

## TESTE DE MITSUDA NA LEPROA TUBERCULÓIDE EM REAÇÃO

LUIZ MARINO BECHELLI (\*)

REYNALDO QUAGLIATO (\*\*)

Embora a reação tuberculóide tenha sido descrita pela primeira vez há 17 anos (Wade, 1934), são pouco numerosos os trabalhos que focalizam o comportamento do teste de Mitsuda nos doentes que a apresentam.

Julgamos ter sido Schujman (1935) o primeiro a comunicar os seus resultados nesse sentido : em 5 casos a reação de Mitsuda foi franca e ate intensamente positiva ( 1 caso ++; 2 casos +++ e 2 casos ++++). Neste mesmo trabalho, ao tratar do diagnóstico diferencial entre a reação leprosa lepromatosa e a tuberculóide, refere que nesta última o teste lepromínico e sempre positivo.

Fernandez (1937) afirma que na lepra tuberculóide o teste de Mitsuda e sempre positivo e que nos surtos reacionais "esta positividade se acentua, com a particularidade de que a pápula de inoculação se assemelha, por seu aspecto. As lesões de reação".

Rabelo ( 1941 ) e Lauro Souza Lima e Alayon (1941) assinalaram ter observado muitos casos de reação tuberculóide com Mitsuda negativo. Os dois últimos autores referem ser grande a percentagem destes casos.

A propósito da lepra T e I, então rotuladas como sub-tipos da lepra neural, Dharmendra, Lowe e Murkherji (1942) observaram que "nos casos clinicamente inativos a incidência e o grau dos resultados positivos (ao teste) são mais elevados do que nos casos clinicamente ativos do mesmo sub-tipo. Em cada doente, todavia a reação ao teste não se torna mais intensa com o declínio da atividade. Estes achados tinham sido interpretados como indicando que os casos com reações mais intensas à lepromina possuem maior tendência a involuir". Afirmam, também, que a reação à lepromina não se torna mais intensa quando um caso bacteriológicamente positivo se torna bacteriológicamente negativo. "Se as reações mais fracas (a lepromina) são causadas pela presença de bacilos, dever-se-ia esperar que o desaparecimento deles ao nível das lesões fosse associado a um aumento da reação. Isto não ocorre e este fato, segundo julgamos, confirma o ponto de vista previamente expresso, de que as reações

---

(\*) Livre-Docente de Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Chefe da Secção de Epidemiologia do Departamento de Profilaxia da Lepra, São Paulo, Brasil.

(\*\*) Médico-Chefe da Inspeção Regional de Campinas, São Paulo, Brasil.

mais fracas nos casos bacteriológicos positivos do tipo neuro-macular não são, provavelmente, resultado direto da presença do bacilo. Ambos, a presença do bacilo e a reação lepromínica mais fraca são, provavelmente causados por um fator comum, inerente ao enfermo".

Dharmendra e Lowe (1943), em um grupo de casos tuberculóide "maior", observaram em 16% reação de Mitsuda fracamente positiva e em 84% reação moderada ou fortemente positiva; caso algum, portanto, reagiu negativamente e assinalam que a freqüência da positividade do teste e o grau de intensidade da resposta foram mais elevados nos casos bacteriológicamente negativos, seja na lepra T, seja na lepra indeterminada. Segundo os autores este fato não dependeria da presença dos bacilos e, sim, provavelmente, de um fator comum, inerente ao enfermo. Mais tarde, o próprio Dharmendra (1947) refere que quase todos os casos tuberculóides "maior" reagem positivamente ao antígeno, sendo que em mais de 80% a reação é moderada ou fortemente positiva. As cifras são mais baixas para os tuberculóides "menor".

Lauro Souza Lima e Souza Campos (1947) observaram os seguintes resultados na reação tuberculóide e na lepra tuberculóide figurada:

Reação de Mitsuda	L. tuberculóide tórpida	Reação tuberculóide
Negativa	15 casos ( 5,4%)	59 casos (22,35%)
Duvidosa	2 casos ( 0,8%)	9 casos ( 3,40%)
+	44 casos (15,9%)	60 casos (22,7 %)
++	127 casos (46,0%)	85 casos (32,2 %)
+++	88 casos (31,9%)	51 casos (19,36%)
	276	264

Chamam a atenção para a percentagem relativamente elevada da negatividade do teste entre os doentes com reação tuberculóide.

No Congresso Internacional de Havana (1948) mais quatro trabalhos foram comunicados sobre o assunto (Dharmendra, Chaussinand e Gatti).

Em 21 casos de reação tuberculóide, observou Dharmendra (1948) que o teste de Mitsuda foi fortemente positivo durante a fase de reação. Com o declínio desta, a resposta à lepromina foi ligeiramente menos pronunciada que antes, porem francamente positiva em todos os casos, com exceção de 3 (duvidosa em 2 e negativa em 1). E' interessante, no material de Dharmendra, que metade dos casos tiveram exame bacterioscópico positivo durante a reação, sendo habitualmente pequeno o número de bacilos (em dois casos o número deles era moderado). Verificou também

o comportamento do teste lepromínico em 9 doentes "duvidosos", possivelmente classificados por outros autores como "intermediários" ou "limitantes", nos quais fôra positivo o exame bacterioscópico, tendo alguns deles número apreciável de bacilos; durante a fase de aumento da atividade o resultado do teste foi positivo em 7 casos e duvidoso em 2. Com o declínio da intensidade do surto reacional, a reação ao Mitsuda tornou-se gradualmente mais fraca, para ficar duvidosa ou negativa. Em alguns casos, o teste tornou-se novamente positivo com a recorrência do surto reacional. "Assim — diz Dharmendra — há tendência em variar o resultado do teste de Mitsuda com as oscilações da atividade clínica, sendo positivo durante o aumento de atividade e negativo durante a remissão clínica".

Segundo Chaussinand (1948<sup>a</sup>), nos casos tuberculóides "major", nos quais se observa o aparecimento rápido de lesões sob a influencia de um estado de "reação", o teste de Mitsuda é positivo em 94% dos doentes; nestes enfermos os exames de muco nasal e de lesões cutâneas são positivos, respectivamente, em 14% e 62% dos casos. Nos doentes classificados como intermediários ou limítrofes (Wade, Cochrane) — que têm muco nasal e lesões cutâneas positivas, respectivamente em 35% e 100% dos casos — as reações de Mitsuda são geralmente negativas (86%) ou muito fracamente positivas (14%) (alergia declinante). Na lepra tuberculóide "minor" o teste seria positivo em 93% dos casos (muco e lesão positivos, respectivamente, em 8 e 25%).

No mesmo Congresso, Chaussinand (1948b) assinala que "os doentes tuberculóides "major" apresentam, algumas vezes, após seu "branqueamento", uma diminuição da intensidade da reação de Mitsuda, a despeito de uma melhora clínica indiscutível".

Gatti (1948) observou em 9 doentes de lepra tuberculóide em reação que o teste de Mitsuda ( leitura de 3 semanas) foi negativo em 4 casos e duvidoso em 5. Parece-lhe "que as reações à lepromina diminuem de intensidade durante o surto tuberculóide, chegando ate a tornar-se transitóriamente negativas em número apreciável de casos".

L. Souza Lima e Maurano (1949) assinalam que "logo no início da reação tuberculóide a lepromina pode ser negativa e os bacilos fáceis de serem encontrados. Com a involução do processo, há tendência da lepromina tornar-se positiva e os bacilos tornam-se cada vez mais raros. Findo o processo, teremos novamente lepromina positiva, raríssimo encontro ou ausência de germes e estruturas nodulares ou tuberculóides residuais, revelando o restabelecimento da resistência rompida transitóriamente".

Em apreciação conjunta da bibliografia, nota-se a divergência das cifras de negatividade e positividade da lepromina nos dados de alguns autores. Devemos admitir as dificuldades de se efetuar uma comparação entre os diversos trabalhos, entre outros motivos porque não se conhece exatamente a composição dos grupos estudados (duração dos surtos quando

foi feito o teste, número de lesões, intensidade do surto) . Merecem destaques as observações de alguns autores de que a resposta à lepromina é mais intensa durante os surtos, diminuindo quando êstes declinam. Saliente-se, também, a positividade do teste em numerosos casos com baciloscopia positiva.

Passemos agora a considerar o resultado das nossas observações.

#### MATERIAL DE ESTUDO

Nosso material de estudo compreende 119 doentes com reação tuberculóide, reunidos entre os matriculados na Secção de Tratamento Avulso Secção de "casos em observação" da Sede e do Dispensário Regional de Campinas. E' justo destacar que muitos dos casos da Secção de Tratamento Avulso tinham sido previamente controlados e submetidos ao teste lepromínico no Dispensário da Sede do D.P.L., então sob a direção da Dr. Antenor Gandra, já falecido.

Reunimos em nosso material os casos de reação tuberculóide que se encontram em atividade e nos quais não se completara a passagem para o grupo indeterminado ou para a lepra tuberculóide tórpida. Apenas dois doentes apresentavam manifestações peculiares as formas limitantes ou intermediárias ("Borderline", Wade).

Foi utilizado o antígeno lepromínico preparado segundo a técnica de Hayashi e feita a leitura de acôrdo com o critério adotado por este autor,

*Resultado do teste de Mitsuda em 119 doentes com reação tuberculóide* — Ao correlacionar o comportamento da reação de Mitsuda com os casos clínicos, procuramos de início obter as percentagens gerais da negatividade e de positiva do teste:

Reação de Mitsuda	Nº de casos	%
Negativa	14	11,8
Duvidosa	1	0,8
Positiva +	17	14,3
Positiva ++	44	37,0
Positiva +++	43	36,1
Total .....	119	100,0

A reação foi, portanto, moderada e fortemente positiva em 73,1% dos casos, fracamente positiva em 14,3% e negativa em 11,8%. A comparação dos nossos dados com os de outros autores ressen-te-se da desigualdade

dos grupos de doentes submetidos ao teste (quanto ao número de lesões, intensidade e duração dos surtos). Podemos esclarecer que em nosso material foram incluídos muitos casos (29) com apenas raras lesões reacionais (1 a 4) e que a duração dos surtos, ao ser praticada a lepromina, variava de poucos meses a dois anos ou pouco mais, como se verá depois.

Julgamos, pois, que a simples correlação do resultado do teste com os casos de reação tuberculóide não permitiria apreciar de modo acurado o assunto, uma vez que no grupo estudado estavam reunidos doentes de características diferentes: é assim que alguns eram portadores de surtos reacionais recentes, datando de poucos dias ou semanas ou alguns meses, enquanto em outros datavam de 1 a 2 anos. Acrescente-se que muitos casos apresentavam número reduzido de lesões (4 ou 5 apenas, ou mesmo uma única) e, outros, dezenas ou centenas delas. Procuramos, pois, particularizar a relação da lepromina com a duração dos surtos e com o número de lesões. Infelizmente, e preciso assinalar que o número reduzido de observações estudadas não permite análise mais minuciosa do material, como desejaríamos fazer.

*Reação de Mitsuda e duração aproximada dos surtos* — Reconhecemos a dificuldade de se anotar com precisão a duração dos surtos ao ser feito o teste. Todavia, as informações referentes à data de aparecimento das lesões são bem mais úteis do que as obtidas a propósito da lepra lepromatosa, porque as manifestações clínicas da reação tuberculóide surgem mais abruptamente e são mais perceptíveis aos doentes.

Assinale-se, também, a dificuldade de comparação dos casos pela duração dos surtos, pois a involução das lesões se processa em ritmo diferente segundo os pacientes; há alguns que após 4 ou 6 meses já estão quase "branqueados", o que é mais raro; no outro extremo, há enfermos que após dois ou mais anos ainda apresentam lesões ativas, incompletamente envolvidas para I ou para T tórpida.

Os resultados do teste segundo a duração dos surtos reacionais pode ser apreciada no quadro abaixo:

Duração em meses da r. T.	Reação de Mitsuda					Total
	Negativa	Duvidosa	+	++	+++	
0 — 5	4 ( 9,5%)		8 (19,1%)	17 (40,5%)	13 (30,9%)	42
5 — 10	6 (18,2%)	1 (3%)		13 (39,4%)	13 (39,1%)	22
10 — 15	4 (18,2%)		6 (27,3%)	2 ( 9,1%)	10 (45,4%)	22
15 — 20	0	0	0	3 (42,8%)	4 (57,2%)	7
20 — 25	0	0	2 (16,6%)	7 (58,4%)	3 (25,0%)	12
+ de 25	0	0	1	2	0	3
Total . . . . .	14	1	17	44	43	119

Sempre tendo em mente a ressalva decorrente do número pequeno de casos considerados, podemos anotar os seguintes fatos:

1) Nos doentes com surtos reacionais datados de 15 ou mais meses não se observou caso algum com reação de Mitsuda negativa; e

2) à medida que aumenta o tempo decorrido após o início dos surtos reacionais parece haver tendência para aumentar a percentagem de positividade, conquanto esta impressão não tenha sido confirmada pelo teste  $\chi^2$ , que foi igual a 2,414, o que, para 1 grau de liberdade, é não significante ao nível de 5%. Todavia, pelo estudo dos casos em que se repete periódicamente (cada seis ou mais meses) a reação de Mitsuda, verifica-se que a primeira impressão tende a se manter : com efeito, na maioria dos doentes observa-se que a resposta à lepromina se intensifica com o decorrer do tempo e à medida que a moléstia regride, ate atingir a positividade de +++. Junte-se que em alguns casos, nos quais as manifestações clínicas regridem muito lentamente e ainda se mantêm ativas após 2, 3 ou mais anos, a reação de Mitsuda pode permanecer negativa ou fracamente positiva.

Estes dados parecem confirmar a impressão de muitos autores de que no início dos surtos reacionais há uma diminuição da resistência dos doentes. Vimos, porem, que Fernandez, Dharmendra e outros julgam que a reação de Mitsuda é mais intensa por ocasião do surto, para tornar-se menos pronunciada à medida que ele regride. A observação de que o surto reacional coincide ou não com certo declínio da resistência poderá ser dada pela observação sistemática com a lepromina em casos tuberculóides sujeitos a surtos de reação.

Surto de r.T.		Reação de Mitsuda					Total
Duração em meses	Nº de lesões	Negativa	Duvidosa	+	++	+++	
0 -- 4	0 a 19	2	0	5	12	11	30
	+ de 20	2	0	3	5	2	12
5 -- 9	0 a 19	5	0	0	13	12	30
	+ de 20	1	1	0	0	1	3
10 -- 14	0 a 19	3	0	4	2	8	17
	+ de 20	1	0	2	0	2	5
15 -- 19	0 a 19				1	4	5
	+ de 20				2		2
20 -- 24	0 a 19			1	7	2	10
	+ de 20			1		1	2
+ de 25	0 a 19				2		2
	+ de 20			1			1
Total .....		14	1	17	44	43	119

*Reação de Mitsuda e número de lesões* — Esta correlação foi feita, tomando-se em consideração também o fator tempo, cuja importância os dados acima sugerem.

Este quadro sugere que, dentro de igual duração dos surtos reacionais, a positividade da reação de Mitsuda é maior nos casos em que as lesões são menos numerosas. Todavia, nenhuma análise estatística foi feita devido ao número relativamente pequeno de casos observados.

*Reação de Mitsuda e tratamento feito* — Na grande maioria dos casos a reação de Mitsuda fôra feita antes de serem os doentes submetidos a qualquer terapêutica, não sendo possível, com os restantes, tirar qualquer dedução,

*Reação de Mitsuda e resultado dos exames bacterioscópicos em material de muco nasal e lesão cutânea* — Apenas em alguns doentes o exame bacterioscópico foi positivo: 1 vez no muco nasal (reação de Mitsuda negativa) ; 3 vezes no material de lesão (com Mitsuda negativo em um caso e fracamente positivo em dois), Isto mostra que a positividade à lepromina pode coexistir com a presença de bacilos; em geral, porém, nos casos com resposta moderada e fracamente positiva os bacilos não foram evidenciados nos exames de rotina. Acreditamos haver tendência para redução do número de bacilos a medida que o teste se torna mais intensamente positivo, implicando a maior defesa do organismo em uma destruição dos germes,

## SUMÁRIO

Os autores estudam o comportamento das reações de Mitsuda em 119 doentes de lepra tuberculóide com surtos eruptivos. A reação foi negativa em 14 casos (11,8%), duvidosa em 1 (0,8%), fracamente positiva (+) em 17 (14,3%), moderadamente positiva (++) em 44 (37,0%) e fortemente positiva (+++) em 43 (36,1%), Assinalam que a comparação dessas cifras com as de outros autores se ressentem da desigualdade dos grupos de doentes submetidos ao teste ( quanto ao número de lesões, intensidade e duração do surto).

Correlacionando a reação de Mitsuda com a duração aproximada dos surtos, os autores anotaram os seguintes fatos, com a ressalva do número pequeno de casos considerados: 1° nos doentes com surtos datando de 15 ou mais meses, não observaram caso algum com reação de Mitsuda negativa; 2° quanto maior o tempo decorrido após a instalação do surto reacional, maior a tendência para aumentar a percentagem de positividade, conquanto esta impressão não tenha sido confirmada pelo teste  $\chi^2$ . Todavia, pelo estudo dos casos em que se repete periodicamente (cada 6 ou mais meses) a reação de Mitsuda, verifica-se que a primeira impressão tende a se manter. Referem que, em alguns casos, nos quais as manifes-

tações clínicas regridem muito lentamente e ainda se mantêm ativas após dois, três ou mais anos, a reação de Mitsuda pode permanecer negativa ou fracamente positiva,

Com referencia ao número de lesões e resultado do teste, os dados sugerem que, dentro de igual duração dos surtos reacionais, a positividade da reação de Mitsuda é maior nos casos em que as lesões são menos numerosas. Todavia nenhuma análise estatística foi feita devido ao número relativamente pequeno de casos observados.

As observações reunidas mostraram que a positividade à lepromina pôde coexistir com a presença de bacilos; em geral, porem, nos casos com resposta moderada e francamente positiva os bacilos não foram evidenciados nos exames de rotina,

#### BIBLIOGRAFIA

- Wade, H. W. — Tuberculoid changes in leprosy. II. Lepra reaction in tuberculoid leprosy. *Int. Journ. of Leprosy*, 1934:2 (3) 279-301.
- Schulman, S. — Reacción leprosa tuberculoide. *Rev. Argent. Dermatologia*, 1935: 19 (3ª parte) 411-433.
- Fernandez, J. M. M. — La reacción leprática tuberculoide. *Rev. Bras. Leprol.*, 1937:5 (3) 419.
- Rabello, F. E. A. — Subsídios para o estudo da lepra tuberculóide. Tese, 1941, 196.
- Souza Lima, L. & Alayon, F. L. — Sôbre a significação patológica das lesões incharacterísticas maculares simples. *Arq. do Sanatório Padre Bento, S. Paulo*, 5ª Monografia, 1941, 219.
- Dharmendra, Lowe & Mukherji — Studies of the lepromin test. — Attempts to increase the reaction to lepromin in case of leprosy by repeated testing. *Leprosy in India*, 1942:14 (3) 93.
- Dharmendra & Lowe — Studies of the lepromin test. II. — A summary of the work done in the present study. *Leprosy in India*, 1943:15 (3) 89-90.
- Souza Lima, L. & Souza Campos, N. — *Lepra tuberculóide*. Edit. Renascença, São Paulo, 1947.
- Dharmendra, Mukerjee, N. & Chatterjee, S. N. — A follow up study of reacting tuberculoid lesions. *Memória do V Congresso Internacional de Lepra, Havana*, 1948, 916.
- Chaussinand, R. — a) Classification de la lèpre basée sur les examens cliniques, les recherches bacteriologiques et les resultats de la réaction de Mitsuda. *Memória do V Congresso Internacional de Lepra, Havana*, 1948, 912.
- Chaussinand, R. — b) La réaction de Mitsuda indice de l'immunité relative antilepreuse. *Memória do V Congresso Internacional de Lepra, Havana*, 1948, 595.
- Gatti, J. C. — Lepromina reacción en la lepra tuberculoide en reacción. *Memória do V Congresso Internacional de Lepra, Havana*, 1948, 1273.
- Souza Lima, L. & Maurano, F. — *Reação leprótica*. Monografia, SNL, 1949, 124.