

M E M Ó R I A S
DO
I N S T I T U T O O S W A L D O C R U Z

Tomo 50

Março de 1952

**Alterações microscópicas na erupção
do Sarampo ***

por

C. Magarinos Torres
Chefe da Divisão de Patologia

(Com 10 figuras em cores)

Não são numerosos os trabalhos que se ocupam com a anatomia patológica do sarampo. Já em 1891, CATRIN estranhava esse fato, em relação às lesões cutâneas.

Além das lesões da pele, são conhecidas, no sarampo, outras, localizadas aos pulmões, gânglios linfáticos, baço, medula óssea, fígado e glândulas supra-renais (CIACCIO, 1910, MILLER, 1945).

Nos últimos tempos, o detalhe que mais tem impressionado aos patologistas vem a ser o encontro de células gigantes multinucleadas no tecido linfóide de todo o tubo digestivo, amígdalas, baço, gânglios linfáticos intra-abdominais e timo, as quais parecem patognomônicas do período de incubação da doença.

Tais elementos são referidos, na literatura americana (CORBETT, 1945; SIMON & BALLON, 1948) sob o nome de "WARTHIN-FINKELDEY giant-cells", sendo que alguns autores (GORDON & KNIGHTON, 1941) as consideram como indício mais sensível de infecção experimental do que as manifestações clínicas.

Os corpúsculos citoplasmáticos, identificados a centro celular patológico por LIPSCHÜTZ (1928-1930) em histiócitos, endotélio dos vasos sanguíneos e células epiteliais, perderam, aparentemente, interesse para os modernos autores. Havendo sido vistos, anteriormente, por MALLORY & MEDLAR (1920), tais elementos são por nós referidos sob o nome de células de MALLORY-MEDLAR-LIPSCHÜTZ.

A opinião dos autores não é unânime a respeito da natureza das lesões cutâneas observadas na erupção do sarampo.

* Trabalho dedicado à memória de J. DE CASTRO TEIXEIRA, biologista eminente, prematuramente falecido.

Lesões epidérmicas são mencionadas em trabalhos antigos, tais os de CATRIN (1890) e de EWING (1909). No trabalho de EWING, contudo, existem numerosas afirmações falsas, tais como a etiologia bacteriana do sarampo, a semelhança das lesões das células epidérmicas com as da varíola, a ausência de uniformidade nas próprias lesões e a possibilidade de o quadro clínico do sarampo reconhecer, na verdade, diversas etiologias. Isso explica o desapareço em que foi tido, posteriormente, à medida que tais afirmações se mostraram errôneas.

MALLORY & MEDLAR (1920) informam que "sections from the earliest lesions show changes both in the epidermis and in the corium". Na epiderme encontram lesões "chiefly of two kinds, exudative and retrograde. The exudation consists of serum and of endothelial leucocytes. The serum leads to swelling and vacuolation of the epithelial cells and to the formation of minute vesicles beneath the cornified layer." Referem a presença de pústulas minúsculas, já com sinais de dessecação em fase precoce da erupção: "The retrograde changes consist most noticeably of necrosis of epithelial cells, both singly and in small clumps..." "in older lesions the exudative process in the epidermis is less marked and soon ceases, and the pustules dry up and form thickened plaques in and beneath the cornified layer. They are easily mistaken for hyperkeratosis and are so described and pictured by EWING in his paper..." "The changes in the epidermis show best in the earliest lesions obtained, that is, twelve to twenty-four hours after the appearance of the exanthem; and even then many of them are already beginning to dry up. This time relation would seem to suggest that they are primary, and those in the corium secondary to them; but this view is probably not correct for the following reasons: the cell changes in the epidermis are not present over all the skin lesions; when present they are usually multiple over each maculo-papule; they do not occur without the changes in the corium. In other words, they are probably secondary to the inflammatory process in the corium." "The lesion starts in the corium, in and around the superficial blood vessels."

ABRAMOW (1921) confirma a existência de lesões epidérmicas e estabelece, com segurança, que elas precedem as do derma. Outros resultados dêste autor não receberam confirmação posterior. Estão neste caso as células com pares de núcleos, as quais seriam características do infiltrado do derma e, especialmente, o estranho processo de inflamação catarral da epiderme, o qual, ao invés de caminhar em direção à superfície, seguiria direção oposta, terminando no derma.

Poucas informações fornece KYRLE (1927) a respeito das lesões epidérmicas. Referindo-se a uma de suas figuras, êle assim se exprime: "Im Schnitt durch einen Morbillenfleck (Abb. 10) ist ausschliesslich der Papillarkörper Sitz der Läsion, akut entzündliche Erscheinungen geringsten Grades stellen das Wesen derselben dar. Irgendwelche spezifische Note trägt die Alteration nicht. In Bereich der Oberhaut mikroskopisch normale Verhältnisse." (S. 28).

O trabalho de PINKERTON, SMILLEY & ANDERSON (1945) veio dar à questão das lesões pulmonares no sarampo uma feição inesperada.

Estudando material de seis casos típicos de sarampo, encontraram, em dois dêles, um quadro anatômico idêntico ao da pneumonia de células gigantes (doença de HECHT), com a presença de inclusões nucleares e citoplasmáticas no epitélio dos brônquios, nas células de revestimento dos alvéolos e nas células gigantes formadas à custa daqueles elementos.

Para tais fatos, formulam duas interpretações possíveis; uma, segundo a qual a pneumonia de células gigantes seria uma lesão produzida pelo vírus do sarampo, podendo ocorrer com ou sem as manifestações clínicas usuais da doença; e outra, segundo a qual a pneumonia de células gigantes seria produzida por outro vírus, o qual poderá atuar de modo associado ou independente do vírus do sarampo.

MATERIAL

O material aproveitado neste trabalho foi pacientemente colhido pelo Dr. J. DE CASTRO TEIXEIRA, nosso malgrado amigo e companheiro, durante os anos de 1931 e 1932, quando ambos éramos assistentes do pranteado Prof. CARLOS CHAGAS. Um doente foi internado no Hospital Evandro Chagas (então, Oswaldo Cruz), e os demais nas Enfermarias 17^a e 18^a do Hospital São Francisco de Assis, no serviço clínico da Cadeira de Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade do Rio de Janeiro, cujo titular era, então, o eminente Professor acima mencionado.

Os primeiros resultados de seu estudo constituíram objeto de publicações anteriores (TORRES & TEIXEIRA, 1932 *a*, *b* e *c*).

Parte dos desenhos coloridos (assinados por A. LEAL, nosso excelente desenhista, também já falecido) foi elaborada naquela ocasião, e outra parte (assinados EDITH DA FONSECA) foi feita recentemente.

A razão de não havermos colocado o nome de J. DE CASTRO TEIXEIRA ao lado do nosso, no título dêste trabalho, foi não querermos responsabilizá-lo por conceitos agora emitidos, e ainda não formulados enquanto êle era vivo.

OBSERVAÇÕES

Caso n.º 3 364: — N.F., sexo feminino, 3 anos de idade, parda, brasileira, residente à rua Barão de Cotegipe, 124, internada na 18^a Enf. do Hospital São Francisco de Assis, em 23.janeiro.1932.

Ao ser internada, apresentava febre, congestão ocular, coriza, angina e sinal de Koplik. A 27, apareceu a erupção, a qual se generalizou no dia seguinte.

A paciente teve a evolução típica do sarampo, sem complicações, em tôdas as suas fases.

Foi feita biopsia de pele, na região infra-escapular esquerda, em ponto em que existia erupção. Os cortes histológicos praticados do pequeno fragmento medem 3 x 1 mm.

Exame histopatológico (10 horas após o início da erupção): — As lesões permanecem localizadas, exclusivamente, à epiderme. Constatam de tumefação das células epidérmicas da camada média do corpo mucoso, em áreas circunscritas. A lesão se torna mais conspícua em virtude de grau moderado de espongiose aí presente.

Em tais focos, os núcleos das células epidérmicas apresentam vacúolos, outros corando-se pela hematoxilina de modo menos nítido e menos intenso (cariólise) do que o normal.

Ao nível dos referidos focos de tumefação de células epidérmicas e espongiose existem, por vêzes, células mononucleares com numerosos grânulos de forma irregular intensamente corados, no citoplasma (células de MALLORY-MEDLAR-LIPSCHÜTZ).

Derma sem alterações do normal.

Outros focos, menos desenvolvidos, porque compreendem menor número de células epidérmicas, ocupam uma porção mais superficial, no corpo mucoso, situando-se na vizinhança do *stratum granulosum*. Nêles, as células epidérmicas apresentam cariólise e vacuolização do citoplasma, não existindo espongiose, nem células de MALLORY-MEDLAR-LIPSCHÜTZ.

Caso n.º 3 334: — C. de A.S., sexo feminino, 6 meses de idade, branca, brasileira, internada no Hospital São Francisco de Assis, em 27.outubro.1931.

O quadro clínico corresponde ao de um caso típico de sarampo.

Foi praticada uma biopsia de pele na face posterior do tórax, à direita, sendo retirado pequeno fragmento, o qual mede 2 x 1 mm, nos cortes histológicos dêle praticados.

Exame histopatológico (12 horas, aproximadamente, após o início da erupção): — As lesões comprometem tanto a epiderme como o derma.

No epiderme verifica-se a presença de vesículas pequenas localizadas na vizinhança do *stratum granulosum*, cujo conteúdo é representado por células epiteliais descamadas e necrosadas e por leucócitos (Fig. 1). Algumas vêzes nota-se paraqueratose ao nível de tais vesículas, outras vêzes não existindo tal alteração. Nota-se, ainda, infiltração do *stratum spinosum* por leucócitos polimorfonucleares isolados.

Detalhe interessante é a presença, em um dos preparados, de numerosos núcleos pertencentes a células epidérmicas, parcialmente superpostos, indicando ativa multiplicação daqueles elementos, na porção superficial do *stratum spinosum* (Fig. 3). Tais aspectos se aproximam dos representados por KYRLE (1925, Bd. II, S. 46, Ab. 23) na vericela, e por êle descritos como “vielkernige epitheliale Riesenzelle, bereits gelockert aus dem übrigen Zellverband.”

No derma, verifica-se infiltração por grandes mononucleares em tórno do plexo subpapilar, alguns dêles com as características das células de MALLORY-MEDLAR-LIPSCHÜTZ (Fig. 2).

Caso n.º 3 362: — W.F., sexo masculino, 5 anos de idade, de cor parda, residente à rua Barão de Cotegipe, n.º 124, internado no Hospital São Francisco de Assis, em 18. janeiro. 1932.

Ao ser internado, apresentava febre, datando a erupção, aproximadamente de quatorze horas, achando-se circunscrita à face e ao tronco. A febre desapareceu no dia 19, à tarde. Foi um caso típico de sarampo, com evolução normal

Foi feita biopsia de pele, na região lombar, a última região em que apareceu a erupção, sendo o material fixado em líquido de Zenker.

Exame histopatológico (cêrca de 14 horas após o início da erupção): — Na epiderme, as lesões são discretas, constando de necrose de células epidérmicas, atingindo, algumas vêzes, elementos isolados, outras vêzes grupos de 2-3 células. As células necrosadas ocupam, geralmente, as porções superficiais do corpo mucoso de Malpighi (a terceira ou quarta camada, sendo que a epiderme da região é formada, geralmente, por quatro ou cinco camadas) e se deixam reconhecer pela acidofilia e homogenização do citoplasma, pela cariólise e perda de conexão com os elementos adjacentes, dos quais ficam separadas por estreito espaço claro e pelo arredondamento dos contornos. A necrose pode atingir, também, elementos isolados, na camada basilar ou na que lhe fica imediatamente acima.

No derma, nota-se discreta infiltração mononuclear em tórno do plexo subpapilar. Em raros macrófagos, aparecem grânulos grosseiros, de coloração negra (células de MALLORY-MEDLAR-LIPSCHÜTZ). Além disso, nota-se necrose de células fusiformes da adventícia dos vasos do plexo subpapilar; os núcleos de tais células (em cariorrexia) dão lugar à formação de grânulos cromófilos extracelulares, de forma irregular.

Caso n.º 3 539: — M. DE M.C., sexo masculino, 2 anos de idade, branco, brasileiro, internado no Hospital São Francisco de Assis, em setembro de 1932.

É um caso típico de sarampo. A temperatura alcançou 39°C., no dia anterior ao do aparecimento da erupção. O quadro inicial consta de febre, congestão e secreção ocular, coriza e sinal de Koplik.

A biopsia de pele foi praticada na região escapular, sendo retirado pequeno fragmento, o qual mede 3 x 2 mm nos cortes histológicos dêle praticados.

Exame histopatológico (14-16 horas após o início da erupção): — As lesões comprometem, exclusivamente, a epiderme. Constam de pequenos focos de necrose e dissociação de células epidérmicas, localizados no *stratum spinosum*, na sua porção mais vizinha do *stratum granulosum*. As células necrosadas perdem as suas conexões com as vizinhas e se acumulam, como elementos destacados, dentro de uma pequena cavidade. Forma-se, dessa maneira, uma pequena vesícula intra-epidérmica, ocupando a parte superficial do corpo mucoso, cuja cavidade é preenchida, em sua quase totalidade, por aquelas células

epidérmicas necrosadas e descamadas, e pequeno número de leucócitos polimorfonucleares (Fig. 4). Os núcleos de tais células, além de conterem vacúolos, apresentam contornos caprichosos, em virtude de seu encarquilhamento.

Essas lesões lembram as representadas na Fig. 13, Estampa 27 do trabalho de MALLORY & MEDLAR (1920) e aí mencionadas como "two small pustules" (na página 348). Frequentemente, mas não de modo constante, existe paraqueratose ao nível das vésico-pústulas. Em sua vizinhança, também, se nota, às vezes, espongiose e infiltração da epiderme por polimorfonucleares (Fig. 5).

Alteração interessante é observada nas células epidérmicas paraqueratósicas que formam a parede externa da vésico-pústula. Os núcleos de tais elementos, alongados e estreitados, possuem uma membrana espessada, em consequência de aposição de basicromatina. Todo o material intranuclear se condensa em uma massa acidófila fusiforme, em cuja superfície existe cromatina depositada, massa essa que se prende à membrana nuclear em suas duas extremidades, sendo ela separada, em toda a sua porção restante, por uma zona clara ou halo, desprovida de estrutura (Figs. 4 e 5). Chamaremos tais elementos de células com corpúsculos de TORRES-TEIXEIRA. Tais alterações foram descritas por TORRES-TEIXEIRA (1922 *b*) sob o nome de "inclusions acidophiles en bande", não as tendo encontrado na pele normal, em pontos em que o processo de queratização era bem aparente e o *stratum granulosum* desenvolvido, nem em preparações de eczema, de psoríase, de lúpus e de leishmaniose tegumentar, examinados para comparação.

Caso n.º 3 284: — M.P.S., sexo feminino, 18 anos de idade, branca, brasileira, residente em Correntes (região do norte do Estado de Minas Gerais).

Internada no Hospital Oswaldo Cruz (hoje Evandro Chagas), em 17.mai.1931 apresentando anemia, edema dos membros inferiores e elevações térmicas, em dias alternados.

Achava-se no fim do tratamento da malária e da anquilostomose, quando foi contaminada com sarampo, por uma criança internada no mesmo hospital, com malária e sarampo.

Doença atual (sarampo): — Dia 4.setembro.1931: estado geral bom, achando-se bem disposta, não se cansando ao esforço. Anemia muito melhorada.

Dia 6.9.31: pequena elevação térmica, à tarde. Dia 8.9.31: apresenta coriza, queizando-se de dor de garganta. Congestão ocular. Fotofobia. Dia 9.9.31: continua com a dor de garganta, apresentando angina e manchas de Koplik. Olhos lacrimejantes. Dia 11.9.31: a temperatura elevou-se, novamente (38°8 C).

A doente encontra-se mais prostada e irrequietada, não tendo mais enantema. Nota-se início de exantema, na face e tórax. Apresenta tosse. Nenhum foco pulmonar. Dia 13.9.31: exantema confluyente, típico do sarampo. Estado geral bom. Às 10 horas (cêrca de 18 horas

após o início do exantema) foi praticada biopsia de pele, sendo retirado um pequeno fragmento (o qual mede, nos preparados microscópicos, 6 x 4 mm), na região do dorso. Dia 14.9.31: início da defervescência. Desaparecem os fenômenos catarrais. Dia 15.9.31: início da descamação da pele. Dia 18.9.31: a doente está bem. Não houve complicações.

Exame histopatológico (18 horas após o início do exantema, 4.^o-5.^o dias de moléstia): — Na porção mais superficial do *stratum spinosum*, logo abaixo do *stratum granulosum*, aparecem vésico-pústulas (Fig. 8) cujo conteúdo é representado, em grande parte, por células epidérmicas necrosadas, pequeno número de leucócitos polimorfonucleares e, ocasionalmente, pigmento. Nota-se infiltração do *stratum spinosum* por leucócitos polimorfonucleares isolados, a qual é mais acentuada na vizinhança imediata das vésico-pústulas (Fig. 8). Além disso, existe necrose isolada de células epidérmicas, na porção média e na superficial do *stratum spinosum*. Outras vezes, os elementos necrosados, de maneira isolada, correspondem a células de Langerhans.

Não são raras figuras de mitose, em células da camada basilar e nas imediatamente adjacentes.

Nos pontos em que estão localizadas as vésico-pústulas existe, por vezes, paraqueratose discreta. Algumas das células paraqueratóticas apresentam todo o material intranuclear condensado em uma faixa acidófila, presa à membrana nuclear pelas suas extremidades opostas (Fig. 7). A basicromatina dispõe-se, em parte, na superfície dessa faixa, em parte sobre a membrana nuclear. Um espaço claro, desprovido de estrutura, separa a membrana nuclear da mencionada faixa acidófila intranuclear (células paraqueratóticas com corpúsculos de TORRES-TEIXEIRA).

A Fig. 6 representa lesões mais adiantadas, nas quais as pústulas dessecadas deram lugar à formação de placas situadas na espessura ou abaixo da camada córnea.

Algumas papilas do derma mostram edema e acentuada infiltração por macrófagos e leucócitos polimorfonucleares, ao passo que outras apresentam estrutura normal.

Em torno do plexo subpapilar verifica-se pronunciada infiltração por macrófagos e, em menor escala, por leucócitos polimorfonucleares neutrófilos e eosinófilos (Fig. 6). Muitas vezes macrófagos encerram pigmento castanho-claro semelhante à melanina, outras vezes, leucócitos fagocitados. O número de macrófagos pigmentados é, por vezes, notável, despertando a atenção.

As células mononucleares providas de grânulos negros no citoplasma (células de MALLORY-MEDLAR-LIPSCHÜTZ) não são numerosas, ocupando a mesma sede que os macrófagos com pigmento castanho, raramente a espessura do *stratum spinosum*. As granulações negras são de dimensões variáveis, menores e mais isoladas que os grânulos de melanina.

Caso n.^o 3 514: — C.P.L., sexo masculino, 3 anos de idade, de côr parda, brasileiro, residente no Rio de Janeiro, internado no Hospital São Francisco de Assis, em 26 de agosto de 1932.

Ao ser examinado, logo após a sua entrada, o enfermo foi identificado como um caso típico de sarampo, sobrevivendo em paciente com pleurite anterior à doença atual.

As informações não foram concordantes quanto ao tempo de duração da erupção, afirmando o pai da criança que aparecera dois dias antes, ao passo que o clínico teve a impressão de datar de vinte horas, aproximadamente.

Foi feita biopsia de pele, na região escapular, sendo retirado pequeno fragmento, o qual mede 3 x 2 mm, nos cortes histológicos nêle praticados.

Exame histopatológicos (20 horas (?) após o início da erupção): — As lesões mais intensas atingem as papilas do derma, constando de edema e de infiltração por leucócitos polimorfonucleares (dominantes) e por macrófagos (em pequeno número).

Os leucócitos polimorfonucleares dispõem-se ao longo da camada basilar da epiderme, alguns dêles infiltrando, isoladamente, o corpo mucoso de MALPIGHI. Células epidérmicas isoladas apresentam necrose hialina, traduzida por acidofilia do citoplasma, picnose e perda de conexão com os elementos vizinhos.

Em porções circunscritas da epiderme, na vizinhança do *stratum lucidum* e, portanto, na mesma sede em que, em outras biopsias, surgem as vésico-pústulas, nota-se espongiose observada em tórno de grande numero de células epidérmicas adjacentes. Na vizinhança dos focos de espongiose é freqüente o encontro de leucócitos polimorfonucleares isolados, infiltrando a epiderme.

Tem-se a impressão de que tais lesões correspondem a uma fase anterior à da formação de vésico-pústulas.

Em tórno do plexo subpapilar observa-se infiltração por macrófagos e, em menor número, por leucócitos polimorfonucleares. Surgem, ocasionalmente, entre tais células, grânulos de pigmento castanho semelhante ao das células da camada basilar da epiderme.

Caso n.º 3 394: — S.E., sexo feminino, 5 anos de idade, branca, internada no Hospital São Francisco de Assis, em 21.março.1932.

Clìnicamente, é um caso típico de sarampo.

Foi feita biopsia de pele, na região lombar, em ponto em que existia exantema. Os cortes histológicos praticados no fragmento assim obtido medem 6 x 1 mm.

Exame histopatológico (cêrca de 20 horas após o início da erupção): — Na epiderme aparecem focos circunscritos de células epidérmicas com necrose hialina. Outras vêzes a necrose interessa, apenas, umas células, deixando-se reconhecer pela picnose do núcleo, acidofilia e homogenização do citoplasma e perda de conexão com os elementos adjacentes.

Outras vêzes a necrose hialina atinge, simultâneamente, 2-3 células epidérmicas adjacentes, as quais, juntamente com líquido de edema

e raros leucócitos emigrados para tal ponto, formam pequenas cavidades ou vesículas.

Nota-se, ainda, emigração de leucócitos polimorfonucleares do corpo papilar para o *stratum spinosum*. Geralmente tais elementos aparecem isolados na porção mais inferior do corpo mucoso de MALPIGHI.

Outra lesão encontrada é a paraqueratose, em grau moderado, geralmente associada às lesões epidérmicas acima mencionadas.

Fato interessante vem a ser a presença de células peculiares, referidas por TORRES & TEIXEIRA (1932 b) sob o nome de células com "inclusions intranucléaires en bande", nas áreas de paraqueratose.

No derma existe edema das papilas e infiltração moderada por macrófagos em torno dos vasos das papilas e do plexo subpapilar, aí também aparecendo raras células de MALLORY-MEDLAR-LIPSCHÜTZ.

Caso n.º 3 558: — E.R., sexo feminino, um ano e meio de idade, parda, brasileira, internada no Hospital São Francisco de Assis, em 17.outubro.1932.

É um caso típico de sarampo, apresentando erupção generalizada, a qual data, aproximadamente, de vinte horas.

Evoluiu sem complicações.

Foi feita uma biopsia de pele, na região escapular, sendo retirado pequeno fragmento, o qual mede, nos preparados microscópicos, 2 x 1,5 mm.

Exame histopatológico (cêrca de 20 horas após o início da erupção): — Lesões epidérmicas circunscritas, existentes, de fato, apenas em dois pontos do preparado.

Em um dêles nota-se espongiose, as células epidérmicas sendo afastadas umas das outras por espaços claros, em tôda a altura do *stratum spinosum*. Alguns elementos epidérmicos isolados apresentam citoplasma fortemente acidófilo e núcleo picnótico. Grandes mononucleares (macrófagos) existem localizados em tais fissuras claras, nas zonas de espongiose.

Em outro ponto aparecem células mononucleares volumosas, identificadas a células epidérmicas descamadas e a macrófagos, destacadas umas das outras, ocupando um único espaço claro, situado na parte média do *stratum spinosum*. Alguns polimorfonucleares aí se encontram, em certos preparados, sugerindo a formação de pústula em vesícula que anteriormente existia e continha células epidérmicas descamadas e macrófagos.

A infiltração perivascular no derma, com predominância de grandes mononucleares, é nítida, talvez mais acentuada que no material dos outros enfermos. São raras as células de MALLORY-MEDLAR-LIPSCHÜTZ.

Caso n.º 3 323: — M.L.M., sexo feminino, 10 anos de idade, branca, internada no Hospital São Francisco de Assis, em 10.outubro.1931.

É um caso típico de sarampo, achando-se no quinto dia de doença, datando a erupção, aproximadamente, de 12 horas, no momento de dar entrada.

Exame histopatológico (cêrca de 36 horas após o início da erupção): — Na epiderme aparecem células com necrose hialina, geralmente isoladas (Fig. 9), ocupando ora a parte média, ora a mais superficial do *stratum spinosum*.

Em certo ponto, vê-se uma placa espessada formada por detritos celulares aparentemente derivados dos mesmos elementos referidos a propósito das vesículas. Os leucócitos polimorfonucleares não contribuem, de modo apreciável, para a formação da crosta, ao contrário do que se vê na erupção da varíola e do alastrim.

No derma nota-se infiltração em tôrno do plexo subpapilar por macrófagos, linfócitos e raros leucócitos polimorfonucleares. São, também, aí encontradas as células de MALLORY-MEDLAR-LIPSCHÜTZ.

Vemos, assim, neste caso, uma associação entre lesões recentes, quais a necrose hialina isolada de células epidérmicas, e outras antigas, correspondendo ao período de dessecação (formação de crostas).

Caso n.º 3 510: — D.M.S., sexo feminino, 19 anos de idade, parda, foi internada no Hospital São Francisco de Assis, em 22.agosto.1932.

Trata-se de um caso de sarampo, apresentando a erupção típica, generalizada.

Foi feita biopsia de pele, na região femural externa direita, a quatro dedos transversos acima da articulação do joelho.

Exame histopatológico (aproximadamente 72 horas após o início da erupção): — A epiderme mostra estrutura aparentemente normal.

As lesões são encontradas, unicamente, no derma, parecendo menos acentuadas que o habitual. O infiltrado celular, constituído por grandes mononucleares e algumas células de MALLORY-MEDLAR-LIPSCHÜTZ, forma bainhas bem definidas que acompanham os vasos sanguíneos, de modo uniforme e em grande extensão. Verifica-se, ainda, moderada proliferação de fibrócitos.

DISCUSSÃO

A histologia das lesões cutâneas no sarampo é mal conhecida, sendo que informações desorientadoras são encontradas em compêdios, sob outros aspectos, excelentes e grandemente divulgados, tais o de SMITH & GAULT ("Essentials of Pathology"). A propósito das manchas de KOPLIK, dizem aquêles autores que os estudos histológicos sugerem para elas um tipo alérgico de reação, embora possam representar a reação direta à presença do vírus localmente: "It consists of acute hyperemia with perivascular cellular infiltration in which particularly large

mononuclear cells predominate. The skin rash is similar in its histologic appearance." (pág. 184).

O quadro histológico aí descrito difere do que realmente se encontra, sendo que as vesículas e pústulas minúsculas descritas por EWING (1909) e por MALLORY & MEDLAR (1920), amplamente confirmadas pelo presente trabalho, são ignoradas. Isso constitui, certamente, grande obstáculo para a interpretação correta da patogenia das lesões cutâneas.

É bem conhecida a dificuldade, em grande número de eritemas, de precisar se as lesões iniciais se localizam na epiderme, ou, então, no tecido conjuntivo (v. KYRLE, 1927).

No *erythema toxicum*, podem existir lesões assás extensas do derma, constantes de infiltração celular inflamatória, enquanto que a epiderme se conserva normal (v. KYRLE, 1927, Bd. II, Abb. 5). Também, na eflorescência do *erythema papulosum*, pode ser observada extensa infiltração linfocitária no derma, sem que a epiderme apresente lesões evidentes (v. KYRLE, loc. cit., Abb.6).

Em relação ao sarampo, as opiniões não são unânimes sobre a questão da localização primária das lesões, se na epiderme, se no derma.

CATRIN (1891), EWING (1909), MALLORY & MEDLAR (1920) e ABRAMOW (1921) assinalaram a existência de lesões epidérmicas.

É provável que CATRIN, o qual trabalhou com material colhido em autópsia de indivíduo morto quatro dias depois de haver apresentado catarro óculo-nasal, tenha examinado, além das lesões do sarampo, outras, devidas, possivelmente, a infecções secundárias. Seria isso uma explicação para o tipo de lesão que descreve como "phlyctènes profondes".

Algumas das afirmações do trabalho de EWING são desorientadoras e contribuíram, conforme referimos em outro lugar, para o descrédito em que veio a cair, no fim de certo tempo. É fora de dúvida, porém, que ele referiu corretamente algumas das mais importantes alterações da epiderme, tais a necrose das células epidérmicas em focos e a formação de vesículas minúsculas.

MALLORY & MEDLAR, depois de certa hesitação, mostram-se inclinados a considerar as lesões epidérmicas como secundárias; as alterações cutâneas teriam início nos vasos sanguíneos superficiais e em torno deles.

ABRAMOW chega a resultado completamente diferente, e diz, textualmente: "... so müssen wir annehmen dass es bei Masernhautveränderungen zu einer primären Epithelaffektion kommt:..."

Condensando as opiniões emitidas por KYRLE (1927) sobre a histologia do exantema no sarampo, diremos que admite que seja um exemplo de reação inflamatória simples, o mesmo acontecendo ao da escarlatina.

Pertencendo ao grupo de eritemas com formação de escamas, teoricamente deveria mostrar lesões primárias na epiderme, contrastando com os do outro grupo ("nichtschruppende Erytheme"), no qual, sem exceção, não se vê nem formação de escamas, nem lesões da epiderme.

Contudo, ao ilustrar as lesões do exantema do sarampo, KYRLE (loc. cit., S. 28) faz alusão a fenômenos inflamatórios sobrevindo, em grau moderado, na *pars papillaris*, sendo a epiderme microscopicamente normal. A propósito do eritema da esclarlatina, refere a hipótese de que lesões epidérmicas possam passar despercebidas aos métodos habitualmente usados, constando de alterações de sua estrutura química coloidal, capazes de perturbarem o processo normal de cornificação.

As lesões da erupção do sarampo assinaladas no presente trabalho comprometem tanto a epiderme quanto o derma.

As epidérmicas possuem significado particular, pois conferem ao quadro microscópico do sarampo analogias interessantes com outras doenças produzidas por vírus dermato-trópicos, as quais não haviam despertado a atenção de modo suficiente.

Na epiderme observamos a presença de vesículas e pústulas minúsculas, concordando isso com as verificações anteriores de EWING e de MALLORY & MEDLAR.

Outra alteração interessante é a paraqueratose, geralmente a elas associada. Em certas condições, mal esclarecidas, as células paraqueratóticas apresentam o núcleo alongado, com a membrana nuclear de espessura desigual. Tôdas as substâncias intranucleares se encontram fusionadas e condensadas em uma faixa corada pela eosina, orientada segundo o maior eixo do núcleo, e prêsas, nas duas extremidades, à membrana nuclear. Uma zona desprovida de estrutura separa êste corpúsculo intranuclear da membrana.

Tais alterações, evidenciadas pela primeira vez por TORRES & TEIXEIRA (1932 *b*), foram por êles identificadas a "inclusions intranucleaires en bande". O estudo comparativo de preparações de pele normal, em região em que o *stratum granulosum* era bem desenvolvido e o processo de cornificação bastante ativo, assim como as de várias afecções cutâneas (eczema, psoriasis, lupus e leishmaniose tegumentar) não revelaram aspectos semelhantes.

Ê sabido que, nos vírus de grandes dimensões, as inclusões celulares representam, simplesmente, massas ou colônias de corpúsculos elementares. A propósito PINKERTON (1950) faz notar que nenhuma diferença essencial existe, afinal, entre determinadas inclusões citoplasmáticas das doenças de vírus e os aglomerados de bartonelas e riquetsias vistos no interior de células.

Na psitacose e no granuloma venéreo, os corpúsculos elementares se apresentam envoltos em substância matriz elaborada, não se sabe se pelas células, ou se pelo microrganismo. Também uma substância matriz constituída por lipóides cercados por membrana semelhando cápsula existe nas inclusões da vacina e do vírus da ectromelia, além dos corpúsculos elementares.

Nos vírus de menores dimensões, as inclusões parecem homogêneas, supondo-se que sejam formadas por corpúsculos elementares de dimensões ínfimas e de suas secreções, além de substância matriz derivada dos componentes celulares (PINKERTON, loc. cit.).

WYCKOFF & SMITH, (1950) trabalhando com o microscópico eletrônico, mostraram que os corpúsculos poliédricos que se formam, em grande número, nos núcleos, em doenças de insetos produzidas por vírus, são inclusões cristalinas, com partículas de vírus facilmente demonstráveis em sua superfície. Às vezes existe uma membrana envolvendo os corpúsculos poliédricos, notando-se acentuada irregularidade em sua porção central.

Em conclusão, a maioria das autoridades admite que as inclusões, em certo número de doenças de vírus, sejam formadas por uma substância matriz derivada de componentes da célula (o que significa que correspondem a alterações regressivas peculiares), por secreções elaboradas pelo vírus e por corpúsculos elementares.

Os corpúsculos intranucleares vistos por TORRES & TEIXEIRA no sarampo se assemelham, de certo modo, às alterações intranucleares relatadas nas células epidérmicas das lesões da varíola e do alastrim (TORRES & TEIXEIRA, 1935 *a* e *b*, TORRES, 1936), pelo fato de parecerem corresponder, em parte, a alterações regressivas específicas. Se estão ou não associadas à presença de corpúsculos elementares é outra questão ainda não resolvida, não somente aqui, como em diversas outras inclusões intranucleares.

Nesse ínterim, será melhor considerarmos tôdas as alterações específicas intranucleares e citoplasmáticas como "inclusões de vírus", a sua importância real consistindo em sua especificidade estrita, e adotar a idéia geralmente aceita de que representem, pelo menos em parte, alterações regressivas de natureza peculiar (material formado à custa da própria célula parasitada).

Nos casos de sarampo estudados neste trabalho, as lesões da epiderme precedem as do derma, o que vem em apoio da hipótese segundo a qual, na erupção do sarampo, o vírus atuaria primariamente sobre a epiderme. Esse ponto era bem patente no caso n.º 3 354, no qual a retirada do material foi feita dez horas após o início da erupção.

KYRLE (1927, S. 22) afirma que "...ein Toxin, das mit der Blutwelle in den Papillarkörper kommt und dort abgesetzt wird, muss zwangsläufig auch in die Epithellymphe übergehen und an die MALPIGHI' schen Zellen herankommen..."

De que maneira as lesões epidérmicas poderão acarretar a inflamação?

"Antwort darauf: Wahrscheinlich auf reflektorischen. Die im Läsionsbereich der Epidermis befindlichen sensiblen Nervenverzweigungen werden gereizt, leiten den Reiz weiter und bewirken durch Umschaltung Erregung der Vasomotoren." (KYRLE, 1827, S. 17).

Contudo, é muitas vezes difícil decidir qual dos dois tecidos, epiderme ou derma, é o atingido em primeiro lugar.

Outro ponto evidenciado no presente trabalho é a natureza semelhante de lesões epidérmicas e dérmicas na erupção de diversos casos de sarampo, quando feito o estudo microscópico. Isso significa, em

outras palavras, que a erupção do sarampo apresenta um quadro histológico constante e uniforme.

A êsse propósito, devemos levar na devida conta causas de erro inevitáveis, a primeira delas sendo, naturalmente, a impossibilidade de determinar, com segurança, o tempo em que teve início a erupção.

Outra causa de erro a ser considerada, quando se procura estabelecer relação entre o quadro histopatológico das lesões cutâneas e a duração da erupção, é a de que esta não aparece, no sarampo, de modo simultâneo, em tôda a superfície cutânea. Sendo assim, embora a observação clínica refira a duração, suponhamos, de quatorze horas para o aparecimento da erupção, é possível que ela tenha duração inferior, suponhamos, de seis-oito horas, em algumas das lesões presentes no local em que foi praticada a biopsia. Também não deve causar estranheza, pela mesma razão, o encontro de lesões em fases evolutivas diferentes, em um mesmo fragmento retirado por biopsia.

Assim, no caso n.º 3 362, no qual a erupção tinha a duração de quatorze horas, encontramos lesões em fases evolutivas menos adiantadas que as vistas no caso n.º 3 364, no qual a sua duração foi calculada em dez horas. O que ficou dito poderia explicar, igualmente, a disparidade do quadro histológico nos casos n.ºs. 3 362 e 3 539, nos quais a duração foi calculada, respectivamente, em quatorze e quatorze-dezesesseis horas. Também no caso n.º 3 323, no qual a biopsia foi praticada trinta e seis horas após o início da erupção, existem lesões que correspondem ao período de dessecação e formação de crostas, associadas a outras recentes da epiderme, quais sejam a necrose hialina de células isoladas, no *stratum spinosum*.

O exsudato visto no derma contém grandes mononucleares com numerosos grânulos irregulares, intensamente corados, no citoplasma (Fig. 2), elementos tais que despertaram, a princípio, grande interesse. LIPSCHÜTZ (1929, *a* e *b*) considerou tais grânulos como sendo "Erkrankung des Mikrozentrums". Foram evidenciados, pela primeira vez, por MALLORY & MEDLAR (1920), os quais ficaram indecisos quanto à sua natureza, apresentando várias sugestões a tal respeito (remanescentes de leucócitos ou de linfócitos fagocitados, alterações regressivas no interior das células, centrossomos aumentados, parasitos, semelhantes aos da febre de Oroya e "coast fever").

As nossas observações sugerem uma relação possível entre tais grânulos e a queratohialina. TORRES & TEIXEIRA (1932 *c*) haviam verificado que dão a reação de FEULGEN positiva, e, assim, contém ácido timonucléico, razão pela qual aquêles autores supuzeram, para os mesmos, uma origem nuclear; por outro lado, tal verificação tornava pouco provável a sua relação com o centro celular.

A questão da origem dos grânulos de queratohialina não está, ainda, resolvida, embora alguns autores asseverem que "... die Körnchen seien nichts anderes als abgesplitterte Kernsubstanz allerdings in bestimmter Weise verändert..." (RABL, cit. po KYRLE, 1925, S. 14).

Essa opinião e, também, o fato de não serem raras as células de MALLORY-MEDLAR-LIPSCHÜTZ no *stratum spinosum* levaram-nos à suposição acima aludida, de que tais elementos seriam macrófagos que fagocitaram grânulos de queratoialina. Vimos, ainda, que a paraqueratose faz parte do quadro histológico do sarampo, e, de outro, lado, o tropismo exercido pelo vírus sobre os grandes mononucleares é fenômeno bem estabelecido.

Em material do caso n.º 3 334 verificamos ativa multiplicação de células epidérmicas na porção superficial do *stratum spinosum*, ponto de preferência para a constituição das vesículas e vésico-pústulas.

Como resultado disso, formou-se uma célula gigante multinucleada (Fig. 3), cuja morfologia recorda, de certo modo, a das células gigantes de WARTHIN-FINKELDAY. Estas últimas têm despertado grande interesse, em tempos recentes, sendo encontradas, em vários tecidos, no período prodrômico da infecção pelo vírus do sarampo.

É interessante a coincidência de só havermos observado tal aspecto no fragmento retirado doze horas após o início da erupção, portanto, em fase precoce de seu desenvolvimento.

É sabido que diversos vírus determinam a hiperplasia das células nos tecidos para os quais têm afinidade. Tal fato é bem conhecido em relação à varicela, bastando lembrarmos de que, em tempo, ele era aproveitado no diagnóstico diferencial entre varicela e varíola verdadeira. O encontro de células gigantes em esfregaços de lesões cutâneas iniciais falava a favor de varicela, contrariando o de varíola.

Parece-nos que tal hiperplasia é ainda menos acentuada no sarampo do que a encontrada no alastrim (TORRES, 1936), e muito menos do que a vista na varicela. São, contudo, alterações do mesmo tipo, possuindo interesse especulativo.

Outra verificação digna de reparo é a existência regular de lesões recentes da epiderme, traduzidas pela necrose hialina de células epidérmicas, isoladas ou em pequenos focos, em todos os fragmentos de pele examinados.

A Fig. 9 representa uma dessas lesões recentes típicas (necrose hialina salpicada), e foi vista em biopsia de pele praticada 36 horas após o início da erupção (caso n.º 3 323).

Aspectos idênticos existiam em quase todo o material estudado, notadamente nos retirados 14, 18, 20 e 20 horas após o início da erupção (respectivamente nos casos n.ºs. 3 362, 3 284, 3 394 e 3 558).

Isso parece indicar que o vírus existente na corrente sanguínea exerce uma ação patogênica continuada sobre as células epidérmicas, dando lugar a lesões muito recentes, mesmo em erupção que dura 36 horas, e na qual existem outras lesões, em períodos mais adiantados e, mesmo, em regressão.

CONCLUSÕES

Na erupção do sarampo, as lesões epidérmicas são constantes e apresentam quadro microscópico típico.

As lesões iniciais (dez horas) comprometem, exclusivamente, a epiderme. Constam de pequenos focos de tumefação de células do *stratum spinosum*, de preferência na vizinhança do *stratum granulosum*, com cariólise e vacuolização do citoplasma. Outros focos, mais desenvolvidos, mostram moderada espongiose e vacuolização dos núcleos. Ocasionalmente são presentes em tais focos, células de MALLORY-MEDLAR-LIPSCHÜTZ (células mononucleares em cujo citoplasma existem numerosos grânulos irregulares, intensamente corados).

O derma conserva aspecto normal, sendo patente que as lesões epidérmicas são as primeiras encontradas.

Bem cedo, contudo, aparecem lesões dérmicas; a partir da décima segunda hora após o início da erupção, todos os fragmentos examinados mostraram a concomitância de lesões epidérmicas e dérmicas.

Nas biopsias feitas doze, quatorze e dezesseis horas após o início da erupção, nota-se, na epiderme, além de necrose hialina de células epidérmicas e de LANGERHANS isoladas, a formação de vesículas, localizadas logo abaixo do *stratum granulosum*. As suas dimensões são minúsculas, a quantidade de líquido que encerram é escassa, o seu conteúdo sendo representado, em grande parte, por células epiteliais necrosadas e descamadas, e, em pequena parte, por leucócitos polimorfonucleares. Ocasionalmente encerram pigmento castanho-claro (melanina?).

Ao nível de tais vesículas e vésico-pústulas existe, por vêzes, paraqueratose. Algumas das células paraqueratósicas apresentam núcleos com estrutura peculiar. Todo o material intranuclear se encontra condensado em uma faixa acidófila prês a membrana nuclear pelas suas extremidades opostas. Um espaço claro, desprovido de estrutura, separa tal "corpúsculo acidófilo intranuclear em faixa" da membrana nuclear. A basicromatina se encontra depositada sôbre a membrana nuclear, e, também, à superfície do referido corpúsculo.

Tais células paraqueratósicas com corpúsculo acidófilo intranuclear em faixa foram, anteriormente, assinaladas por TORRES & TEIXEIRA (1932, b), e por tal razão as denominamos "células com corpúsculos de TORRES-TEIXEIRA". Na nossa opinião correspondem a alterações nucleares específicas, de natureza semelhante à das descritas na varíola e no alastrim (TORRES & TEIXEIRA, 1935, a e b). Em relação a estas afecções, tais alterações foram consideradas, em tempo, como "corpúsculos intranucleares" específicos das doenças de vírus. Mais recentemente discute-se se, realmente, são tal coisa, ou se representam processo degenerativo peculiar e específico.

No corpo papilar existe edema e infiltração por células mononucleares, por leucócitos polimorfonucleares neutrófilos e, em menor escala, por eosinófilos.

No córion, nota-se infiltração por grandes mononucleares e em menor escala, por polimorfonucleares em tórno do plexo subpapilar, sendo freqüentes os macrófagos com pigmento castanho (melanina?) em seu citoplasma. As lesões do derma não receberam atenção especial, visto como são bem conhecidas e referidas em quase todos os trabalhos anteriores.

Células mononucleares contendo numerosos grânulos irregulares, intensamente corados (células de MALLORY-MEDLAR-LIPSCHÜTZ), são encontradas, com freqüência variável, ora na própria epiderme, ora no derma, de permeio com macrófagos encerrando pigmento castanho.

Uma interpretação que sugerimos agora para tais elementos é que sejam macrófagos que ingeriram grânulos de queratoialina e estejam relacionados, na realidade, com alterações do processo de cornificação resultantes da ação do vírus sôbre a epiderme.

Verificamos a formação de células epiteliais gigantes, nos estádios precoces (doze horas após o início da erupção).

As lesões epidérmicas não foram mais achadas, setenta e duas horas após o início da erupção, persistindo, contudo, as lesões dérmicas: em tórno dos vasos do plexo superficial, a infiltração por grandes mononucleares e células de MALLORY-MEDLAR-LIPSCHÜTZ forma manguitos bem definidos e está associada a moderada proliferação de fibrócitos.

Lesões muito recentes da epiderme são continuamente encontradas em todos os fragmentos de pele examinados até trinta e seis horas após o início da erupção, onde estão associadas a outras lesões mais antigas.

Sugere êsse fato a possibilidade de o vírus existente na corrente sanguínea exercer ação patogênica continuada sôbre as células epidérmicas, traduzida por lesões muito recentes, mesmo quando a erupção se encontra em período adiantado de evolução, e em regressão parcial.

A formação de vesículas e pústulas, já anteriormente assinalada por vários autores (EWING, 1909, MALLORY & MEDLAR, 1920) foi plenamente confirmada neste trabalho, sendo característica da erupção do sarampo.

A sua apreciação, contudo, só se revela, de modo patente, ao exame histológico.

É essa uma característica que não tem despertado, suficientemente, a atenção.

Com efeito, o sarampo é geralmente incluído no grupo das doenças exantemáticas, juntamente com a rubéola, a quarta, a quinta e a sexta doenças e a febre miliar (v. GILDEMEISTER, HAAGENN & WALDMANN, 1939).

No entanto, os caracteres microscópicos da erupção, acima referidos, aproximam o sarampo do grupo das doenças pustulosas, tais a varicela, o zoster, a varíola e o alastrim.

RESUMO

A lesão inicial na erupção do sarampo parece ser a necrose hialina de células epidérmicas, quer isoladas, quer em pequenos grupos.

A associação das lesões epidérmicas a alterações do derma é, contudo, precoce, ocorrendo já na erupção com 12 horas de duração.

No período compreendido entre a 12^a e a 36^a horas de duração da erupção, são geralmente encontradas, no mesmo fragmento de pele, lesões em fases diversas de evolução, intimamente associadas, constando de minúsculas vesículas evoluindo para vésico-pústulas que sofrem, posteriormente, dessecação e descamação.

É considerada como alteração patognomônica da erupção do sarampo, embora inconstante, a presença de células paraqueratósicas com as inclusões intranucleares descritas por TORRES & TEIXEIRA (1932 b).

As lesões do derma, bem conhecidas, constam de edema das papilas e infiltração da *pars papillaris* e da *reticularis* por grandes mononucleares, alguns encerrando numerosos grânulos irregulares, intensamente corados (células de MALLORY-MEDLAR-LIPSCHÜTZ). São apresentados argumentos segundo os quais tais células seriam macrófagos que fagocitaram grânulos de queratoialina, em consequência de desordens no processo de cornificação determinadas pelo vírus.

A formação de vesículas e pústulas, cuja devida apreciação exige o exame microscópico, caracteriza a erupção do sarampo. Tal característica aproxima esta doença, geralmente incluída no grupo das doenças exantemáticas, do grupo das doenças pustulosas (varicela, zoster, varíola e alastrim).

As lesões epidérmicas não foram mais achadas, 72 horas após o início da erupção, ao passo que as dérmicas persistiam sob a forma de manguitos perivasculares bem definidos, associados à moderada proliferação de fibrócitos.

LITERATURA CONSULTADA

ABRAMOW, S.

1921. Zur pathologischen Histologie des Masernexanthems. Virchow's Arch., 232:1-21.

CATRIN

1891. Les altérations de la peau dans la rougeole. Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol., 197-212.

CIACCIO, C.

1910. Beitrag zur pathologischen Anatomie und zur Mikrobiologie der Masern. Virchow's Arch., 199:378-400.

CORBETT, E.U.

1945. The visceral lesions in measles with a report of Koplik spots in the colon. Amer. J. Path., 21:905-914.

COWDRY, E.V. & KITCHEN, S.F.

1930. Intranuclear inclusions in yellow fever. The Amer. J. of Hyg., 11:227-299.

- EWING, J.
1909. The epithelial cell changes in measles. *J. Infect. Dis.*, 6:1-16.
- GILDEMEISTER, E., HAAGEN, E. & WALDMANN, O.
1939. *Hand. d. Viruskrank.*, Verl. G. Fischer, Jena.
- HIMMELWEIT, F.
1938. Observations on living vaccinia and ectromelia viruses by high power microscopy. *Brit. J. Exp. Path.*, 75:651-656.
- KYRLE, J.
1925. *Histo-biologie der menschlichen Haut und ihrer Erkrankungen*. Erster Band. Verl. Julius Springer, Wien.
1927. Zweiter Band.
- LIPSCHÜTZ, B.
1920. Ueber Chlamydozoa-Strongyloplasmen. IV. Ueber das Vorkommen von Zelleinschlüssen bei idiopathischen Herpes Zoster. *Wien. Klin. Woch.*, 33:836-838.
1928. Unters. ü. "Centrodermosen" (Entzündliche Dermatosen mit Erkrankung des Mikrosentrums.) *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 156-202-225.
1929 a. Unters. ü. "Centrodermosen" (Entzündliche Dermatosen mit Erkrankung des Mikroentrums.) *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 157:706-727.
1929 b. Unters. ü. "Centrodermosen" (Entzündliche Dermatosen mit Erkrankung des Mikroentrums.) *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 158:699-714.
1930. Unters. ü. "Centrodermosen" (Entzündliche Dermatosen mit Erkrankung des Mikroentrums.) *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 161:61-68.
- LUGER, A. & LAUDA, E.
1926. Ueber oxychromatische Veränderungen am Zellkern (Auf Grund von Untersuchungen von Herpes simplex, Zoster, Varizellen, Variola und Karpenpocken.) *Mediz. Klinik*, 22:415-417.
- MALLORY, F.B. & MEDLAR, E.M.
1920. The skin lesions in measles. *The J. of Med. Res.*, 41:327-348.
- MILLES, G.
1945. Measles-pneumonia (with a note on the giant cells of measles). *Amer. J. Clin. Path.*, 15:334-338.
- PINKERTON, H.
1950. The morphology of viral inclusions and their practical importance in the diagnosis of human disease. *Amer. J. Clin. Path.*, 20:201-207.
- PINKERTON, H., SMILEY, W.L. & ANDERSON, W.A.D.
1945. Giant cell pneumonia with inclusions. A lesion common to Hecht's disease, distemper and measles. *Amer. J. Path.*, 21:1-24.
- SEMSROTH, K.H.
1939. Multinucleate epithelial giant cells with inclusion bodies in prodromal measles; report of autopsy. *Arch. Path.*, 28:386-389.

- SIMON, M.A. & BALLON, H.C.
1948. Appendical lesions in the prodromal stage of measles. Amer. J. Clin. Path., 18:796-804.
- SMITH, L. W. GAULT, E. S.
1942. Essentials of Pathology. Second Edit. D. Appleton-Century Co., New York.
- TORRES, C. MAGARINOS
1928. Inclusions nucléaires acidophiles (dégénérescence oxychromatique) dans le foie de *Macacus rhesus* inoculé avec le virus brésilien de la fièvre jaune. C.R. Soc. Biol., 99-1344.
1931. Degeneração oxychromatica ("inclusões intranucleares") na febre amarela. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, T. 25, Fasc. II:81-147.
1936. Further studies on the pathology of alastrim and their significance in the variola-alastrim problem. Proc. of. the Roy. Soc. of Med., 29:1525-1540.
- TORRES, C. MAGARINOS & TEIXEIRA, J. DE CASTRO
1932 a. Localisation du virus de la rougeole à l'épiderme. C.R. Soc. Biol., 109:136:
- 1932 b. Alterations de l'épiderme dans la rougeole. Inclusions intranucléaires dans les cellules du *stratum granulosum* et des couches superficielles du corps muqueux de Malpighi. C.R. Soc. Biol., 109:138.
- 1932 c. Sobre as cellulas com centro celular pathologico encontradas no sarampo, *lichen ruber planus*, etc. ("Centrodermosen" de Lipschütz) e a reação de Feulgen (Nota previa). Brasil Medico, 46:574.
- 1935 a. Sur les inclusions intranucléaires de l'alastrim et de la variole chez l'Homme. C.R. Soc. Biol., 118:719-720.
- 1935 b. Estudo comparativo das inclusões do alastrim e da *variola vera*. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 30, II:183-240.
- WYCKOFF, R.W.G. & SMITH, K.
cit. por BLOUT, E.R. & DOTY, P.M.
1950. Protein and nucleic acid conference. Science, 112:639-642.
-

EXPLICAÇÃO DAS FIGURAS

Fig. 1 — PELE, erupção do sarampo, 12^a hora (caso n.º 3 334). Vesícula minúscula situada na vizinhança do *stratum granulosum*, cujo conteúdo é representado por células epiteliais descamadas e necrosadas, e por leucócitos polimorfonucleares, em pequeno número. Necrose hialina de células epidérmicas, na margem profunda da vesícula. Hematoxilina-eosina x 800.

Fig. 2 — PELE, erupção do sarampo, 12^a hora (caso n.º 3 334). Células de MALLORY-MEDLAR-LIPSCHÜTZ no corpo papilar e no exsudato inflamatório perivascular. Hematoxilina-eosina Oc. 5 ZEISS, obj. im. 90, altura da mesa.

Fig. 3 — PELE, erupção do sarampo, 12^a hora (caso n.º 3 334). Célula gigante epitelial multinucleada, ocupando as camadas superiores do *stratum spinosum*. Hematoxilina-eosina Oc. 10 ZEISS, ob. im. 90, altura da mesa.

Fig. 4 — PELE, erupção do sarampo, 14^a-16^a horas (caso n.º 3 539). Pequena vésico-pústula situada na vizinhança do *stratum granulosum*. Paraqueratose com a presença de células com corpúsculos acidófilos intranucleares "em faixa" (corpúsculos de TORRES-TEIXEIRA). Hematoxilina-eosina x 800.

Fig. 5 — PELE, erupção do sarampo, 14^a-16^a horas (caso n.º 3 539). Paraqueratose na vizinhança de uma vesícula, mostrando células com corpúsculos de TORRES-TEIXEIRA. Espongiose. Infiltração do *stratum spinosum* por leucócitos polimorfonucleares. Hematoxilina-eosina Oc. 4 ZEISS, ob. im. 1/12, altura da mesa.

Fig. 6 — PELE, erupção do sarampo, 18^a hora (caso n.º 3 284). Paraqueratose. Infiltração celular em torno dos vasos, na *pars papillaris* e no corium. Hematoxilina-eosina Oc. comp. 6 ZEISS, obj. A, altura da mesa.

Fig. 7 — PELE, erupção do sarampo, 18^a hora (caso n.º 3 284). Paraqueratose na vizinhança de uma vesícula, mostrando células com corpúsculos de TORRES-TEIXEIRA. Espongiose. Hematoxilina-eosina Oc. 4 LEITZ, obj. im. 1/12, altura da mesa.

Fig. 8 — PELE, erupção do sarampo, 18^a hora (caso n.º 3 284). Vesícula minúscula situada na vizinhança do *stratum granulosum*, contendo quase exclusivamente, células epiteliais descamadas e necrosadas. Infiltração da epiderme por leucócitos polimorfonucleares isolados. Hematoxilina-eosina x 800.

Fig. 9 — PELE, erupção do sarampo, 36^a hora (caso n.º 3 323). Necrose hialina de célula epidérmica isolada. Hematoxilina-eosina Oc. 5, obj. im. 1/12, altura da mesa.

Fig. 10 — PELE, erupção do sarampo, 36^a hora (caso n.º 3 323). Pústula em via de dessecação. Hematoxilina-eosina Oc. 5, obj. D ZEISS, altura da mesa.

DESCRIPTION OF FIGURES

Fig. 1 — MEASLES, case 3 334. Eruption of twelve hours duration. Minute vesicle in the upper layers of stratum spinosum containing degenerated epidermal cells, and a few polymorphonuclears. Epidermal cell with hyaline degeneration at the base of the vesicle. *Hematoxylin and eosin* x 800.

Fig. 2 — MEASLES, case 3 334. Eruption of twelve hours duration. MALLORY-MEDLAR-LIPSCHÜTZ' cells in a papilla and about the blood vessels. *Hematoxylin eosin* ZEISS Oc. 5, obj. im. 90.

Fig. 3 — MEASLES, case 334. Eruption of twelve hours duration. Multinucleated epithelial giant cell in the superficial layers of stratum spinosum. *Hematoxylin and eosin* ZEISS Oc. 10, obj. im. 90

Fig. 4 — MEASLES, case 3 539. Eruption of fourteen to sixteen hours duration. This shows parakeratosis and the presence of parakeratotic cells with TORRES-TEIXEIRA'S bodies. Minute vesico-pustule in the upper layers of stratum spinosum. *Hematoxylin and eosin* x 800.

Fig. 5 — MEASLES, case 3 539. Eruption of fourteen to sixteen hours duration. Parakeratosis. Some of the parakeratotic cells contain striped intranuclear acidophilic bodies (TORRES-TEIXEIRA'S bodies). The rete is the seat of inter-cellular and intra-cellular oedema, a few polymorphonuclears wandering through it. *Hematoxylin and eosin* ZEISS Oc. 4, obj. im. 1/12.

Fig. 6 — MEASLES, case 3 284. Eruption of eighteen hours duration. Older lesions in which the pustules have dried up forming thickened plaques in and beneath the cornified layer. Perivascular infiltration (mononuclears) in the papilla and corium. *Hematoxylin and eosin* ZEISS Oc. 4, obj. im. 1/12.

Fig. 7 — MEASLES, case 3 284. Eruption of eighteen hours duration. Several parakeratotic cells present TORRES-TEIXEIRA'S bodies and are situated near a vesicle. Spongiosis. *Hematoxylin and eosin* LEITZ Oc. 4, obj. im. 1/12.

Fig. 8 — MEASLES, case 3 284. Eruption of eighteen hours duration. Minute vesicle beneath cornified layer containing almost exclusively desquamated and necrotic epidermal cells. Slight polymorphonuclear infiltration in epidermis. *Hematoxylin and eosin* x 800.

Fig. 9 — MEASLES, case 3 323. Eruption of thirty-six hours duration. Hyaline necrosis of solitary epidermal cell. *Hematoxylin and eosin* ZEISS Oc. 5, obj. im. 1/12.

Fig. 10 — MEASLES, case 3 323. Eruption of thirty-six hours duration. Thickened plaque consequent to pustule which begins to dry up. *Hematoxylin and eosin* ZEISS Oc. 5, obj. D.



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

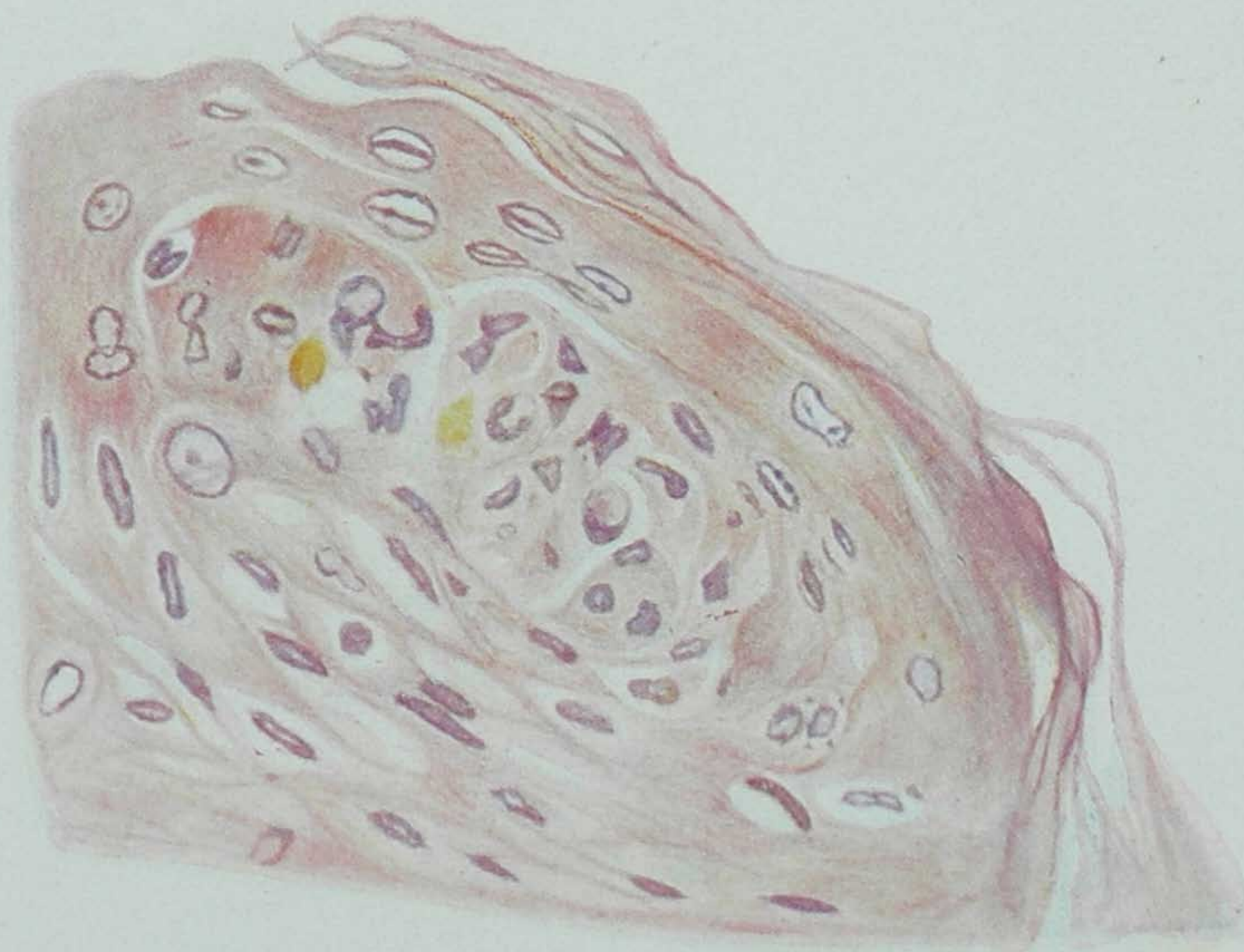


Fig. 4

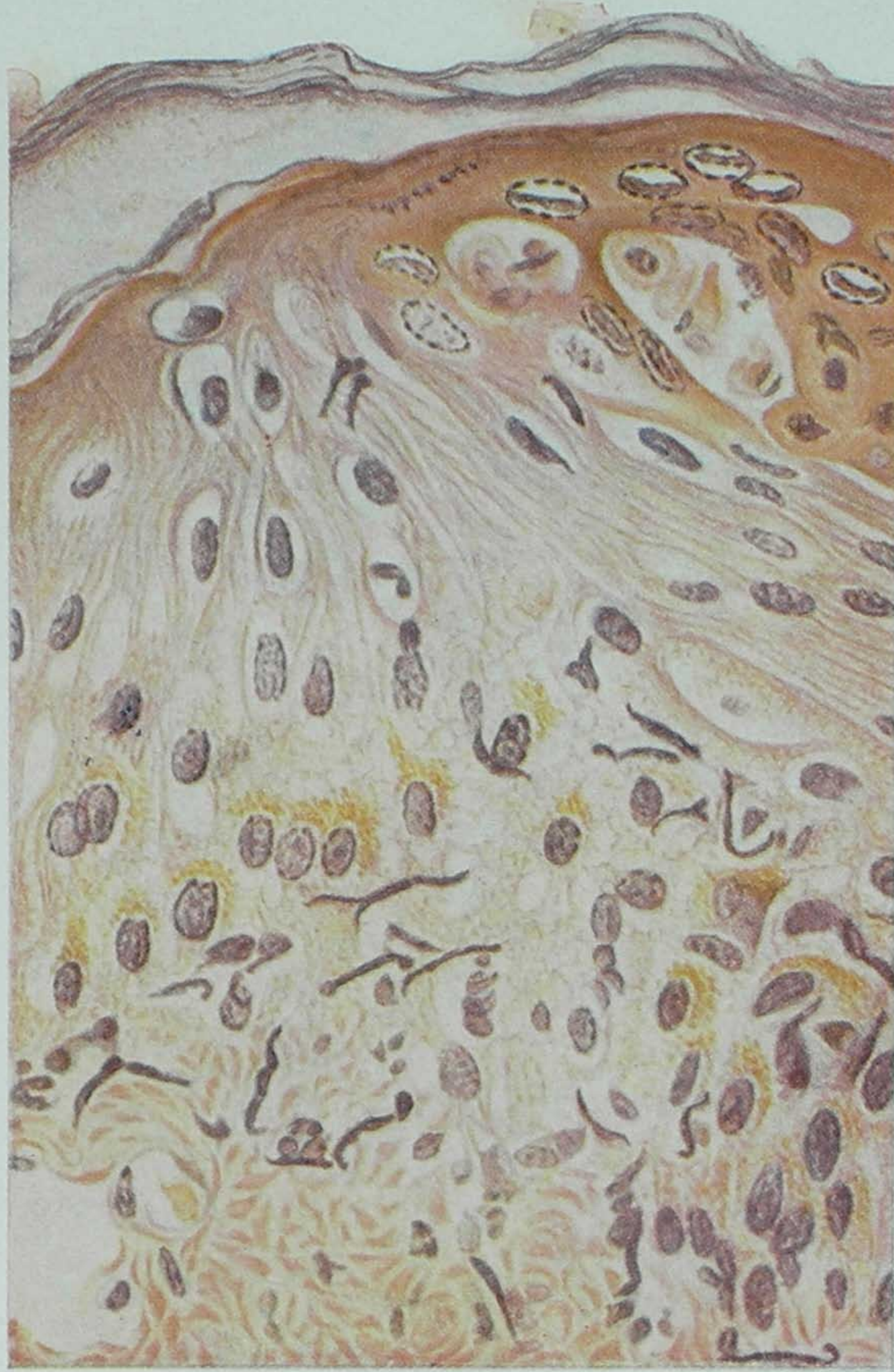


Fig. 5

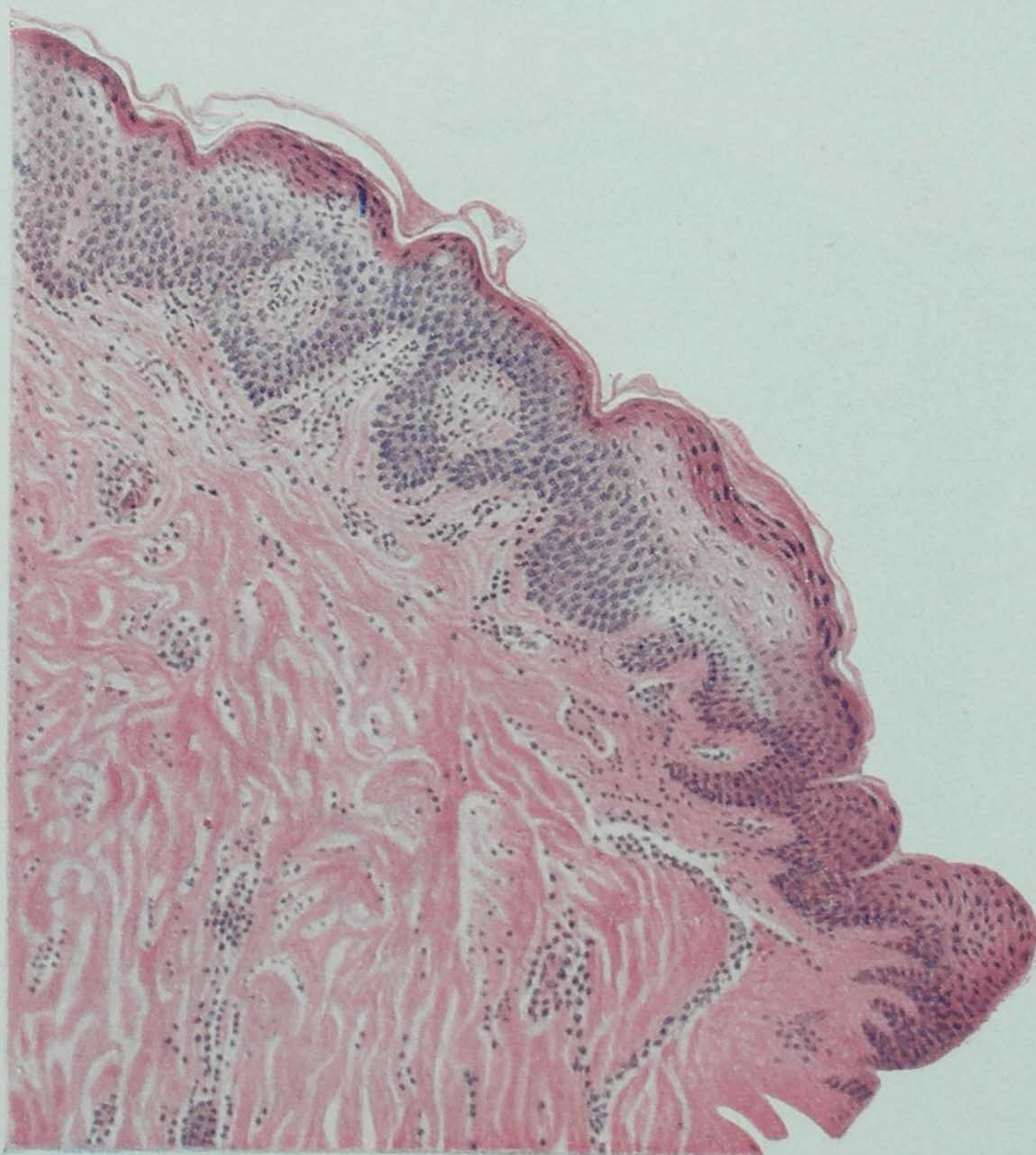


Fig. 6

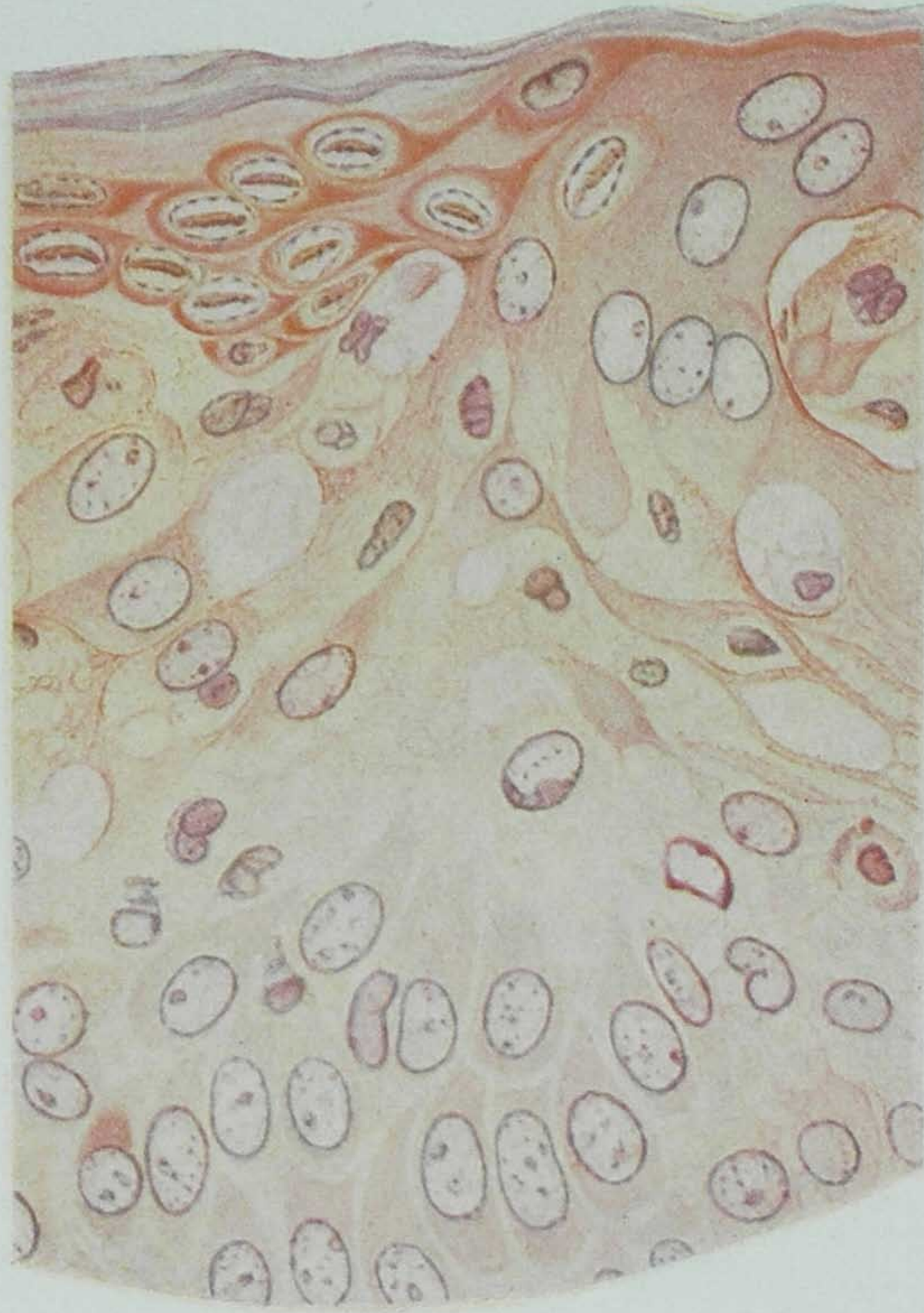


Fig. 7



Fig. 8

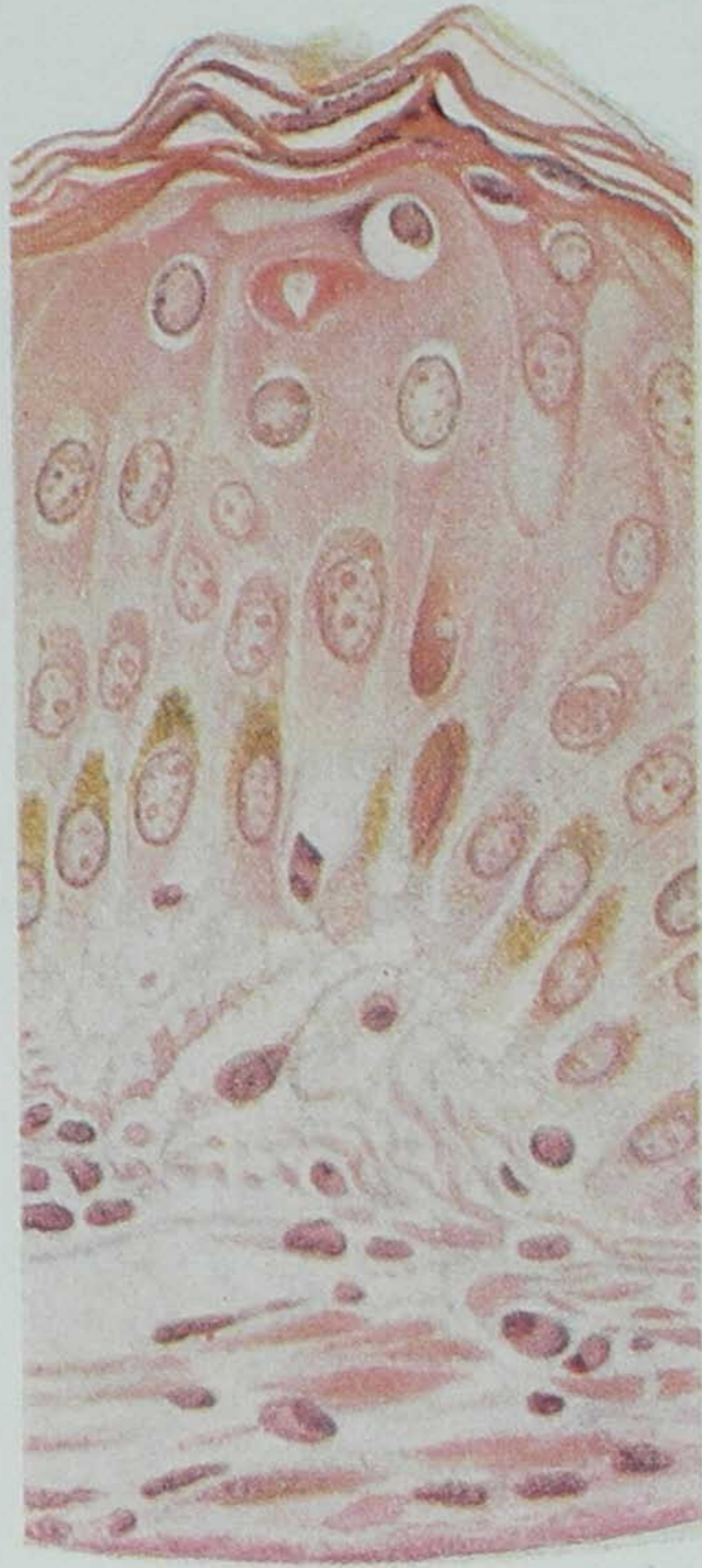


Fig. 9

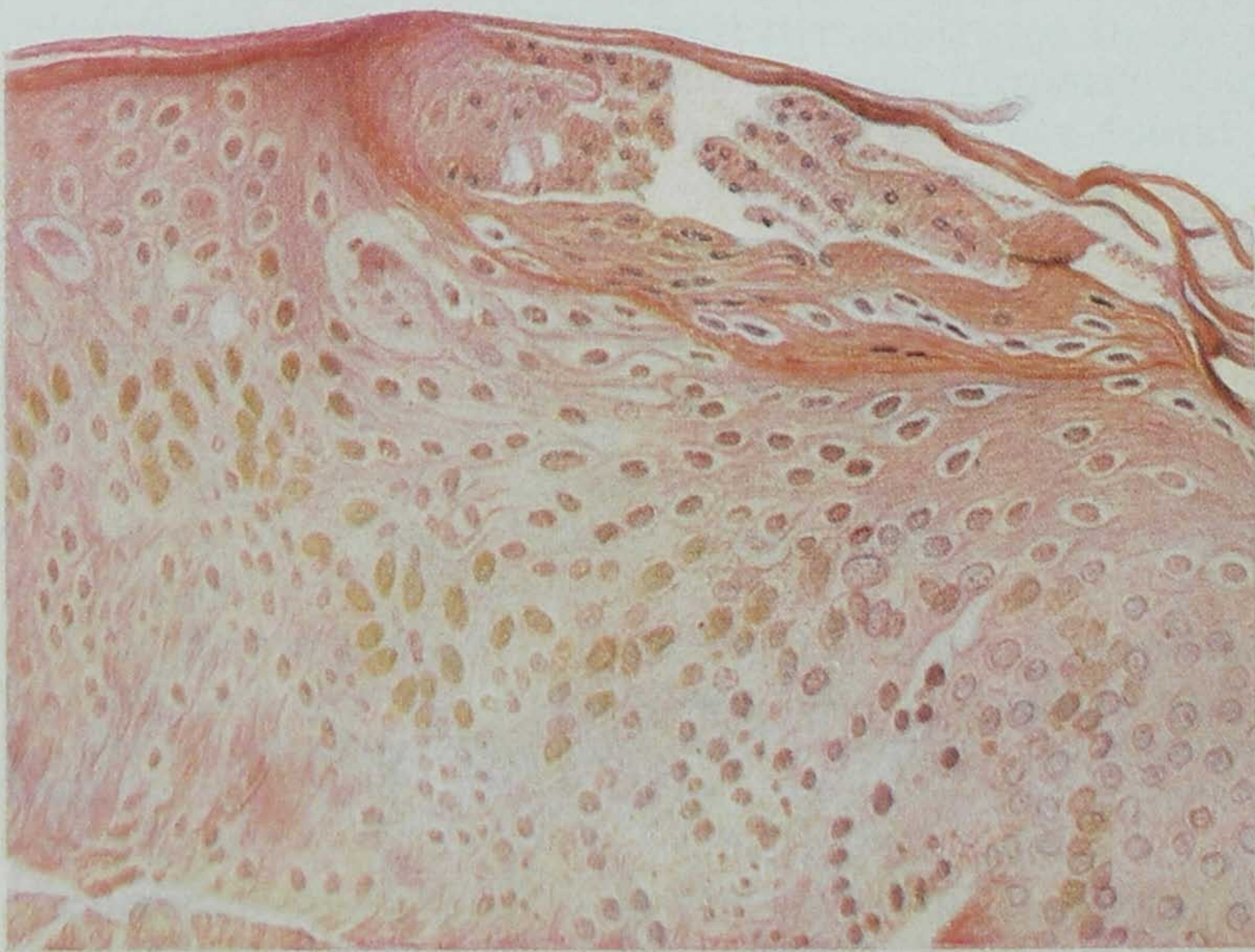


Fig. 10