

# SOBRE A REAÇÃO DE MITSUDA\*

BERNARDO BEIGUELMAN\*\*

REYNALDO QUAGLIATO\*\*\*

A lepromina é uma suspensão de tecidos lepromatosos bem triturados em uma solução isotônica de cloreto de sódio, rica em *Mycobacterium leprae* e esterilizada pelo calor. A injeção intradérmica de lepromina pode provocar uma reação tardia, conhecida também pelo nome de reação de Mitsuda (lepromino-reação (LR) tardia).

As populações humanas apresentam um dimorfismo em relação à reação de Mitsuda, quando esta é analisada do ponto de vista microscópico. Assim, uma fração da população responde ao teste com um infiltrado do tipo tuberculóide, enquanto outra, menor, mostra como característica histológica, a formação de células leprosas.

Macroscopicamente a reação de Mitsuda pode ser classificada, de acordo com a intensidade da resposta, nas seguintes categorias:

- ausência de elemento visível ou palpável;
- ± discreta infiltração, menor que 3 mm;
- + infiltração franca, pápula ou nódulo com diâmetro de 3 a 5 mm;
- ++ infiltração nodular com mais de 5 mm de diâmetro;
- +++ quando há ulceração do infiltrado.

A reação de Mitsuda histologicamente positiva reflete a capacidade dos macrófagos em lisar o *M. leprae* o que, em consequência, confere ao indivíduo uma resistência à lepra e, em caso de contágio, o desenvolvimento da forma tuberculóide. Esta forma, do ponto de vista epidemiológico, é menos importante do que a forma lepromatosa, pelo menos no Brasil. Tendo em vista as dificuldades na realização de biopsias das reações de Mitsuda, como rotina, é claro que um dos problemas mais importantes do ponto de vista prático, seria o da verificação da correlação entre os resultados clínicos e histológicos das reações de Mitsuda.

Este problema foi explorado sistematicamente em ratos e cobaios<sup>4,5,6,7</sup> conseguindo-se demonstrar que as reações histologicamente positivas, isto é, a lise dos bacilos de lepra pelos macrófagos e sua conseqüente transformação em células epitelióides, só se expressa macroscopicamente após hipersensibilização. Por outro lado, ficou também demonstrado que a hipersensibilização pode levar à produção de reações de Mitsuda macroscopicamente positivas sem que haja uma correspondência histológica. Verificou-se também em cobaios<sup>6</sup>, que a hipersensibilização decorre da lise bacilar de qualquer uma das três *Mycobacterias*: *M. tuberculosis*, *M. leprae* e *M. lepraemurium*, o que fala a favor de uma similaridade química das frações antigênicas desses

---

\* Trabalho realizado com auxílio da Organização Mundial de Saúde e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

\*\* Departamento de Genética Médica, Universidade de Campinas. Caixa Postal 1170. Campinas, Estado de São Paulo.

\*\*\* Departamento de Profilaxia da Lepra. Campinas, Estado de São Paulo.

bacilos. Nessas condições, um indivíduo cujos macrófagos são capazes de lisar *M. leprae* poderia ser hipersensibilizado indiferentemente por *M. tuberculosis* ou por *M. leprae*, ao passo que os indivíduos cujos macrófagos são incapazes de lisar *M. leprae* não poderiam ser hipersensibilizados por esse bacilo, mas sim por *M. tuberculosis*. Como se pode ver, estas conclusões tiradas da experimentação animal têm implicações teóricas e práticas importantes. Entretanto, não foram devidamente verificadas no homem. Assim, dever-se-ia averiguar, em primeiro lugar, se as reações positivas só ocorrem, realmente, em indivíduos hipersensibilizados. Um trabalho nesse sentido foi feito por Paula Souza & Bechelli<sup>8</sup>, em 38 crianças de 0 a 4 anos, que apresentaram reação de Mantoux negativa. Uma pequena fração dessas crianças apresentou reações macroscópicas positivas ++ (cinco), enquanto que as restantes apresentaram reações macroscópicas + (seis) e — ou ± (vinte e sete). Entretanto, o teste tuberculínico não é suficiente para diagnosticar ausência de hipersensibilização por *M. tuberculosis*<sup>1, 2</sup>. A prova infra-tuberculínica, nesse caso, deveria ter sido usada. Além disso, sabendo-se que a sensibilização por *M. leprae*, demonstrável pela prova tuberculínica, requer grande estímulo de bacilos de lepra<sup>6</sup>, estas crianças deveriam ter sido testadas também com uma "leprina", isto é, com as leproproteínas obtidas através da lise de bacilos de lepra por algum processo físico.

Por outro lado, dever-se-ia verificar até que ponto as reações macroscópicas têm valor descritivo da resistência dos indivíduos ao *M. leprae*. Em outras palavras, qual a probabilidade de encontro de respostas histologicamente positivas em cada classe de respostas macroscópicas à lepromina. Evidentemente o problema deveria ser estudado tanto em populações rurais não calmetizadas, onde a incidência de tuberculose é mínima, quanto em populações urbanas. Entretanto, uma averiguação das freqüências e tipos de quadros histológicos nas várias classes de resposta macroscópica à inoculação de lepromina, numa amostra de grande tamanho, só foi feita em doentes e comunicantes de lepra. Assim, Bechelli et al.<sup>3</sup>, compararam as respostas à inoculação de lepromina em 293 indivíduos, dos quais 231 eram doentes de lepra e apenas 62 eram sadios, porém comunicantes. Evidentemente, a freqüência de positividade histológica nas várias classes de reações macroscópicas, verificadas nessa análise, não devem representar a população geral. Assim, por exemplo, se numa amostra de indivíduos macroscópicamente lepromino-negativos houver uma predominância de lepromatosos, é claro que se encontrará uma grande concordância entre as respostas clínicas e histológicas à inoculação de lepromina. O mesmo raciocínio vale para o caso de se ter numa amostra de indivíduos com reações macroscópicas positivas extremas (LR+++), alta freqüência de doentes da forma tuberculóide de lepra. Tomando por base principalmente os resultados obtidos por aqueles autores, estabeleceu-se que as reações clinicamente negativas e positivas extremas (LR— e LR+++ ) devem ser consideradas como tendo correspondência histológica. Entretanto, na amostra estudada por Bechelli et al.<sup>3</sup>, dos 40 indivíduos com reação de Mitsuda negativa (LR—), 27 eram lepromatosos, 1 dimorfo, 4 da forma tuberculóide (possivelmente TR) e 4 comunicantes. Dos 34 indivíduos com LR+++ analisados por esses autores, apenas 6 eram sadios, porém comunicantes, sendo os outros doentes da forma tuberculóide (20) ou com lepra incarcacterística (8).

Por causa disso, indivíduos com LR que, após calmetização ou inoculações repetidas de lepromina, apresentam LR macroscópica positiva são comumente considerados como tendo sido convertidos de susceptíveis a resistentes ao *M. leprae*. Entretanto, quando se demonstra que o BCG ou as inoculações repetidas são capazes de causar uma "viragem" da reação de Mitsuda, esta conversão se refere às respostas macroscópicas. Pelo menos, não foi demonstrado histologicamente a ocorrência de transformação do comportamento do macrófago face o *M. leprae* através de estímulos sensibilizantes. Assim, doentes da forma lepromatosa não podem ser convertidos em tuberculóides

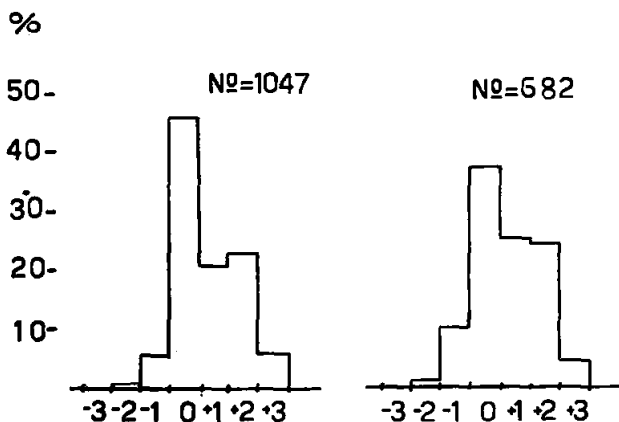


Fig. 1 — Histogramas da distribuição das diferenças entre as leituras clínicas de duas reações de Mitsuda feitas consecutivamente em comunicantes calmetizados após a primeira leitura (1047) e não-calmetizados (682).

através de hipersensibilização por BCG. Por outro lado, a experimentação animal demonstra que êsses estímulos são apenas capazes de acentuar a capacidade lisogênica dos macrófagos em relação ao bacilo da lepra naqueles que genéticamente são capazes de realizar essa lise<sup>5,7</sup>. Nessas condições seria necessário esclarecer se os estímulos sensibilizantes são capazes de converter indivíduos cujos macrófagos são incapazes de lisar o *M. leprae*, em indivíduos cujos macrófagos sejam capazes de realizar essa lise, ou se o BCG e/ou as inoculações repetidas de lepromina têm efeito apenas no sentido de evidenciar histologicamente um quadro determinado genéticamente. Do ponto de vista profilático, um resultado concludente nesse sentido teria, pois, importância extraordinária.

Outro problema que deveria ser explorado a fim de fornecer substrato para a análise do mecanismo da reação de Mitsuda no homem, é o da freqüência com que as diferentes respostas ao teste lepromínico se mantêm após diferentes intervalos de tempo. Atualmente é impossível a obtenção dessa informação a partir dos comunicantes de doentes de lepra, pois, somente em casos excepcionais, resultantes de algum equívoco, os comunicantes que apresentam LR +++ são submetidos a retestagem. Normalmente êstes indivíduos são dispensados de novo teste, o mesmo ocorrendo, geralmente, com aqueles que apresentam respostas ++, pois se considera que, pelo menos, as reações +++ tenham sempre uma correspondência histológica, embora isso não tenha sido provado em indivíduos sadios.

Nessas condições, se quiséssemos verificar como se distribuem as diferenças entre as leituras clínicas de uma primeira e uma segunda reação de Mitsuda, isto é, a diferença de intensidades entre duas reações consecutivas, estaríamos sempre trabalhando com dados tendenciosos. Para exemplificar, utilizando dados obtidos no Dispensário de Lepra de Campinas, teríamos distribuições como as da figura 1, elaboradas a partir dos resultados apresentados na tabela 1. É claro que tais histogramas, eventualmente correspondendo a uma situação verdadeira, podem refletir uma tendenciosidade, pois, para constituir as amostras que serviram para a sua elaboração, os comunicantes que apresentavam reações +++ e ++ foram quase que sistematicamente eliminados de uma retestagem.

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DAS DIFERENÇAS ENTRE AS LEITURAS CLÍNICAS DE DUAS REAÇÕES DE MITSUDA FEITAS CONSECUTIVAMENTE EM COMUNICANTES CALMETIZADOS APÓS A 1ª LEITURA (1047) E NÃO CALMETIZADOS (682). (DADOS OBTIDOS ENTRE OS COMUNICANTES DO DISPENSÁRIO DE LEPRO DE CAMPINAS).

Diferença	Reação de Mitsuda		Grupo calmetizado após a 1.ª R.M.	Grupo não calmetizado após a 1.ª R.M.
	2.ª leitura	1.ª leitura		
- 2	—	++	2	5
	±	++	1	1
	Sub-total .....		3 (0,3%)	6 (0,9%)
- 1	—	+	35	51
	±	+	17	6
	+	++	4	5
	++	+++	0	4
	Sub-total .....		56 (5,3%)	66 (9,7%)
0	—	—	296	146
	—	±	36	15
	±	—	69	20
	±	±	26	10
	+	+	44	26
	++	++	8	24
	+++	+++	2	11
	Sub-total .....		481 (45,9%)	252 (36,9%)
+ 1	+	—	98	57
	+	±	34	10
	++	+	77	95
	+++	++	6	8
	Sub-total .....		215 (20,5%)	170 (24,9%)
+ 2	++	—	176	118
	++	±	44	14
	+++	+	17	29
	Sub-total .....		237 (22,6%)	161 (23,6%)
+ 3	+++	—	38	25
	+++	±	17	2
	Sub-total .....		55 (5,3%)	27 (4,0%)

± Considerado como negativo (—) nesta análise.

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DE 4561 COMUNICANTES DE DOENTES DE LEPROA MATRICULADOS NO DISPENSÁRIO DE LEPROA DE CAMPINAS, SEGUNDO: A 1.ª REAÇÃO DE MITSUDA, OS GRUPOS ETÁRIOS E O SEXO.

Idade	Sexo	N.º	Leitura Clínica da R.M.				Diferença sexual $\chi^2$ : 3 g.l.
			- e ±	+	++	+++	
1-10	M	343	217	26	65	35	4,65; P > 0,10
	F	335	204	40	65	26	
	M + F	678	421 (62,1)	66 (9,7)	130 (19,2)	61 (9,0)	
11-20	M	375	186	59	75	55	4,67; P > 0,10
	F	437	185	72	104	76	
	M + F	812	371 (45,7)	131 (16,2)	179 (22,0)	131 (16,1)	
21-30	M	429	142	72	128	87	9,66; P < 0,05
	F	510	219	77	128	86	
	M + F	939	361 (38,4)	149 (15,2)	256 (27,3)	173 (18,4)	
31-40	M	429	150	65	147	67	7,59; P > 0,05
	F	409	164	75	106	64	
	M + F	838	314 (37,5)	140 (16,7)	253 (30,2)	131 (15,6)	
41-50	M	289	98	49	96	46	4,41; P > 0,20
	F	336	136	57	88	55	
	M + F	625	234 (37,4)	106 (17,0)	184 (29,4)	101 (16,2)	
> 50	M	365	144	60	111	50	0,68; P > 0,80
	F	304	122	55	91	36	
	M + F	669	266 (39,8)	115 (17,2)	202 (30,2)	86 (12,8)	
Total	M	2230	937	331	622	340	6,37; P > 0,05
	F	2331	1030	376	582	343	
	M + F	4561	1967 (43,1)	707 (15,5)	1204 (26,4)	683 (15,0)	

A um experimentador menos avisado, êsse tipo de tendenciosidade leva, inclusive, a erros mais graves, como o que ocorre ao comparar os resultados das leituras feitas em indivíduos que foram inoculados uma só vez, com os da segunda leitura em indivíduos inoculados duas vêzes, com ou sem calmetização. Os dados que apresentamos nas tabelas 2, 3 e 4 mostram clara-

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DE 1047 COMUNICANTES DE DOENTES DE LEPRO MATRICULADOS NO DISPENSÁRIO DE LEPRO DE CAMPINAS, SEGUNDO: A 2.<sup>a</sup> REAÇÃO DE MITSUDA FEITA APÓS CALMETIZAÇÃO, OS GRUPOS ETÁRIOS E O SEXO.

Idade	Sexo	N.º	Leitura Clínica				Diferença sexual $\chi^2$ ; 3 g.l.
			- e ±	+	++	+++	
até 10	M	102	64	8	24	6	2,32; P > 0,50
	F	111	59	11	35	6	
	M + F	213	123 (57,8)	19 (8,9)	59 (27,7)	12 (5,6)	
11-20	M	105	46	19	37	3	3,57; P > 0,30
	F	105	45	20	31	9	
	M + F	210	91 (43,3)	39 (18,6)	68 (32,4)	12 (5,7)	
21-30	M	77	33	15	24	5	2,38; P > 0,30
	F	122	56	25	28	13	
	M + F	199	89 (44,7)	40 (20,1)	52 (26,1)	18 (9,0)	
31-40	M	75	31	15	20	9	0,04; P > 0,99
	F	93	39	19	27	8	
	M + F	168	70 (41,7)	34 (20,2)	47 (28,0)	17 (10,1)	
41-50	M	51	16	8	24	3	10,36; P < 0,02
	F	77	33	18	16	10	
	M + F	128	49 (38,3)	26 (20,3)	40 (31,2)	13 (10,2)	
+ de 50	M	64	33	9	18	4	0,83; P > 0,80
	F	65	27	13	21	4	
	M + F	129	60 (46,5)	22 (17,1)	39 (30,2)	8 (6,2)	
Total	M	474	223	74	147	30	4,44; P > 0,20
	F	573	259	106	158	50	
	M + F	1047	482 (46,0)	180 (17,2)	305 (29,1)	80 (7,6)	

mente que se tais resultados fossem comparados chegar-se-ia à falsa conclusão de que entre os indivíduos com uma reação de Mitsuda apenas, a frequência de positividade é maior do que entre aqueles submetidos a duas inoculações, com ou sem calmetização.

TABELA 4 — DISTRIBUIÇÃO DE 682 COMUNICANTES DE DOENTES DE LEPROA MATRICULADOS NO DISPENSÁRIO DE LEPROA DE CAMPINAS, SEGUNDO: A 2.ª REAÇÃO DE MITSUDA FEITA SEM CALMETIZACAO, OS GRUPOS ETÁRIOS E O SEXO

Idade	Sexo	N.º	2.ª R.M. sem calmetização				Diferença sexual $\chi^2$ ; 3 g.l.
			- e ±	+	++	+++	
até 10	M	41	21	7	11	2	5,35; P > 0,10
	F	39	13	4	20	2	
	M + F	80	34 (42,5)	11 (13,8)	31 (38,8)	4 (5,0)	
11-20	M	75	38	7	23	7	2,38; P > 0,30
	F	69	29	8	28	4	
	M + F	144	67 (46,5)	15 (10,4)	51 (35,4)	11 (7,6)	
21-30	M	63	20	10	21	12	0,64; P > 0,80
	F	71	24	14	22	11	
	M + F	134	44 (32,8)	24 (17,9)	43 (32,1)	23 (17,2)	
31-40	M	59	22	10	21	6	1,76; P > 0,50
	F	63	23	6	26	8	
	M + F	122	45 (36,9)	16 (13,1)	47 (38,5)	14 (11,5)	
41-50	M	53	19	8	21	5	2,86; P > 0,30
	F	56	16	12	18	10	
	M + F	109	35 (32,1)	20 (18,3)	39 (35,8)	15 (13,8)	
+ de 50	M	43	13	6	21	3	0,47; P > 0,90
	F	50	16	6	23	5	
	M + F	93	29 (31,2)	12 (12,9)	44 (47,3)	8 (8,6)	
Total	M	334	133	48	118	35	2,07; P > 0,50
	F	348	121	50	137	40	
	M + F	682	254 (37,2)	98 (14,4)	255 (37,4)	75 (11,0)	

## SUMMARY

The problem of the correlation between the macroscopical and histological responses to lepromin injection is discussed. It is concluded that the results obtained by studying the LR among leprous samples cannot be applied to healthy people.

It is emphasized that there is no demonstration of sensitizing agents converting histologically lepromin-negative subjects in positive ones. It is also unlikely that macroscopically positive late LR can be provoked among subjects non-hypersensitized by *M. tuberculosis* and/or *M. leprae* or some other similar agent.

The assumption that LR +++ observed among healthy samples should invariably correspond to histologically positive LR is interpreted as a possible source of bias in the assessment of individual resistance.

#### RESUMO

O problema da correlação entre as respostas macroscópicas e histológicas á inoculação de lepromina é discutido no presente trabalho, chegando-se à conclusão de que os resultados obtidos através do estudo de amostras de doentes de lepra não podem ser aplicados a populações sadias.

Chama-se a atenção para o fato de que ainda não foi demonstrado terem agentes sensibilizantes, tais como o BCG ou as inoculações repetidas de lepromina, a capacidade de transformar indivíduos histologicamente Mitsuda negativos em Mitsuda positivos. Também não parece provado que as reações positivas ao teste lepromínico possam ocorrer na ausência de hipersensibilização por *M. tuberculosis* e/ou *M. leprae*, ou outro agente semelhante.

A suposição de que as LR+++ observadas em indivíduos sadios devam corresponder invariavelmente a reações histologicamente positivas pode causar tendenciosidades.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a colaboração recebida da Divisão Técnica Auxiliar do Departamento de Profilaxia da Lepra do Estado de São Paulo, durante a realização do presente trabalho.

#### BIBLIOGRAFIA

1. ASSIS, A. — Alergia tuberculínica depois da vacinação e revacinação com BCG por via intradérmica. Hospital, 18:1-10, 1940.
2. ASSIS, A. — Da alergia infratuberculínica (Alergia <latente> de Willis) na infecção tuberculosa. Hospital, 21:795-805, 1942.
3. BECHELLI, L. M.; RATH DE SOUZA, P. & QUAGLIATO, R. — Correlação entre os resultados da leitura clínica e do exame histopatológico da reação de Mitsuda. Rev. Bras. Leprol., 27:172-182, 1959.
4. HADLER, W. A. — Comportamento do cobaio e do rato normais, Injetados com lepromina por via Intradérmica. Rev. Bras. Leprol., 21:165-194, 1953.
5. HADLER, W. A. — Influência da inoculação prévia de BCG sôbre os resultados da reação da lepromina, em cobaios. Tese. Fac. Med. Ribeirão Prêto, U.S.P., 1955. Bol. Serv. Nac. Lepra, 15:5-62, 1956.
6. HADLER, W. A. & ZITI, L. M. — Estudo da sensibilidade tuberculínica em cobaios normais inoculados experimentalmente com *M. leprae*, *M. lepraemurium* e *M. tuberculosis*. Rev. Bras. Leprol., 21:341-364, 1953.
7. HADLER, W. A. & ZITI, L. M. — Estudo da reação da lepromina no rato prèviamente inoculado com *M. lepraemurium* e com *M. tuberculosis* (BCG). Rev. Bras. Leprol., 23:53-75, 1955.
8. PAULA SOUZA, R. & BECHELLI, L. M. — Correlação entre as reações lepromínica e tuberculínica em crianças de 0 a 4 anos. Rev. Bras. Leprol., 28: 203-210. 1960.