

HISTOPATOLOGIA DA LEISHMANIOSE TEGUMENTAR POR LEISHMANIA BRAZILIENSIS BRAZILIENSIS. 4. Classificação histopatológica (1)

Albino Verçosa de MAGALHAES (2), Mário A. P. MORAES (2), Alberto N. RAICK (2), Alejandro LLANOS-CUENTAS (3), Jackson M. L. COSTA (3), César C. CUBA (3) & Phillip D. MARSDEN (3)

RESUMO

Os A.A. analisaram as alterações histológicas encontradas em 162 casos de Leishmaniose Tegumentar da localidade de Três Braços, Estado da Bahia, dos quais 131 (80,9%) eram de portadores de lesões cutâneas e 31 (19,1%) de portadores de lesões mucosas. Analisaram, também, o comportamento clínico dos cinco padrões histopatológicos, já antes descritos, em relação à terapêutica. O melhor prognóstico esteve sempre ligado ao padrão de Reação Exsudativa e Granulomatosa, ou seja, a uma fase na qual o organismo, tendo lançado mão de um mecanismo endógeno de lise parasitária, já circunscreveu a área de necrose por uma reação granulomatosa, e esta é agora apenas o elemento residual. A ação terapêutica nessa fase somente acelera a resolução natural do caso. O grupo seguinte é amplo, e compreende os casos em que a lesão pertence aos padrões de Reação Exsudativa Celular (formas cutâneas), Reação Exsudativa e Necrótica e Reação Exsudativa e Necrótico-Granulomatosa. Nesses casos, o mecanismo de auto-controle da lesão encontra-se ainda em curso, e a ação terapêutica encurta o período de evolução natural. Os casos do padrão de Reação Exsudativa e Tuberculóide tiveram um prognóstico variável. Houve boa resposta à terapêutica quando o granuloma tuberculóide característico desse padrão surgiu em pacientes jovens, com curto tempo de evolução da doença e intradermorreação não exacerbada. Nos demais casos tuberculóides — principalmente em pacientes adultos, com longo tempo de evolução da doença e intradermorreação exacerbada —, a resposta foi menos satisfatória. Em último lugar, com prognóstico reservado, ficaram os casos da forma mucosa que apresentaram o padrão de Reação Exsudativa Celular, onde o infiltrado pode estar desempenhando papel de auto-agressão. O presente estudo evoluiu para a proposição de uma classificação da Leishmaniose Tegumentar, baseada nos padrões histopatológicos observados. Esta classificação, estritamente morfológica, deverá ser de fácil aplicação para o Patologista e, como apresenta também uma correspondência clínico-evolutiva, poderá constituir auxílio valioso ao médico envolvido no diagnóstico e tratamento da Leishmaniose Tegumentar.

UNITERMOS: Leishmaniose tegumentar; *Leishmania braziliensis braziliensis*;
Histopatologia.

INTRODUÇÃO

A Leishmaniose Tegumentar, endêmica em muitas regiões do Brasil, voltou a ser estudada

- (1) Trabalho realizado com auxílio do CNPq (Proc. n.º 40.6338/84, 40.1186/85, 40.0837/85) e U.S. Public Health Service, Grant AI 16282
- (2) Laboratório de Patologia do Departamento de Medicina Complementar da Universidade de Brasília. 70910 Brasília DF
- (3) Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília

com muito interesse depois de BRYCESON (1969³) o qual propôs uma classificação histopatológica baseada em seus estudos de casos da forma difusa da doença encontrados na Etiópia. Essa classificação, contudo, teve pouca aceitação no Brasil, não só pela relativa raridade, em nosso País, das formas polares (MM e TT), mas também pela baixa valorização feita por aquele A., dos fenômenos necróticos que são proeminentes nos casos brasileiros (MAGALHÃES et al. — 1985¹⁰). RIDLEY (1979¹⁶) destacou esses fenômenos, os quais foram interpretados como uma das causas principais de redução da carga parasitária, e que constituíram mesmo um dos fundamentos de sua classificação histopatológica (RIDLEY et al. — 1980¹⁸). A classificação de RIDLEY et al. embora conferindo destaque ao papel da necrose no curso da doença, teve forte cunho subjetivo com grupos heterogêneos, em cujo reconhecimento predomina ora o caráter descritivo, ora o interpretativo dos fenômenos neles observados. Quando esse A. generalizou sua classificação (RIDLEY — 1980¹⁷), o resultado complexo impediu sua aceitação universal.

Contemporâneo aos estudos de RIDLEY, o presente trabalho resulta da continuação das investigações que estão sendo feitas em uma área endêmica de Leishmaniose Tegumentar, causada por *Leishmania braziliensis braziliensis*, e localizada em Três Braços (BA). Ao contrário da Hanseníase, onde predominam as formas polares e subpolares da doença (Virchowiana e Tuberculóide), na Leishmaniose extremos polares, com nítida influência da imunidade humoral —, sendo que em Três Braços — região de *Leishmania braziliensis braziliensis* — nenhum caso da forma difusa hansenióide foi até agora observado (MAGALHÃES et al. — 1985^{12,14}).

Concluindo esta série, e baseando-se nos padrões já descritos, propõe-se, no presente trabalho, uma classificação histopatológica, de base estritamente morfológica, que, ao apresentar uma correspondência clínico-evolutiva, poderá servir de auxílio ao médico envolvido no diagnóstico e tratamento da Leishmaniose Tegumentar.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 62 casos de Leishmaniose Tegumentar da localidade de Três Braços, dos

quais 131 (80,9%) eram de portadores de lesões cutâneas e 31 (19,1%) de portadores de lesões mucosas. Três Braços 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 por *Leishmania braziliensis braziliensis* (CUBA et al. — 1984⁶).

Para as biópsias utilizou-se um punch de 5mm de diâmetro; os fragmentos removidos eram fixados em FMA (de LOWY, modificado por RIDLEY & RIDLEY — 1975¹⁹), 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 foram os fragmentos embebidos em parafina e seccionados em cortes semi-seriados, na espessura de 3µm, por meio de micrótomo rotativo. A montagem em lâminas se fez com o uso de adesivo. Na coloração dos cortes empregaram os métodos da Hematoxilina & Eosina Giemsa e PAS, os dois últimos somente quando necessários.

Os achados histopatológicos receberam avaliação semiquantitativa, mediante o uso da escala de graduação de RIDLEY (BJUNE et al. — 1976²), originalmente desenvolvida para hanseníase e modificada por um dos A.A. (MAGALHÃES — 1984¹⁰). Desse modo, atribuíram-se +, ++ e +++ para valores discretos, moderados e acentuados, respectivamente.

Foi observado o comportamento dos casos frente à terapêutica, segundo seus padrões histopatológicos. Utilizou-se o Antimoniato de N-metil glucamina (Glucantime) na dosagem de 1g/Kg/dia em séries de 10 dias e Anfotericina B (Fungizon) na dose total de 1 a 2,5g (SAMPAIO — 1982²¹). Considerou-se como resposta favorável a cura após uma ou duas séries de Glucantime e como resposta menos favorável a necessidade de se utilizarem mais de duas séries de Glucantime ou, na falha deste medicamento, a Anfotericina B.

A fim de verificar a associação de variáveis, em escala nominal, empregou-se o teste estatístico do Qui-quadrado (χ^2), para grandes amostras e o teste de FISHER, para pequenas amostras.

tras (n=40). Na análise da diferença entre distribuições, em escala ordinal, utilizou-se o teste do KOLMOGOROV-SMIRNOV, para duas amostras relacionadas (CAMPOS — 1983⁴).

RESULTADOS

No presente estudo, procurou-se observar o comportamento dos casos, segundo seus padrões histopatológicos, frente à terapêutica pelo Glucantime e pela Anfotericina B. O estudo estatístico não mostrou diferença significativa entre estes dois tipos de resposta — favorável e menos favorável — e os padrões histopatológicos.

Quanto à resposta terapêutica dos casos da forma cutânea, segundo os padrões histopatológicos, ao tratamento apenas com Glucantime, o maior número de curas após 1 ou 2 séries do medicamento foi observado no padrão de Reação Exsudativa e Granulomatosa (82,2% dos casos), seguindo-se o padrão de Reação Exsudativa e Necrótico-Granulomatosa (74,5%), depois o padrão de Reação Exsudativa Celular (70,5%) e, finalmente, os padrões de Reação Exsudativa e Necrótica (66,7%) e de Reação Exsudativa e Tuberculóide (50%) (TABELAS 1 e 3).

Em 75,2% dos casos da forma mucosa observou-se o padrão de Reação Exsudativa Celular; destes, 79,2% apresentaram resposta menos favorável ao tratamento. Resposta semelhante ocorreu com os demais padrões, à exceção daquele de Reação Exsudativa e Necrótica onde nenhum caso pôde ser enquadrado (TABELA 2 e 3).

DISCUSSÃO

A verificação da ausência de diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de resposta terapêutica pode ser o resultado da não inclusão de outras variáveis no estudo, da escassez de casos, notadamente os dos padrões de Reação Exsudativa e Necrótica e de Reação Exsudativa e Tuberculóide, ou mesmo do interrelacionamento dos padrões que não permitiu achar diferença entre eles.

Em relação às formas cutâneas, a melhor resposta foi observada em pacientes com o pa-

drão de Reação Exsudativa e Granulomatosa. Verificou-se que se tratava de um grupo formado por pacientes jovens, com intradermoreação não exacerbada (média dos diâmetros de IDR=10,5mm), níveis intermediários de imunoglobulinas séricas (média geométrica dos títulos séricos de IgG=59,4) e um tempo de evolução que variou amplamente. Os casos deste padrão que apresentaram resposta menos favorável, eram similares ao resto do grupo em quase tudo, porém a intradermoreação foi menos ampla (média de diâmetros de IDR=7,8 mm), denotando menor hipersensibilidade celular e, talvez menor efetividade da reação celular em resolver os fenômenos necróticos imunoinduzidos ainda por vir.

O padrão de Reação Exsudativa e Necrótico-Granulomatosa veio a seguir, com 74,5% dos casos apresentando resposta favorável ao tratamento e guardando muita semelhança com o padrão anterior. Os casos deste padrão que apresentaram resposta menos favorável, também foram semelhantes aos demais, porém a média de seus títulos de IgG no soro era menor. Uma explicação para essa diferença pode ser encontrada num maior consumo de IgG, devido aos fenômenos necróticos tissulares, nos casos de resposta menos favorável ao tratamento.

O padrão de Reação Exsudativa Celular seguiu os dois precedentes, com 70,5% dos casos respondendo de modo favorável ao tratamento. Estes médios de IgG no soro, semelhantes aos dos padrões já referidos. A boa resposta terapêutica pode ter sido condicionada pela intercorrência de fenômenos necróticos em outros segmentos da lesão, simultâneos ou sucessivos ao tempo da biópsia. Os casos deste padrão, com resposta menos favorável ao tratamento, apresentaram título médio de IgG sérica mais elevado, o que pode indicar um baixo consumo desta imunoglobulina ao nível dos tecidos, pela ausência de fenômenos necróticos imunoinduzidos.

Os dois últimos padrões foram constituídos, cada um, por seis casos, o que não possibilitou conclusões seguras. Feita esta ressalva, os achados sugeriram que os casos favoráveis do padrão de Reação Exsudativa e Necrótica, com tempo médio de evolução de 1,3 meses, deve-

T A B E L A I
Distribuição dos casos segundo os padrões histopatológicos das lesões e a terapêutica utilizada
Casos cutâneos

Padrões histopatológicos	Conduita terapêutica										Total geral									
	Glucantime					Amfotericina B					Total curados	Total geral								
	Cura com 1 série	Cura com 2 séries	Cura com 3 séries	Cura com 4 séries	Cura com 5 séries	Falha	Em tratamento	Cura	Falha	F			%							
Reação exsudativa celular	13	29,5	18	41,0	10	22,7	3	6,8	0	0	0	54	55,1	0	0	0	44	44,9	98	39,8
Reação exsudativa e necrótica	1	16,6	3	50,2	1	16,6	0	0	0	0	0	5	45,5	0	0	0	6	54,5	11	4,4
Reação exsudativa e necrótico-granulomatosa	17	36,2	18	38,4	8	17,0	2	4,2	2	4,2	0	18	27,7	0	0	0	47	72,3	65	26,3
Reação exsudativa e granulomatosa	10	35,7	13	46,6	4	14,2	1	3,5	0	0	0	30	51,7	0	0	0	28	48,3	58	23,5
Reação exsudativa e tuberculóide	0	0	3	50,2	1	16,6	0	0	1	16,6	0	9	60,0	1	16,6	0	6	40,0	15	6,0
Total	41	31,3	55	42,2	24	8,3	7	5,3	3	2,2	0	116	47,0	1	0,7	0	131	53,0	247	100,0

T A B E L A 2
Distribuição dos casos segundo os padrões histopatológicos das lesões e a terapêutica utilizada
Casos mucosos

Padrões histopatológicos	Conduita terapêutica										Total geral											
	Glucantime					Amfotericina B					Total curados	Total geral										
	Cura com 1 série	Cura com 2 séries	Cura com 3 séries	Cura com 4 séries	Cura com 5 séries	Falha	Em tratamento	Cura	Falha	F			%									
Reação exsudativa celular	0	0	5	20,8	10	41,9	4	16,6	1	4,1	2	4,3	20	43,5	4	16,6	0	0	24	52,2	46	78,2
Reação exsudativa e necrótica	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Reação exsudativa e necrótico-granulomatosa	0	0	0	0	2	100,0	0	0	0	0	0	2	50,0	0	0	0	0	0	2	50,0	4	6,1
Reação exsudativa e granulomatosa	0	0	1	33,4	1	33,3	1	33,3	0	0	1	14,2	3	42,9	0	0	0	3	42,9	7	11,8	
Reação exsudativa e tuberculóide	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	50,0	1	50,0	1	50,0	2	3,3	
Total	0	0	6	20,0	13	43,5	5	16,6	1	3,3	3	5,0	25	42,4	5	16,6	1	1,6	30	51,0	59	100,0

T A B E L A III
Distribuição dos casos segundo os padrões histopatológicos e a resposta à terapêutica

Padrões histopatológicos	Cura com 1 ou 2 séries de glucantime						Cura com 3 a 5 séries de glucantime e/ou com anfotericina B					
	Casos curados		Idade (em anos)	Tempo de evolução (em meses)	IgG no soro (IFI) média geom. dos títulos	Diâm. IDR (em mm)	Casos curados		Idade (em anos)	Tempo de evolução (em meses)	IgG no soro (IFI) média geom. dos títulos	Diâm. IDR (em mm)
	F	%	X ± DP	X ± DP		X ± DP	F	%	X ± DP	X ± DP		X ± DP
Casos cutâneos												
Reação exsudativa celular	31/44	70,5	22,1±17,2	14,0±40,0	43,9	11,0±6,9	13/44	29,5	24,8±16,6	4,2± 3,9	105,6	9,8±6,7
Reação exsudativa e necrótica	4/6	66,7	16,5± 6,6	1,3± 0,5	56,6	11,7±3,1	2/6	33,3	9,5± 9,2	2,3± 2,5	14,1	10,0±0
Reação exsudativa e necrótico-granulomatosa	35/47	74,5	20,4±16,7	5,9±11,2	60,4	9,8±2,6	12/47	25,5	20,0±13,0	2,4± 1,3	35,6	9,2±4,6
Reação exsudativa e granulomatosa	23/28	82,2	24,4±19,9	6,6±12,6	59,4	10,5±5,3	5/28	17,8	23,8±13,1	4,8± 3,9	60,6	7,8±3,2
Reação exsudativa e tuberculóide	3/6	50,0	14,3± 5,0	2,8± 2,0	31,7	12,7±3,5	3/6	50,0	40,3±22,2	34,3±23,7	80,0	15,0±5,0
Total	96/131						35/131					
Casos mucosos												
Reação exsudativa celular	5/24	20,8	37,0±26,1	45,6±40,2	23,0	14,8±4,1	19/24	79,2	35,6±16,8	48,1±81,8	62,0	11,6±6,8
Reação exsudativa e necrótica	0	0					0	0				
Reação exsudativa e necrótico-granulomatosa	0	0					2/2	100,0	42,0±31,1	22,0±19,8	113,1	22,5±3,5
Reação exsudativa e granulomatosa	1/3	33,3	17	12	20	15	2/3	66,7	23,0±12,7	12,0± 0	20,0	23,5±4,9
Reação exsudativa e tuberculóide	0	0					2/2	100,0	25,0± 7,1	72,0±50,9	226,3	14,0±5,7
Total	6/31						25/31					
Total geral	102/162						60/162					

rão evoluir para o padrão de Reação Exsudativa e Necrótico-Granulomatosa, seguindo então o destino previsto para este padrão. Os demais casos devem estar sob a influência de outros fatores que condicionaram uma resposta menos favorável, destacando-se aqui apenas que a média geométrica dos títulos séricos de IgG foi de 14,1.

A metade dos casos com o padrão de Reação Exsudativa e Tuberculóide apresentou resposta favorável ao tratamento. Estes casos estavam representados por pacientes jovens (média de idade = 14,2 anos), com curto tempo de doença (média do tempo de evolução = 2,8 meses), e que exigiram intradermorreação aumentada (média dos diâmetros de IDR = 12,7 mm). Possivelmente estes casos apresentaram uma resposta celular do tipo epitelióide, não associada à hipersensibilidade celular exacerbada, que não se expressou amplamente pelo curto tempo de doença destes casos. Os outros casos deste padrão — que exibiram resposta menos favorável ao tratamento — eram constituídos por pacientes mais idosos (média de idade = 40,3 anos), com longo tempo de doença (média = 34,3 meses) e que apresentaram intradermorreação exacerbada (média dos diâmetros de IDR = 15mm). Do ponto de vista humoral, a média dos títulos de IgG sérica foi maior nos casos de resposta menos favorável, o que pode ser explicado pelo maior tempo de evolução da doença.

Quanto às formas mucosas — nas quais preponderou o padrão de Reação Exsudativa Celular —, em 79,2% dos casos houve resposta menos favorável ao tratamento. Estes casos eram constituídos por pacientes adultos, com evolução longa da doença, intradermorreação aumentada (média dos diâmetros de IDR = 11,6mm) e média dos títulos de IgG séricos não muito elevada (média geométrica dos títulos = 62). A ausência de qualquer resposta granulomatosa nestes casos sugere que outra reação imunológica possa estar em curso, qual seja a de auto-agressão tissular por linfócitos imuno-estimulados no curso de uma doença de longa duração. Nos demais padrões os casos eram muito escassos, mas o que chamou a atenção foi a intradermorreação exacerbada em

todos eles a resposta pouco favorável ao tratamento em sua quase totalidade. Todas já estavam com longo tempo de evolução, principalmente os do padrão de Reação Exsudativa e Tuberculóide. Seria possível aos casos dos padrões de Reação Exsudativa e Necrótico-Granulomatosa e de Reação Exsudativa e Granulomatosa evoluir, com o tempo, para o padrão de Reação Exsudativa e Tuberculóide? AZULAY (1952¹) acredita nessa possibilidade; a favor dela existe a exarcebação da intradermorreação em todos os casos porém neste trabalho, não se conseguiu constatar tal transformação. A compreensão dos fenômenos que se processam nas formas mucosas necessita ainda de mais estudos sobre a reação celular tissular.

DESTOMBES (1960⁷) ao notar a semelhança da Leishmaniose Tegumentar com a hanseníase, propôs o estabelecimento de uma sistematização polar para as manifestações clínicas da Leishmaniose. Desenvolvendo essa idéia, e baseando-se na escala de RIDLEY-JOPLING para a hanseníase, BRYCESON (1969³) propôs uma classificação histopatológica para a Leishmaniose Cutânea, que compreendia os seguintes grupos: Macrofágico (MM), Macrofágico-Intermediário (MI), Intermediário (II), Intermediário-Tuberculóide (IT), Tuberculóide (TT) e Tuberculóide-Fibrose (TF). A Leishmaniose Difusa Hansenóide situou-se entre os grupos II e IT, e a Leishmaniose Lupóide, entre os grupos TT e TF. O grande mérito do trabalho de BRYCESON foi a sistematização do estudo histopatológico da Leishmaniose Cutânea, baseada na Hanseníase; entretanto, não valorizou ele os fenômenos necróticos, que mesmo na Leishmaniose Cutânea do Velho Mundo são significativos (RIDLEY — 1979¹⁶, RIDLEY et al. — 1980¹⁸ e RIDLEY & RIDLEY — 1984²⁰), nem enfatizou um sentido prognóstico em sua classificação. Apesar disso, seu trabalho conseguiu despertar novo interesse pela histopatologia da Leishmaniose Tegumentar, aparentemente já bem equacionada.

CONVIT & PINARDI (1974⁵) também compararam a Leishmaniose à Hanseníase, e propuseram o estabelecimento de dois pólos, um benigno (Leishmaniose Cutânea) e outro maligno (Leishmaniose Difusa Hansenóide), com

uma área intermediária entre eles onde estariam situados todos os casos cutâneo-mucosos, predominantemente causados pela *Leishmania braziliensis braziliensis*. Uma discriminação melhor dos casos nessa área, entretanto, seria necessária para orientar o clínico em sua terapêutica.

NICOLIS et al. (1978¹⁵) mostraram que a lesão leishmaniótica não era estática, mas apresentava alterações histopatológicas durante sua evolução; contudo, não deram ênfase também ao prognóstico da Lesão.

RIDLEY et al. (1980¹⁸) conseguiram, com sua classificação, demonstrar uma correlação entre os padrões histopatológicos, os achados clínicos, a duração da doença e a resposta terapêutica. Esses A.A. não observaram modificação significativa na histopatologia das lesões com o tratamento, mas consideraram, com destaque, que os fenômenos necróticos constituem um dos mecanismos eficazes de redução do parasitismo. Em sua classificação RIDLEY et al. utilizaram nomes descritivos, como Infiltrativo e Tuberculóide, para denominação dos grupos, além de nomes interpretativos, como Não Reativo, Reativo e Hipersensível, o que deu caráter muito pessoal à classificação, razão talvez de sua escassa citação na literatura nestes últimos seis anos. Ao generalizar sua classifi-

cação, RIDLEY (1980¹⁷) tornou-a tão complexa, que na prática não teve aceitação.

Como alternativa às classificações existentes, MAGALHÃES et al. (1982¹¹) propuseram uma modificação à classificação de RIDLEY et al. (1980¹⁸), com base puramente morfológica e correlação clínica significativa. Essa modificação vem sendo, desde então, reformulada e aperfeiçoada (MAGALHÃES — 1983⁸, 1984^{9,10}), pela incorporação de novos casos da mesma região ao material de estudo. Todavia a classificação proposta, mesmo com a casística ampliada, representava apenas uma síntese dos aspectos histopatológicos principais observados na Leishmaniose Tegumentar. A utilidade clínica prestada por essa classificação era bastante limitada e, por isso, tentou-se então identificar a maneira como se comportavam os vários padrões histopatológicos face à terapêutica comumente empregada nos casos de Leishmaniose Tegumentar (MAGALHÃES — 1984^{9,10}). Esse estudo evoluiu para a elaboração de uma nova classificação da Leishmaniose Tegumentar, aqui proposta, baseada nos padrões histopatológicos observados nas biópsias dos casos estudados de uma região endêmica da doença (Três Braços-BA), onde há prevalência de *Leishmania braziliensis braziliensis* (TABELA 4) (FIGURAS 1 a 4). Esta classificação estritamente morfológica deverá ser de fácil aplicação pelo

TABELA IV
Classificação histopatológica da leishmaniose tegumentar

Grupos	Denominação	Características principais	Estimativa prognóstica
I	Reação exsudativa celular	Infiltrado histiolinfoplasmocitário com proporções celulares que tendem para a equivalência.	Prognóstico bom (f. cutâneas) Prognóstico mau (f. mucosas)
II	Reação exsudativa e necrótica	Necrose tissular de amplitude e forma variáveis, associada à vasculite aguda, no seio do infiltrado histiolinfoplasmocitário.	Prognóstico bom
III	Reação exsudativa e necrótico-granulomatosa	Reação granulomatosa desorganizada nas proximidades de área de necrose tissular, com vasculite aguda menos freqüente, no seio do infiltrado histiolinfoplasmocitário.	Prognóstico bom
IV	Reação exsudativa e granulomatosa	Reação granulomatosa desorganizada isolada no seio do infiltrado histiolinfoplasmocitário.	Prognóstico ótimo
V	Reação exsudativa e tuberculóide	Reação granulomatosa epitelióide organizada em tubérculos no centro do infiltrado histiolinfoplasmocitário.	Prognóstico regular (f. cutâneas) Prognóstico mau (f. mucosas)

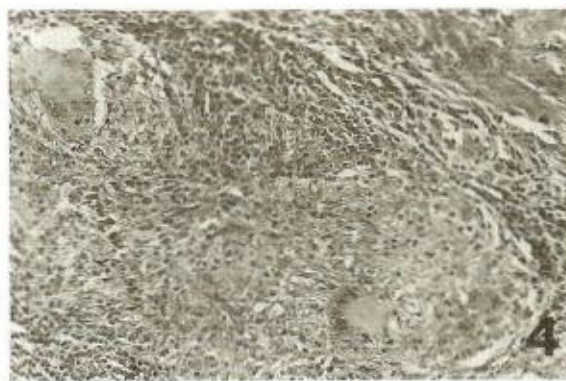


Fig. 1 — Reação exsudativa celular. Infiltrado celular com tiolinfoplasmoscitário. 160x.

Fig. 3 — Reação exsudativa e granulomatosa. Granuloma constituído por macrófagos ativados e células gigantes, dispostos sem organização definida. 160x.

Fig. 2 — Reação exsudativa e necrotico-granulomatosa. Necrose tissular tipo eosinofílica, circundada por reação granulomatosa inicial. 160x.

Fig. 4 — Reação exsudativa e tuberculóide. Granuloma organizado tuberculóide típico. 160x.

Patologista, e, como apresenta também uma correspondência clínico-evolutiva, poderá servir de auxílio ao médico envolvido no diagnóstico e tratamento da Leishmaniose Tegumentar.

Na classificação proposta no presente trabalho, o melhor prognóstico foi observado quando a lesão pertencia ao padrão de Reação Exsudativa e Granulomatosa, ou seja, na fase em que o próprio organismo, tendo lançado mão de um mecanismo endógeno de lise parasitária, já circunscreveu a área de necrose por uma reação granulomatosa e esta é agora apenas o elemento residual. A ação terapêutica nessa fase somente acelera a resolução natural do caso. O grupo seguinte é amplo e compreende os casos em que a lesão pertence aos padrões de Reação Exsudativa Celular (formas cutâneas), Reação Exsudativa e Necrótica e Reação Exsudativa e Ne-

crótico-Granulomatosa. Nesses casos o mecanismo de auto-controle encontra-se em curso e a ação terapêutica encurta o período de evolução natural. Os casos da forma cutânea do padrão de Reação Exsudativa e Tuberculóide tiveram prognóstico regular, quando o granuloma tuberculóide característico desse padrão surgiu em pacientes jovens, com doença de curso tempo de evolução e intradermorreação não exacerbada. Por último, quanto ao prognóstico ficaram os casos da forma mucosa que apresentaram o padrão de Reação Exsudativa Celular — onde o infiltrado pode estar desempenhando papel de auto-agressão —, e os que apresentaram o padrão de Reação Exsudativa e Tuberculóide surgido em pacientes adultos, com longo tempo de evolução e intradermorreação exacerbada (TABELA 5).

T A B E L A V
Classificação histopatológica da leishmaniose tegumentar estimativa prognóstica

Classe prognostico	Grupo histopatológico	Resposta terapêutica	Características clínicas principais				
			Idade (em anos)	Tempo de evolução (em meses)	IgG no soro (IFI) média geom. dos títulos	Diâm. IDR (em mm)	
			X ± DP	X ± DP		X ± DP	
1	Ótimo	Reação exsudativa e granulomatosa	Favorável em 82,2%	24,4±19,9	6,6±12,6	59,4	10,5± 5,3
		Reação exsudativa celular (f. cutâneas)	Favorável em 70,5%	22,1±17,2	14,0±40,0	43,9	11,0± 6,9
2	Bom	Reação exsudativa e necrótica	Favorável em 66,7%	16,5± 6,6	1,3± 0,5	56,6	11,7± 3,1
		Reação exsudativa e necrótico-granulomatosa	Favorável em 74,5%	20,4±16,7	5,9±11,2	60,4	9,8± 2,6
		Reação exsudativa e tuberculóide (f. cutâneas)	Favorável em 50,0%	14,3± 5,0	2,8± 2,0	31,1	12,7± 3,5
3	Regular	Reação exsudativa celular (f. mucosas)	Desfavorável em 79,2%	35,6±16,8	48,1±81,8	62,0	11,6± 6,8
		Reação exsudativa e tuberculóide (f. mucosas)	Desfavorável em 100	25,0± 7,1	72,0±50,9	226,3	14,0± 5,7

AGRADECIMENTOS

Os A.A. agradecem às Sras. Justina Martins Medeiros e Rosa Maria Parreira Antonino, pelo esmero na preparação das reações imunohistoquímicas, e aos Srs. Pedro Berto de Araújo e Bráulio Santos Silva Filho, pela realização dos trabalhos de histotecnologia.

SUMMARY

Histopathology of Mucocutaneous Leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis braziliensis*. 4. A histopathological classification.

The Authors have analysed the histopathological alterations observed in 162 cases of Mucocutaneous Leishmaniasis from Três Braços, Bahia, of whom 131 (80,9%) had purely cutaneous lesions and 31 (19,1%) had only mucosal lesions. The clinical behavior of 5 histopathological forms was documented in relation to treatment. The best prognosis was associated with the exudative granulomatous histopathology, a phase where the a host mechanism to lise the parasite is evident leading to necrosis and granuloma formation as a residual sign. Therapy in this phase merely hastened the process. In a further large group the lesions were classified as exudative cellular reaction (cutaneous forms), an exudative necrotic reaction and an exudative necrotic gra-

nulomatous reaction. In these cases the mechanisms of host defense are still being developed and the effect of therapy is to reduce the time to healing. Cutaneous cases with an exudative tuberculoid reaction had a worse prognosis, although there was a favourable response to treatment if the patient was young, the lesion was of short duration and the intradermal leishmanin test was not exaggerated. Lastly are a group of mucosal cases with an exudative cellular reaction where this infiltrate may be a manifestation of auto aggression. These cases, also classified as exudative tuberculoid, occur in adult patients with longstanding lesions and an exaggerated leishmanin skin test. They have a poor prognosis. This study develops suggestions for a classification based on the histopathological picture which could be valuable in predicting prognosis and influencing the choice of treatment. This classification is strictly morphological and is easy for the pathologist to apply. It appears to, correspond to the clinical course of the illness and could aid the clinician in the initial case evaluation.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AZULAY, R. D. — Leishmaniose tegumentar. Rio, 1952. (Tese).
2. 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. exp. Immunol.*, 25: 85-94, 1976

3. BRYCESON, A. D. M. — Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia. I — The clinical and histological feature of the disease. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 63: 708-737, 1969.
4. CAMPOS, H. — Estatística experimental não-paramétrica. 4a. ed. Piracicaba, ESALQ 1983.
5. CONVIT, J. & PINARDI, 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).
6. CUBA, C. C.; MARSDEN, P. D.; BARRETO, A. C.; ROITMAN, I.; VEXENAT, A. LIMA, L. & 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.
7. DESTOMBES, P. — Application du concept de systématization polaire aux leishmanioses cutanées. *Bull. Soc. Pat. exot.*, 53: 299, 1960.
8. MAGALHÃES, A. V. — Considerações sobre a classificação histopatológica da leishmaniose tegumentar. In: *CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL*, 19., Rio de Janeiro, 1983. Programa e resumos. Rio de Janeiro, Imprinta, 1983. p. 50-51.
9. MAGALHÃES, A. V. — Patologia da leishmaniose tegumentar em Três Braços (BA). 5. Proposta de classificação histopatológica. In: *CONGRESSO DA SOCIEDADE DE MEDICINA TROPICAL*, 20., Salvador, 1984. Programa e resumos. Salvador, Gráfica Econômico, 1984. p. 89-90.
10. MAGALHÃES, A. V. — Histopatologia da Leishmaniose Tegumentar em Três Braços (BA). Belo Horizonte, 1984. (Tese de doutorado).
11. MAGALHÃES, A. V.; LLANOS, A.; CUBA, C. C.; ARAÚJO, F. B.; PARREIRAS, B. M.; MEDEIROS, J. M.; BARRETO, A. C.; MARSDEN, P. D. & RAICK, A. N. — Nova classificação histopatológica da leishmaniose tegumentar. In: *REUNIÃO ANUAL SOBRE PESQUISA BÁSICA EM DOENÇA DE CHAGAS*, 9., Caçambu, 1982. Programa e resumos. Belo Horizonte, Imprensa Universitária, 1982. p. 62.
12. MAGALHÃES, A. V.; MORAES, M. A. P.; RAICK, A. N.; LLANOS-CUENTAS, A.; COSTA, J. M. L.; CUBA, C. C. & MARSDEN, P. D. — Histopatologia da leishmaniose tegumentar por *Leishmania braziliensis braziliensis*. 1. Padrões histopatológicos e estudo evolutivo das lesões. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 28: 253-262, 1986.
13. MAGALHÃES, A. V.; MORAES, M. A. P.; RAICK, A. N.; LLANOS-CUENTAS, A.; COSTA, J. M. L.; CUBA, C. C. & MARSDEN, P. D. — Histopatologia da leishmaniose tegumentar por *Leishmania braziliensis braziliensis*. 2. Resposta humoral tissular. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 28(5), 293-299, 1986.
14. MAGALHÃES, A. V.; MORAES, M. A. P.; RAICK, A. N.; LLANOS-CUENTAS, A.; COSTA, J. M. L.; CUBA, C. C. & MARSDEN, P. D. — Histopatologia da leishmaniose tegumentar por *Leishmania braziliensis braziliensis*. 3. Reação celular nos tecidos. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, 28(5), 300-311, 1986.
15. NICOLIS, G. D.; TOSCA, A. D.; STRATIGOS, J. D. & CAPETANAKIS, J. A. — Clinical and histological study of cutaneous leishmaniasis. *Acta dermatovenerol. (Stockh.)*, 58: 521-526, 1978.
16. RIDLEY, D. S. — The pathogenesis of cutaneous leishmaniasis. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 73: 150-160, 1979.
17. RIDLEY, D. S. — A histological classification of cutaneous leishmaniasis and its geographical expression. *Trans. roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 74: 515-521, 1980.
18. 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.*, 4: 508-514, 1980.
19. RIDLEY, D. S. & RIDLEY, M. J. — Fixation of skin biopsies. *Leprosy Rev.*, 46: 309-310, 1975.
20. RIDLEY, D. S. & RIDLEY, M. J. — Cutaneous leishmaniasis: immunocomplex formation and necrosis in the acute phase. *Brit. J. exp. Path.*, 65: 327-336, 1984.
21. SAMPAIO, R. N. R. — Ensaio terapêuticos na leishmaniose tegumentar americana. *An. bras. Derm.*, 57: 151-152, 1982.

Recebido para publicação em 10/1/1986.