

Caso de lepra maligna (L2-N1) que regrediu rapidamente sob a acção duma terapêutica mista (Sulfona-Fisioterapia)

Isolamento de um bacilo ácido-álcool resistente (Cultura não cromogênica) de lesão cutânea desse doente, patogênica para murídeos, "Macacus rhesus" e para o homem

pelo

Dr. H. C. de Souza-Araujo

1 — *Observação clínica* — A. A. HECKE, joven teuto-brasileiro, de 26 anos de idade, solteiro, natural de Curitiba (Paraná), agrônomo do Ministério da Agricultura, tem 1,37 m, pésa 71 kg e o seu estado geral é excelente. Procurou-me, no meu consultório, com uma apresentação do Dr. FELINTO COIMBRA e dizendo-se com exame positivo para lepra, feito em Curitiba pelo Prof. RUY NORONHA MIRANDA. Ele nega antecedência leprótica e ignóra ter convivido com leprosos.

Anamnese — Conta HECKE que em fins de 1947, quando em actividade no Posto Agrícola de Ponta Grossa (Paraná), descobriu uma zona insensível na face interna do seu punho direito, que se estendeu, em poucos meses, até à metade da palma da mão e 10 cm acima do punho (zonas inervadas pelo nervo cutâneo-palmar (mediano) e ramo cutâneo do cubital; no punho região da anastomose do nervo cubital e do braquial cutâneo interno). Sobre essa zona anestésica formou-se, rapidamente, uma mancha eritematosa e no centro desta, no meio do punho, um grande nódulo. O paciente desconfia ter sido aí o ponto de inoculação. Em Junho de 1948 essa lesão inicial tinha cerca de 25 cm de extensão, do meio da palma da mão ao meio do antebraço, só na região cubital e surgiram lesões verrucosas no joelho esquerdo.

Status praesens — Julho 9, 1949. Moderada infiltração eritematosa na parte mediana da fronte; acne rosácea antiga no nariz e malares; blefarite seborreica; ligeira infiltração na fronte e no lóbulo auricular esquerdo; no braço direito placas lepromatosas no cotovelo e face posterior do ante-braço; grande nódulo intradérmico na face interna do punho; atrofia *sui generis* da região tenar; cianose intensa e anes-

tesia palmar; anestesia de toda a região cubital; cianose e ligeiro edema no dorso da mão. Braço esquerdo — três placas nodulares, rubras, na região cubital; edema e cianose dessa região; dois nódulos no punho e dorso da mão. Nadegas — cobertas de pequenas placas lepromatosas incipientes, de vários tamanhos; placa lepromatosa de aspecto antigo de 5 por 15 cm de extensão no lado esquerdo do sulco nadegueiro, discrômica e atrófica no centro e borda externa em meia lua, saliente e hipercrômica. Gânglios inguinocrurais normais. Pêlos normais nas coxas e pernas, nas quais se espalham inúmeras pequenas máculas eritematosas, salientes à palpação; nos joelhos duas placas lepromatosas, entremeiadas de nódulos, maior a do joelho esquerdo; um grande nódulo na face anterior e terço superior da perna esquerda; duas placas lepromatosas menores, circundando os maléolos, interno da perna esquerda e externo da perna direita, e, finalmente, o grande podartículo direito enegrecido e anestésico. Classifiquei este caso como L2-N1, confirmado pelo exame histo-patológico feito no Instituto Oswaldo Cruz (Vide P.C. 15.854, em 13-7-49, da pele da nadega direita). A radiografia do tórax revelou pulmões normais (Dr. H. GENÚ, 29-9-49).

Receitei-lhe *Diasone Abbott*, de 2 a 6 drageas por dia, tomadas às refeições, e galvanocauterizações e electrocoagulações das lesões cutâneas, duas sessões por semana. Decidiu o paciente submeter-se a esse tratamento intensivo apenas durante três meses.

Setembro 20 — Os testes intradérmicos feitos na face anterior dos seus ante-braços com a lepromina “Mitsuda-Hayashi” e com a leprolina “Souza-Araujo”, deram resultados negativos.

2 — *Exames de rotina — Muco nasal:* — Colhido por mim a 23-6-49 e examinado pelo Dr. ALVARO LOBO. Resultado negativo. Este exame foi repetido por mim a 8-10-49, após três meses de tratamento, com resultado fortemente positivo, sendo lado direito ++ $\frac{1}{2}$; lado esquerdo ++++. Parece que a Sulfona exacerbou a infecção.

Suco cutâneo: — Colhido por mim a 23-6-49 de três lesões, uma do tronco e duas dos membros, após escoriações com vacino-estilete e feitos três esfregaços independentes que, examinados pelo Dr. ALVARO LOBO deram resultados positivos, não tendo ele LOBO fornecido a gradação dessa positividade.

Julho 13 — Esfregaço dum fragmento de pele da nadega esquerda, corado e examinado por mim, revelou quase só bacilos a.a.r. fragmentados, simulando divisão por sissiparidade, e muito semelhantes aos que se observam em casos longamente tratados. Entretanto o doente estava virgem de qualquer tratamento!

Julho 23 — Esfregaço de suco-sangue do lobulo auricular esquerdo: positivo (+). Novo exame, em ambos os lóbulos, a 8-10-49, resultados positivos, duas cruces.

Hemograma: — Exame feito a 24-6-49 pelo Dr. ALVARO LOBO. Resultado: Hematias 4.950.000; hemoglobina 13,0 g; leucócitos 5.600; eosinófilos 2%.

Outubro 10 — 2.º hemograma; Hematias 4,8 milhões; hemoglobina 14,0 g; leucócitos 9.000; eosinófilos 2%. O resto normal. (Dr. ALVARO LCBO). Este exame foi feito após ter o paciente tomado 500 drágeas de Diasone (150,0 g). Praticamente não houve alteração do estado hemático. A sua baixa eosinofilia está em contraste com a nossa observação de outros casos, aliás de lepra crónica, tratados com as sulfonas.

Escarro: — Três vezes solicitei escarro do paciente (Setembro 26, 28 e 30) para exame. A primeira amostra examinada *in natura* pelo “Ziehl-Neelsen” foi negativa para bacilos a.a.r.; tratada pela soda (método PETROFF) e o sedimento corado pelo Z-N revelou massas de bacilos a.a.r., facto que nos levou a solicitar novas amostras para bacteriologia e a mandar submetê-lo ao exame radiológico, que nada revelou de anormal. Escarro inoculado em cobaias não produziu lesões tuberculosas; as suas reiteradas sementeiras em LOEWENSTEIN também deram resultados negativos.

Linfa cutânea: — Colhida a linfa a 17-9-49 de lesões dos braços (pelo método LLERAS ACOSTA), ambos os esfregaços corados pelo Z-N foram positivos ++. Nova colheita de linfa duma lesão da nádega esquerda também foi positiva.

Gânglios: — Várias vezes tentei fazer o exame do suco ganglionar deste paciente e nunca encontrei um gânglio i.c. palpavel, o que indica tratar-se, realmente, dum caso de lepra aguda.

3 — *Pesquisas histo-patológicas*: — Julho 13 — 1.ª biópsia numa lesão flórida da nádega direita. O fragmento de pele dessa biópsia foi examinado na Secção de Anatomia Patológica do Instituto Oswaldo Cruz:

“P.C. 15.854, de 13-7-49. Nome do doente A. A. Hecke. Médico Dr. Souza-Araujo.

Natureza e origem do tecido: Fragmento de pele da nádega direita.

Resultado do exame anátomo-patológico: LEPROMATOSA.

(a) JORGE P. GUIMARÃES.”

Este resultado confirmou o meu diagnóstico clínico.

Agosto 2 — 2.ª biópsia: da placa lepromatosa do joelho esquerdo, cujos esfregaços foram fortemente positivos, predominando os bacilos fragmentados. Esse material foi utilizado exclusivamente para bacteriologia.

Outubro 4 — 3.ª biópsia: pele da lesão flórida do antebraço esquerdo, cujo exame histo-patológico confirmou o anterior:

“Instituto Oswaldo Cruz. Secção de Anatomia Patológica.

P.C. 15.974, de 5-10-49. Nome do doente: A. A. Hecke. Médico: Prof. Souza-Araujo.

Natureza e origem do tecido: Fragmento de pele do ante-braço esquerdo.

Resultado do exame anátomo-patológico: Os preparados microscópicos mostram um granuloma inflamatório com aspecto típico do referido no leproma. Presença ocasional de células gigantes do tipo de Langhans, não associadas a células epitelioides. Pesquisa de bacilo ácido-álcool resistentes: positiva.

Manguinhos, 12 de Outubro de 1949.

(a) JORGE P. GUIMARÃES.”

Parte do material da 3.^a biópsia serviu para as inoculações experimentais.

4 — *Pesquisas bacteriológicas* — Um fragmento de pele leprosa obtido por biópsia da nádega direita, aos 13 de Julho de 1949, foi triturado, tratado pela soda e o centrifugado semeado, no mesmo dia 13-7, em 10 tubos de meio de LOEWENSTEIN. Até 20 de Agosto, vespera da minha partida para a Bahia, não havia indício de germinação; no meu regresso, aos 3 de Setembro, 50.^o dia de incubação das sementeiras, a 37.^o C, um dos dez tubos apresentava extensa germinação duma cultura crême-pardacenta, cujos esfregaços, corados pelo Z-N e pelo GRAM revelaram tratar-se duma cultura pura de bacilos a.a.r. e GRAM positivos. O estudo dessa cultura será objeto duma comunicação a ser feita ao V Congresso Internacional de Microbiologia.

Duas vezes, a 20 de Julho e 24 de Setembro, sangrei este paciente, tratei o seu sangue pelo método de PETROFF e o semei em vários meios, sem ter obtido nenhuma germinação. Os esfregaços dos sedimentos foram positivos para bacilos a.a.r. com os caracteres do de HANSEN. Linfas cutâneas colhidas a 17 e 24-9, das lesões dos braços e nádegas, semeadas também não germinaram, assim como emulsão de pele de lesão do ante-braço esquerdo, semeada a 4 de Outubro, também não germinou. Tais resultados, reiteradamente negativos, são decepcionantes.

5 — *Experimentação* — No dia 13 de Setembro inoculei com a cultura deste paciente, Amostra “Hecke”, o 1.^o lote de camundongos pretos, americanos. Onze dias depois, a 23-9, foi necropsiado o 1.^o, apresentando tumor granulomatoso, com esfregaços ricos em bacilos a.a.r. assim como nas vísceras. Nos dias 26 e 29-9, foram necropsiados outros dois, ambos com idênticos resultados. As sementeiras de pus dêsses três camundongos, em LOEWENSTEIN, produziram retroculturas idênticas à original, com as quais foram inoculados outros animais.

Outubro 4 — Com emulsão de pele de lesão do braço esquerdo do paciente inoculei ratos e camundongos de várias raças.

Novembro e Dezembro — Com emulsões da cultura “Hecke” inoculei *Macacus rhesus*, dois voluntários (um casal de leprosos) e repetí as experiências nos pequenos animais. Os resultados dessa vasta experimentação serão objeto dum estudo em colaboração com o Dr. JORGE P. GUIMARÃES, da Secção de Anatomia Patológica do Instituto Oswaldo Cruz, destinado à III Conferência Panamericana de Leprologia, a realizar-se em Buenos Aires, neste ano.

Várias fotografias e fotomicrografias ilustram este trabalho.

6 — *Tratamento* — De 9 de Julho a 10 de Outubro de 1949 tomou o paciente 500 drageas de *Diasone* e cêrca de 250 de Complexo B Abbott. Em fins de Agosto apresentou certo mal-estar e edema nas mãos, tendo feito curta pausa no uso da *Diasone*. Nesse mesmo período fizemos-lhe 27 galvanocauterizações, das quais 10 nos braços e mãos, 9 nas nádegas, 7 nos membros inferiores e uma nas orelhas. Essas aplicações foram sempre seguidas de pincelagens com soluto de ácido tricloracético a 33%. Fizemos-lhe, também, quatro curativos especiais para tratamento da acne rosácea e blefarite.

Os resultados foram notáveis e o doente a 10 de Outubro voltou para Curitiba, onde foi prosseguir na sua cura com o Prof. R. N. MIRANDA, a quem escrevi a 7-12-49 oferecendo Leprolina "Hecke" para tentar no paciente uma espécie de "Autovacinoterapia". A sua resposta, datada de 6 de Janeiro de 1950 diz:

"O Hecke continúa melhorando muito. Creio que está com os exames negativos. E' o que vou ver com o material que colhi hoje. Quanto à autovacinoterapia creio que passou a melhor oportunidade, em vista de seu ótimo estado atual, próximo da cura."

A' vista dos meus exames de 8-10-49 não creio nesta tão rápida negatividade. Solicitei ao Dr. MIRANDA novos informes que figurarão adiante.

Tuberculose — Pelo resultado do exame do escarro deste paciente desconfiei alguma possível associação: Lepra + Tuberculose, mas as sementeiras do seu escarro deram resultados negativos e da inoculação em cobaias dou abaixo o P.C. da Secção de Anatomia Patológica do exame da que foi sacrificada no 30.º dia após a inoculação:

"P.C. 16.043, de 28-10-49. Cobaia inoculada a 27-9-49 e sacrificada a 28-10-49. Material inoculado: escarro de Hecke, por via subcutânea na virilha direita, onde produziu tumor. O exame de fragmento de músculo abdominal deu o seguinte resultado:

"Os cortes microscópicos mostram inflamação purulenta associada à presença de grandes células, com dois e às vezes três núcleos, com citoplasma fortemente vacuolizado e contendo, no seu interior, pigmento amarelo esverdeado escuro. Ausência de folículos tuberculosos típicos e de bacilos ácido-álcool resistentes.

Manguinhos, 28 de Novembro de 1949.

(a) Dr. JORGE P. GUIMARÃES."

Como o aspecto macroscópico da cultura "Hecke" assemelha-se a certas mostras de *Mycobacterium tuberculosis* do tipo S (Smooth) e também porque o Prof. GEORGE W. Mc Coy acusando a recepção da colecção das minhas primeiras culturas de lepra me declarou suspeitar serem algumas de tuberculose, inoculei a amostra "Hecke" em cobaias para essa verificação. Esta cultura é patogênica para esse animal, como verifiquei várias vezes, mas após três semanas de in-

cubação não produziu nele lesões características da tuberculose. O P.C. abaixo transcrito confirma este facto:

“Secção de Anatomia Patológica do Instituto Oswaldo Cruz
P.C. 16.345, Mar. 20.50.

Orgãos enviados pelo Dr. SOUZA-ARAÚJO. Cobaio inoculado com a cultura “Hecke” há 18 dias.

Resultado do exame anátomo-patológico: *Pele* — Os fragmentos microscópicos mostram um processo inflamatório agudo purulento, com formação de micro-abcessos, em torno dos quais há intensa proliferação de fibrócitos e neo-formação de vasos sanguíneos (tecido de granulação).

Ausência de folículos tuberculosos. Pesquisa de bacilos ácido-álcool resistentes, positiva.

Orgãos — Não mostram alterações dignas de nota.

Manguinhos, Março de 1950. (a) Dr. JORGE P. GUIMARÃES.”

Na ausência de novos informes sobre este doente, até esta data, 18 de Abril de 1950, encerro esta observação com os meus sinceros agradecimentos ao Dr. JOIR FONTE pela sua constante e valiosa cooperação no estudo e no tratamento deste paciente.

O estudo experimental com a cultura “Hecke” tem dado, sobretudo no *Macacus rhesus*, resultados acima de qualquer expectativa, e ainda não foi terminado. A Leprolina “Hecke” também continúa em uso experimental em leprosos de vários estabelecimentos, inclusive na Escola de Medicina Tropical de Calcutá, Departamento de Leprologia, sob a competente direcção do Dr. DHARMENDRA.

Manguinhos, 18 de Abril de 1950.

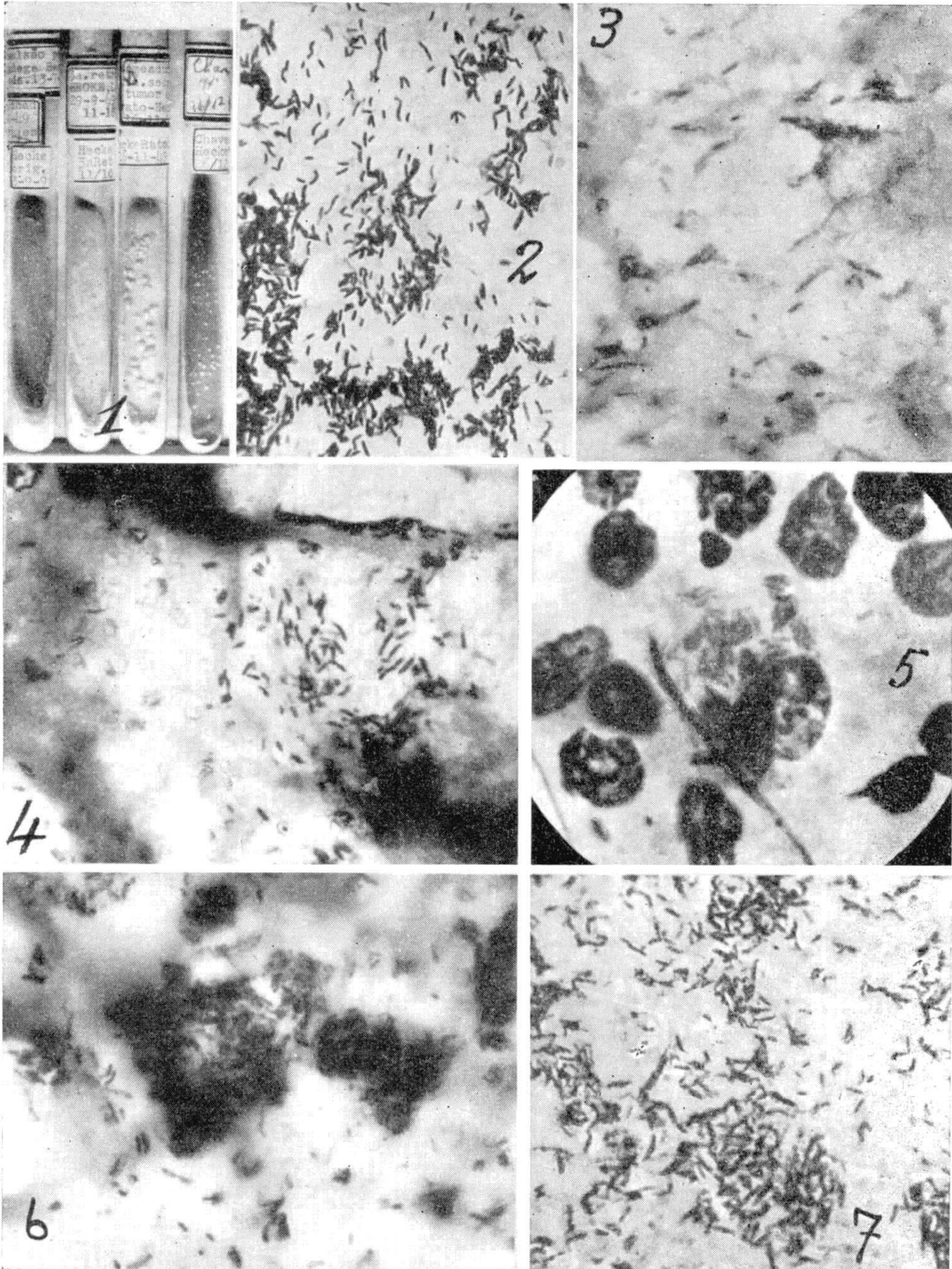
ESTAMPA 1

Fig. 1 — Fotografia da cultura “Hecke”: 1.º tubo cultura original, crême-pardacenta, obtida de emulsão de pele leprosa desse paciente, semeada em Loewenstein em 13-7 e germinação em 3-9, 50.º dia de incubação, cobrindo 2/3 da superfície do meio; 2.º tubo retrocultura (3.ª) do 3.º camundongo preto inoculado em 11-9 com a cultura “Hecke”: semeadura em 29-9 e germinação em 11-10-49; 3.º tubo retrocultura obtida de lesão produzida em rato branco e no 4.º tubo retrocultura “Hecke” de lesão experimental em Chaves: obtida pela semeadura da serosidade da lesão produzida pela inoculação em 21-11. Semeadura em 26-12-49. Todas as 3 retroculturas são idênticas à original.

Fig. 2 — Fotomicrografia de véu da cultura “Hecke” em caldo glicerinado, mostrando bacilos homogêneos, a.a.r., de tamanho habitual. Z-N. x 1.100.

Fig. 3 — Fotomicrografia de esfregaço de pus da lesão de camundongo preto, inoculado com a cultura “Hecke” em 11-9 e morto a 23-9-49, mostrando abundância de bacilos a.a.r. — Z-N. x 1.100.

Fig. 4 — Fotomicrografia de esfregaço do fígado do mesmo camundongo preto, mostrando massas de bacilos a.a.r. intra e extracelulares. — Z-N. x 1.100.



Souza-Araujo — Caso de lepra maligna. Isolamento de um b.a.a.r.
(Cultura não cromogênica).

ESTAMPA 1 (conclusão)

Fig. 5 — Fotomicrografia de esfregaço de pele de rato branco inoculado a 24-9 com a cultura "Hecke" e morto a 3-10-49: Massas de bacilos a.a.r. idênticos aos da cultura inoculada. — Z-N. x 1.100.

Fig. 6 — Fotomicrografia de pus do tumor inguinal de outro rato branco inoculado a 24-9 com a cultura "Hecke" e morto a 20-10-49: Massas de bacilos ácido-álcool resistentes. — Z-N. x 1.100.

Fig. 7 — Fotomicrografia de esfregaço da retrocultura obtida da serosidade da lesão experimental causada em Chaves pela inoculação da cultura "Hecke" em 14-12-49 e semeada em 9-1-50. Esfregaço de 24-1-50 corado pelo Gram, mostrando bacilos granulados na sua grande maioria. — Gram x 1.100.

Fotos de Miguel Cesar

PLATE 1

Fig. 1 — Photos of culture "Hecke": 1st tube original culture, cream-brown color, obtained from emulsion of leprous skin from A. A. Hecke, smeared on Loewenstein July 13 and germinated after 50.° days incubation at 37°C (Sept. 3, 49) covering 2/3 of the surface of the medium; 2nd tube retroculture (3rd) from 3rd black mouse inoculated on Sept. 11 with "Hecke" culture: pus smeared Sept. 29 germinated Oct. 11; 3rd tube culture recovered from lesion of white rat and 4th tube culture recovered from experimental lesion produced by "H" culture on Chaves, inoculated Nov. 21, fluid smeared Dec. 14, 49. All three retrocultures are similar to the original ones.

Fig. 2 — Photomicrograph of smear of veil "Hecke" culture, showing a. f. homogeneous bacilli of normal size. — Ziehl-Neelsen. 1.100 x.

Fig. 3 — Photomicrograph of smear of pus from lesion in black mouse, inoculated with "H" culture Sept. 11 and killed Sept. 23, 49, showing abundant acid-fast bacilli. — Z-N. 1.100 x.

Fig. 4 — Photomicrograph of smear of the liver of the same black mouse, showing masses of a. f. bacilli intra and extracellular. Z-N. 1.100 x.

Fig. 5 — Photomicrograph of smear of skin of white rat inoculated on Sept. 24 with culture "H" and died Oct. 3, 49: masses of a. f. bacilli similar to those of the inoculated culture. — Z-N. 1.100 x.

Fig. 6 — Photomicrograph of smear of pus of inguinal tumor of white rat inoculated on Sept. 24 with "H" culture and died Oct. 20, 49: masses of a. f. bacilli. — Z-N. 1.100 x.

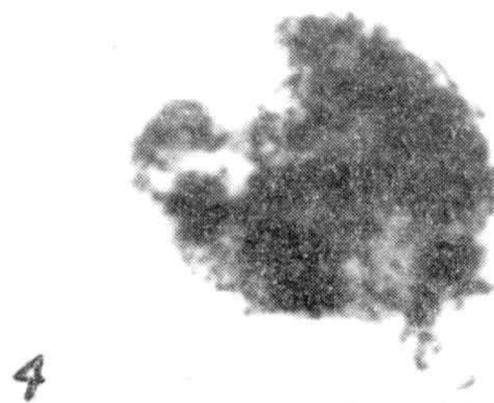
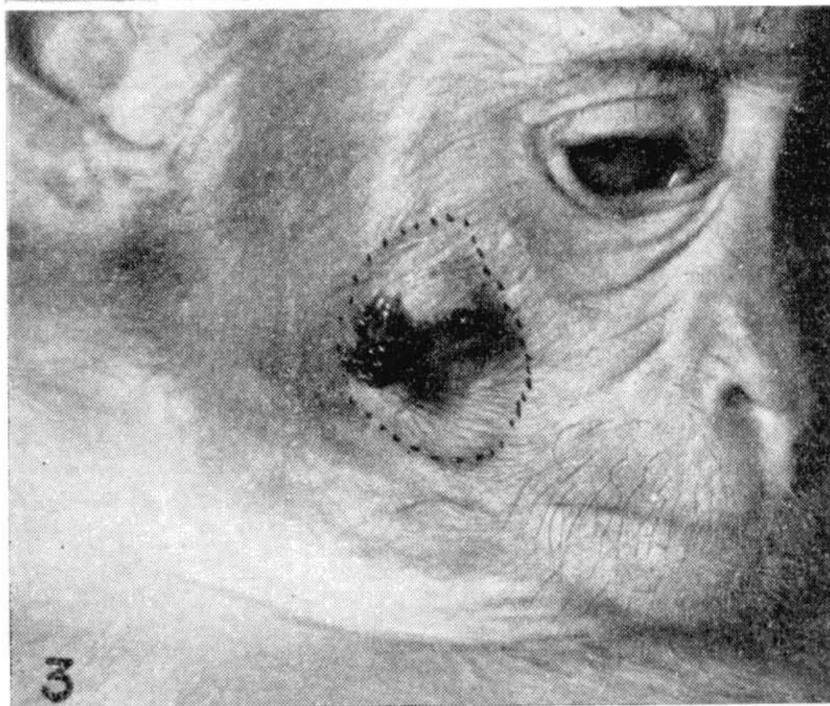
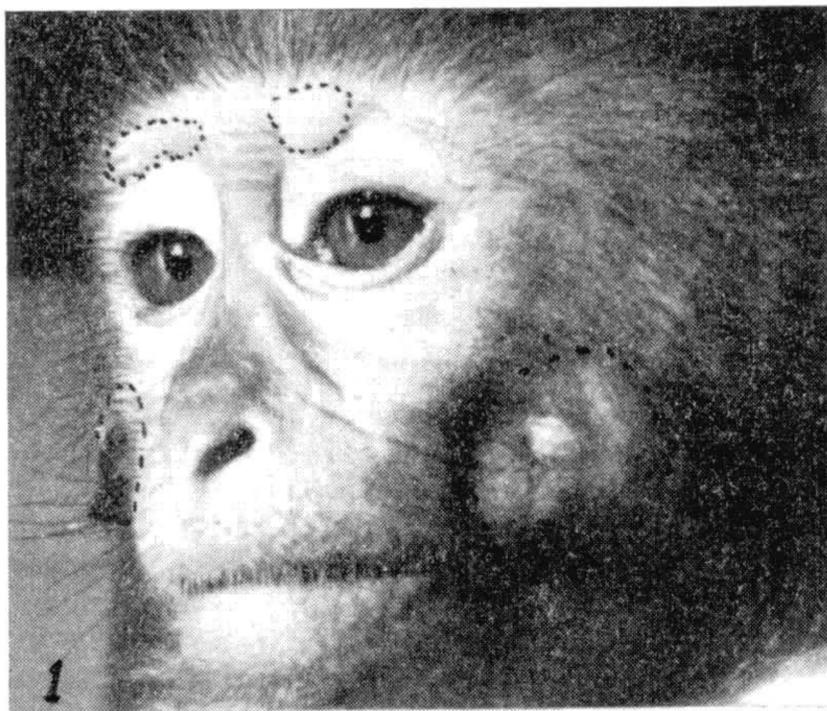
Fig. 7 — Photomicrograph of smear of retroculture obtained from juice of experimental lesion produced in Chaves with the "H" culture inoculated on Dec. 14, 49 and smeared on Loewenstein January 9, 50. Frottis of Jan. 24 stained by Gram, showing most granulated bacilli. — Gram. 1.100 x.

Photos by Miguel Cesar

ESTAMPA 2

Fig. 1 — Fotografia dum *Macacus rhesus*, fema de 4 meses de idade, inoculado em 11-11-49 com 0,5 cc de emulsão da cultura "Hecke", 2.ª geração de 26-9-49 na frente e igual dose no peito, por via subcutânea.

21-11 — Formou-se um nódulo no sobrolho esquerdo e nada no peito (região peluda).



Souza-Araujo — Caso de lepra maligna. Isolamento de um b.a.a.r.
(Cultura não cromogênica).

ESTAMPA 2 (conclusão)

25-11 Reinoculação com emulsão da 3.^a retrocultura "Hecke" do 3.^o camon-dongo preto, obtida por semeadura, em 29-9-49, de pus do tumor inguinal: 0,5 cc na fronte e em cada face.

29-11 Formação dum nódulo na face direita.

15-12 Dois pequenos nódulos na fronte, um da 1.^a inoculação e outro da 2.^a e um grande nódulo em cada face. A histopatologia mostrou, sobretudo no nódulo mais antigo, da fronte, estrutura idêntica à do leproma humano.

Fig. 2 — O Sr. Souza-Araujo colhendo material do nódulo traumatizado, para exame microscópico, com o auxílio da Dra. Nelly E. Goñalons de Odisio, assistente da cátedra de bacteriologia da Faculdade de Medicina de Rosario, Argentina.

Fig. 3 — Fotografia mostrando o nódulo da face direita do Rhesus traumatizado por ocasião da captura do mesmo para fotografar.

Fig. 4 — Fotomicrografia do esfregaço do material dessa lesão mostrando uma massa compacta de bacilos a.a.r. — Z-N. x 1.100.

Fotos de Gorzinsky

PLATE 2

Fig. 1 — Photo of a *Macacus rhesus*, female of 4 months old, inoculated on Nov. 11, 49 with 0.5 cc. of emulsion of "Hecke" culture, of 2nd generation of Sept. 26, 49: inoculated subcutaneously on forehead and the breast. Nov. 21 appeared one nodule on forehead and nothing on breast (haired skin). Nov. 25 reinoculated with emulsion of "H" retroculture obtained from lesion of black mouse (the 3rd): 0.5 cc. of emulsion forehead and in each cheek. Nov. 29: formation of nodule on right face. Dec. 15: two small nodules on forehead one produced by each inoculation and a big one on each face. The histopathology of such nodules, especially from the old one on forehead showed structure similar to human leproma.

Fig. 2 — The Author collecting material from one traumatized nodule for microscopic examination.

Fig. 3 — Photo showing the traumatized nodule in the cage during capture

Fig. 4 — Photomicrography of the smear obtained with the above material stained by Ziehl showing a compact mass of a.f. bacilli. — Z-N. 1.100 x.

Photos by Gorzinsky