

ESTUDO CRITICO DO "TEST" LEPROMINA

(R. DE MITSUDA)

DR. MOACYR SOUSA LIMA

Bacteriologista do Serviço de Prophylaxia da
Lepra de S. Paulo

O antígeno-bacilo de Hansen, quando introduzido no corpo humano, produz uma hipersensibilidade das células deste organismo, colocando a lepra na categoria das moléstias alérgicas, adotando aqui o conceito de moléstia alérgica dado por Bourdelles e Sedalliant (*Precis d'Immunologie* - 1930, pag. 202). Segundo estes autores, estas moléstias se caracterizam pela tendência mediocre ou nula à cura espontânea, pela sua marcha sub-aguda ou crônica e por não produzirem uma imunidade verdadeira.

Em tese geral, o estado alérgico em uma moléstia é antes prejudicial que benéfico, mas no caso particular da lepra, este estado alérgico caracteriza um estado de pré-imunização. Aparece precocemente, perdurando nas formas atenuadas, desaparecendo nas formas avançadas, para reaparecer nas formas curadas.

Este estado alérgico é demonstrado quer usando-se um antígeno proteico (r. de Mitsuda, R. de Bargehr, etc.), quer usando-se um reativo químico — a histamina (H. Gideon Wells - *Les aspects chimiques de l'immunité* - 1928).

A reação alérgica é sempre consequência de uma reação antígeno-anticorpo.

As formas de lepra que apresentam esta hipersensibilidade são, na grande maioria dos casos, negativas para as reações serológicas, principalmente a reação de Rubino, o que mostra que as reações alérgicas são diferentes de outros anticorpos existentes no soro leproso: além disso, as formas de lepra avançada são sem-

pre negativas á pesquisa da alergia, o que demonstra que estas reaginas só aparecem no inicio da infecção ou nas fórmãs benignas.

A pesquisa do estado alergico tem pois, um certo interesse pratico de prognostico.

As celulas humanas que maior receptividade têm para o bacilo de Hansen, são as celulas do derma, como já está demonstrado por varios experimentadores. São estas que ficam em estado alergico.

Estudando neste trabalho a reação de Mitsuda, limitar-me-ei a expôr fatos verificados por muitos autores, fazendo sua critica e apresentando algumas experiencias feitas em meu laboratorio no S. P. L.

REAÇÃO DE MITSUDA — FATOS.

1 - A reação de Mitsuda é negativa nas formas lepromatosas. Alguns destes doentes, cujos lepromas involuiram por qualquer motivo, podem apresentar uma reação positiva, mas esta positividade é transitoria. A percentagem de reações negativas nas fórmãs lepromatosas varia muito, de acordo com os autores; vae de 65 a 92%, Hayashi dá a percentagem de 91%.

2 - A reação de Mitsuda é positiva na lepra nervosa e na lepra tuberculoide. A percentagem de resultados positivos tambem variavel, vae de 66 a 97%. Hayashi dá a percentagem de 97%.

3 - A reação de Mitsuda é positiva em individuos sem lepra, quer tenham estado ou não em contacto com leproso, quer sofram ou não de outras molestias cronicas, como a sífilis ou tuberculose. A percentagem é de 77% de reações positivas (Fernandez).

4 - Nas creanças de menos de 3 anos de idade a R. de Mitsuda é sempre negativa.

A explicação, dada pelos autores, destes fatos, é a seguinte: nas formas lepromatosas o organismo não esta mais em estado de hipersensibilidade e daí a reação negativa. Quando há involução de lepromas, o organismo pôde ficar passageiramente em estado alérgico, daí a reação positiva, porem, transitoria.

A lepra nervosa e a tuberculoide são formas atenuadas, benignas, estando o organismo em estado alérgico, daí a positividade da reação.

Os individuos são, quando em contacto com lepra, apresentam a R. de Mitsuda positiva porque as suas celulas estão hipersensibiliza das; é positiva nos individuos são sem contacto com lepra, devido à imunidade natural.

CRITICAS

(a) - A interpretação dos resultados da R. de Mitsuda nas formas lepromatosas e nervosas, é clara e sem dúvida verdadeira. Os individuos são que tenham estado em contacto demorado com lepra estão sensibilizados provavelmente devido a uma infecção abortiva, apresentando pois uma reação positiva; mas, a explicação do Mitsuda positivo em individuos sãos, sem contacto com lepra, parece-me forçada e não está de acordo com certos fatos observados. Dizem os autores que essa positividade é consequência de uma imunidade natural. A existencia de imunidade natural na lepra não está provada, pelo contrario, algumas observações feitas tendem justificar a sua não existencia. As estatísticas de Azevedo Sacramento e Raul do Valle mostram que, aqui em S. Paulo, os individuos mais sujeitos a lepra são os provenientes de lugares não leprosos. Estes individuos não possuem imunidade alguma quer natural quer adquirida, mas a reação de Mitsuda neles é positiva. Rotberg, tem ultimamente, em trabalhos apresentados á Sociedade Paulista de Leprologia, contestado que o Mitsuda seja positivo nestes individuos, baseado em um novo critério na leitura da reação. Mas, não tendo ainda se submetido á critica e portanto, não estando ainda aceita esta nova interpretação do "test", somos obrigados a jogar com os resultados universalmente conhecidos.

(b) - Com exclusão das reações fortemente positivas ou absolutamente negativas, não ha grandes diferenças morfológicas nas manifestações cutaneas da lepromina, quer seja negativa, quer fracamente positiva. A diferença consiste apenas nas dimensões das lesões. Hayashi estabeleceu o limite de 5mm.; lesões maiores - R. positiva, menores-negativa. Esta apreciação rigorosa e precisa de reações que se modificam com uma infinidade de causas ainda mal estudadas, empregando-se um material de natureza desconhecida, com quantidades variaveis de germens, não é logica nem admissivel. Rotberg, achando que o critério milimetrico na leitura da reação, pôde dar falsas indicações acrescentou a milimetria o fator tempo. Esse autor acha que a leitura da reação deve ser feita depois de 28 dias e as lesões apresentadas nessa data, devem medir mais de 5mm. Não ha dúvida que, de acôrdo com esse critério, numerosos casos de reações tidas como positivas passarão a ser negativas, mas, não ha dúvida tambem que numerosos casos de reações negativas serão consideradas positivas. Todas as reações alérgicas devem ser lidas passado um certo tempo depois da introdução do antigeno. Esse periodo, que é denominado periodo de incubação, varia naturalmente com a especie de molestia. É importante para nós, determinar na lepra, a duração desse periodo. A R. de Bargehr, que se utiliza do mesmo antigeno que a R. de Mitsuda é lida na

primeira semana; assim sendo, parece-me muito longo o periodo de 4 semanas para se proceder a leitura do Mitsuda, como quer Rotberg. De acôrdo com os estudos de Laporte, as reações alérgicas positivas apresentam um quadro histologico caracteristico. Este autor diz: "O fenomeno que representa todas as reações locais "de hipersensibilidade, alérgicas e anafiláticas, evolue pois, segundo um duplo procêsso: um procêsso primaria e principal, essencialmente exsudativo e degenerativo, caracterizado por uma necrôse local, acompanhado de Edema fibrinoso e de uma emigração celular maciça; um procêsso secundario e tardio de reabsorção pelo mesenquima, dos resíduos de inflamação aguda. Este processo proliferativo termina pela formação de um tecido tubercutoide, contendo celulas epitelioides, celulas gigantes e celulas redondas". (Laporte - Annales de L'Institut Pasteur 53-1933, pag. 598). Esta afirmativa de Laporte foi mais ou menos confirmada por Schujman (Revista Bras. de Leprologia. Ano IV n.º 4, pag. 469). Parece-me pois razoavel determinar o tempo da incubação da R. de Mitsuda, não somente pela observação clinica, mas tambem pelos exames histopatologicos em series. Só assim poder-se-ia estabelecer um critério científico na determinação do penado de incubação na interpretação dos resultados obtidos com o antígeno de Mitsuda. Rodriguez (Monthly Bull, of the Bur. of Health, 1937) acha que a leitura do Mitsuda deve ser feita no fim da 1. semana e de preferencia no fim da segunda.

(c) - As estatísticas dos resultados finais da R. de Mitsuda, apresentam discordancias devidas em grande parte, ao antígeno. Cada experimentador usa uma tecnica especial na sua preparação. Alguns usam o antígeno preparado pela tecnica primitiva de Mitsuda, modificada por Hayashi, outros juntam saibro esterilizado quando fazem a trituração do leproma, para que a emulsão seja mais perfeita, eliminando este saibro mais tarde; outros ainda, submetem o leproma a uma pressão de 5 atmosferas, em autoclave, antes de sua trituração. É possível que o modo de preparar o antígeno, tornando-o mais ou menos sensível. venha influenciar o resultado do "test".

Outra questão a respeito do antígeno, é quanto ao tempo de sua atividade; nos dois primeiros meses depois de seu preparo, produz sempre as mesmas reações, num mesmo individuo; depois desta data, as reações variam em intensidade. No fim de 6 meses, o exame bacterioscopico revela a existencia de uma menor quantidade de germens que a existente na data da sua preparação.

Diante das observações contradictorias de vários pesquisadores, diante das dificuldades na interpretação dos resultados não

fortemente positivos dêste "test", uma pergunta se nos apresenta á mente:

E' a reação de Mitsuda uma reação especifica para a lepra?

Vejamos os fatos experimentais:

1.º — Tecidos e mesmo ganglios linfaticos são preparados com a tecnica usual para o preparo do antígeno de Mitsuda. Quando o material provem de individuos doentes de lepra, contendo poucos bacilos, — mácula tuberculoide (Fernandez) - fôrmas infiltradas, mas negativas (Rodriguez), a reação é positiva, mas de intensidade fraca; correndo esta reação, parte por conta dos bacilos de Hansen, parte por conta das celulas dos tecidos. Quando o material provem de individuos são a reação é, as vezes, negativa, as vezes fracamente positiva.

2.º — O antígeno de Mitsuda, quando filtrado em velas de procelana, não provoca reação positiva, salvo em raros casos em que ha o aparecimento de um eritema fugaz.

Estas duas experiencias demonstram que o antígeno de Mitsuda, de natureza complexa, apresenta uma parte inespecifica, proveniente dos tecidos e uma parte, consequencia direta da existencia de bacilos acido-resistentes.

3.º — Um antígeno feito com bacilos de Stefansky, usado nos individuos são, produz reações identicas á lepromina, isto é, nas creanças pequenas da reação negativa, nos adultos, positiva (Muir-Leprosy in India 5-1933-204-218).

4.º — Fiz a reação de Mitsuda em alguns ratos brancos inoculados com lepra murina, mas sem apresentarem lesões aparentes, obtendo em 60%, resultados positivos.

5.º — A inoculação de culturas de bacilos de Koch (Vallée), preparados como o antígeno de Mitsuda. produz em alguns casos de lepra tuberculoide, reações positivas, de maior ou menor intensidade, conforme tive ocasião de verificar.

Estas três experiencias provam que os bacilos acido-resistentes patogenicos (Bacilo de Koch, Bacilo de Hansen, Bacilo de Stefansky) têm substancias comuns capazes de produzirem reações identicas. Estas reações são reações especificas de grupo.

6.º — Um antígeno preparado com outros acido-resistentes, inclusive bacilos de Stefansky, produz reações positivas nas fôrmas lepromatosas, ao contrario da lepromina que é negativa nestas fôrmas (Muir).

Esta experiencia vem demonstrar que o bacilo de Hansen tem uma ação que lhe é propria, é a sua parte propriamente especifica.

O antígeno de Mitsuda, um verdadeiro mosaico de antígenos, na expressão feliz de Nicolle, consta, de acordo com as experiências acima, de três partes bem características: uma parte inespecífica, proveniente das células dos tecidos; uma parte específica comum ao grupo dos ácido-resistentes patogênicos; uma parte específica própria ao bacilo de Hansen.

Só nos resta para terminar, verificar se o "test" da lepromina é uma reação alérgica ou uma reação de imunidade.

7.º - Gil Cerqueira em uma comunicação à Sociedade Paulista de Leprologia, em abril de 1938, apresentou uma doente de forma lepromatosa, com reações de Mitsuda, positivas em certas regiões do corpo e negativas em outras.

Si a reação de Mitsuda fosse uma reação de imunidade, este fato seria inexplicável, tendo entretanto, fácil explicação si se considera a reação de Mitsuda como uma reação de hipersensibilidade, reação alérgica.

8.º - A reação de Mitsuda praticada em vários animais é positiva em coelhos, cabras e cães; é negativa em gatos, macacos, pintos, pombos e ratos (Rodriguez).

E' noção estabelecida, pelo menos presentemente, que estes animais são refratários a lepra humana, têm imunidade natural.

Si a reação de Mitsuda fosse uma reação de imunidade, todos estes animais deveriam apresentar reação positiva e não os resultados contraditórios descritos acima. Quanta a explicação do fato, atualmente não é possível.

Esta experiência e mais a observação do dr. Gil vem provar que a reação de Mitsuda é de natureza alérgica.

CONCLUSÕES

Estes fatos não tiram o valor da reação de Mitsuda, apenas mostram que é necessário muita cautela na sua interpretação, principalmente nas reações positivas.

"O "test" de Mitsuda tem um valor histórico; já prestou bons serviços no estudo da lepra tuberculóide, sendo que hoje a sua positividade nada significa nessa modalidade da lepra nervosa. Firmado o diagnóstico clínico de lepra tuberculóide já temos "ipso facto" o prognóstico.

O "test" de Mitsuda é realmente um auxiliar de primeira ordem, no prognóstico da lepra, quando negativo.

Nas reações negativas, as duas causas principais de erro na sua interpretação, — reações inespecíficas e reações de grupo —

desaparecem e podemos jogar apenas com a falta de sensibilidade ao B. de Hansen, isto é, com o fator específico do Bacilo de Hansen.

Si se excluir as fôrmas de lepra tuberculoide e a lepromatosa, cujo prognostico é feito ao se fazer o diagnostico clinico e portanto, não interessa, podemos estabelecer o seguinte principio:

Todo caso de lepra com reação de Mitsuda negativa é de mau prognostico.

Nos doentes com alta, este principio tambem vale, assim podemos afirmar: Todo doente com alta hospitalar, com reação de Mitsuda negativa, provavelmente terá recidivas. Este principio estabelecido de acôrdo com experiencias de laboratorio é confirmado pela clinica.

No quadro abaixo encontramos uma estatística de Fernandez que confirma o que foi dito, sendo que estes doentes foram observados apenas no periodo de 1 ano.

Resultado de Mitsuda	N.º de individuos negativados.	N.º de recidivas	Porcentagem
(-)	69	30	43%
(±)	7	3	
(+)	62	8	12,9%
(++)	15	1	6,6%
(+ ± +)	26	0	
TOTAL	179	42	