.*, 77: 255-260, 1983.
18. MAGALHÃES, A. V. — Leishmaniose tegumentar na região Amazônica e região centro-oeste. Estudo clínico-patológico comparativo. Belo Horizonte, 1979. (Dissertação de mestrado).
19. MAGALHÃES, A. V. — Patologia da leishmaniose tegumentar. In: *REUNIAO NACIONAL SOBRE PESQUISA*

- EM LEISHMANIOSE, 1., São Paulo, 1984. *Anais. São Paulo, Laboratório de Patologia de Moléstias Infecciosas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, 1984.
20. MAGALHÃES, A. V. — Histopatologia da leishmaniose tegumentar em Três Braços (BA). Belo Horizonte, 1984. (Tese de doutoramento).
21. MAGALHÃES, A. V.; CHIARINI, L. H. & RAICK, A. N. — Histopatologia da leishmaniose tegumentar. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 24: 268-276, 1982.
22. MAGALHÃES, A. V.; LLANOS, A.; COSTA, J. M. L.; ARAÚJO, P. B.; ANTONINO, R. M. P.; MEDEIROS, J. M.; ROCHA, M. S. P.; CUBA, C. A. C.; BARRETTO, A. C.; ROSA, A. C. O. C.; MARSDEN, P. D. & RAICK, A. N. — Patologia da leishmaniose tegumentar em Três Braços (BA). 3. Resposta humoral. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 20., Salvador, 1984. Programa e resumos. Salvador, Gráfica Econômico, 1984. p. 100-101.
23. MAGALHÃES, A. V.; LLANOS, A.; COSTA, J. M. L.; ARAÚJO, P. B.; ANTONINO, R. M. P.; MEDEIROS, J. M.; ROCHA, M. S. P.; CUBA, C. A. C.; BARRETTO, A. C.; ROSA, A. C. O. C.; MARSDEN, P. D. & RAICK, A. N. — Patologia da leishmaniose tegumentar em Três Braços (BA). 4. Resposta celular. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 20., Salvador, 1984. Programa e resumos. Salvador, Gráfica Econômico, 1984. p. 101.
24. MAGALHÃES, A. V.; LLANOS, A.; CUBA, C.; ARAÚJO, P. B.; PARREIRAS, R. M.; MEDEIROS, J. M. & RAICK, A. N. — Aspectos imuno-histológicos na leishmaniose tegumentar. In: CONGRESSO DA REGIÃO CENTRO-LESTE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGISTAS, 6., Uberlândia, 1982. *Anais*. p. 68-69.
25. MAGALHÃES, A. V.; LLANOS, A.; CUBA, C. C.; BARRETTO, A. C.; MARSDEN, P. D.; ARAÚJO, P. B.; LEITE, P. H. B. & RAICK, A. N. — Aspectos histopatológicos da leishmaniose tegumentar em Três Braços (BA). In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL, 19., Rio de Janeiro, 1983. Programas e resumos. Rio de Janeiro, Imprinta, 1983. p. 49-50.
26. MARROQUIN, F. & BIAGI, F. — Estudio de 19 biópsias de leishmaniasis tegumentaria de Mexico. *Rev. latinoamer. Anat. pat.*, 1: 145-150, 1957.
27. MENDONÇA, S. C. F.; AMENDOEIRA, M. R. R.; PIERMEZ, C.; COUTINHO, S. G. & MARZOCHI, M. C. A. — Correlation of immunological and histopathological finds in human mucocutaneous leishmaniasis in Rio de Janeiro. In: REUNIÃO ANUAL SOBRE PESQUISA BÁSICA EM DOENÇA DE CHAGAS, 10., Caxambu, 1983. Programa e resumos. São Carlos, Gráfica da UFScar, 1983. p. 1-18, res. n.º 135.
28. MONROY, A.; RIDLEY, D. S.; HEATHER, C. J. & RIDLEY, M. J. — Histological studies of the elimination of *Leishmania eniditi* skin lesions in the guinea pig. *Brit. J. Exper. Path.*, 61: 601-610, 1980.
29. MONTENEGRO, J. B. F. — Anátomo-patologia da leishmaniose cutânea: úlcera de Bauru. *An. paul. Med. Cirurg.*, 15: 5-11, 1924.
30. NICOLIS, G. D.; TOSCA, A. D.; STRATIGOS, J. D. & CAPETANAKIS, J. A. — Clinical and histological study of Cutaneous Leishmaniasis. *Acta derm-venereol. (Stock)*, 58: 521-526, 1978.
31. PEREIRA, L. I. A. — Leishmaniose tegumentar. Estudo terapêutico baseado nos aspectos clínicos e imunopatológicos. Goiania, 1979. (Tese de Mestrado).
32. PESSOA, S. B. & BARRETTO, M. P. — Leishmaniose tegumentar americana. Rio de Janeiro. Ministério da Educação e Cultura, 1948.
33. PETIT, V. H. S. — Chronic (lupoid) leishmaniasis. *Brit. J. Derm.*, 74: 127-131, 1962.
34. QUENUM, C. & DESTOMBES, P. — Les granulomes provoqués par les parasites animaux. *Ann. Anat. path.*, 21: 75-98, 1976.
35. RIDLEY, D. S. — The pathogenesis of cutaneous leishmaniasis. *Trans. royal Soc. trop. Med. Hyg.*, 73: 150-160, 1979.
36. RIDLEY, D. S.; MARSDEN, P. D.; CUBA, C. C. & BARRETO, A. C. — A histological classification of mucocutaneous leishmaniasis in Brazil and its clinical evolution. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 74: 508-514, 1980.
37. RIDLEY, D. S. & RIDLEY, M. J. — Fixation of skin biopsies. *Leprosy Rev.*, 46: 309-310, 1975.
38. RIDLEY, D. S. & RIDLEY, M. J. — The evolution of the lesion in cutaneous leishmaniasis. *J. Path.*, 141: 83-96, 1983.
39. RIDLEY, D. S. & RIDLEY, M. J. — Late-stage cutaneous leishmaniasis: immunopathology of tuberculoid lesions in skin and lymph nodes. *Brit. J. exp. Path.*, 65: 337-346, 1984.
40. RIDLEY, M. J.; MARIANAYAGAM, Y. & SPECTOR, W. G. — Experimental granulomas induced by mycobacterial immune complexes in rats. *J. Path.*, 136: 59-72, 1982.
41. RIDLEY, M. J. & RIDLEY, D. S. — Cutaneous leishmaniasis: immune-complex formation and necrosis in the acute phase. *Brit. J. exp. Path.*, 65: 327-336, 1984.
42. SAMPAIO, S. A. P.; GODOY, J. T.; PAIVA, L.; DILLON, N. L. & LACAZ, C. S. — The treatment of American (mucocutaneous) Leishmaniasis with Amphotericin B. *Arch. Dermatol.*, 82: 627-635, 1980.
43. SANGÜEZA, P. & CARDENAS, F. — Leishmaniasis cutánea y cutánea-mucosa. Nuevos aportes sobre el tema. *Med. cut. ibero lat-amer.*, 9: 25-34, 1981.
44. SPECTOR, W. G. & HEESON, N. — The production of granulomata by antigen-antibody complexes. *J. Path.*, 98: 31-39, 1969.
45. SPECTOR, W. G.; MARIANAYAGAM, Y. & RIDLEY, M. J. — The role of antibody in primary and reinfection BCG granulomas of the rat skin. *J. Path.*, 136: 41-57, 1982.
46. THEOFILOPOULOS, A. N. & DIXON, F. J. — Immune complexes in human diseases. *Amer. J. Path.*, 100: 529-598, 1980.

Recebido para publicação em 7/10/1985.