

MARIA ANGELA BIANCONCINI TRINDADE

**REAÇÃO DE MITSUDA EM CONTATOS
CONSANGÜÍNEOS E NÃO CONSANGÜÍNEOS
DE DOENTES DE HANSENÍASE COM
FORMAS BACILÍFERAS**

Tese apresentada à
Escola Paulista de
Medicina para obtenção
do título de Mestre em
Dermatologia.

São Paulo
1987

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DERMATOLOGIA

Coordenador: Prof. Dr. Maurício Mota de Avelar Alchorne

Orientadora: Prof^a Dr^a Valéria Petri

Para

Angelina
minha mãe

Fred
meu companheiro

Ana Paula
minha filha

AGRADECIMENTOS

Prof. Dr. Raul Negrão Fleury Prof.

Dr. Bernardo Beiguelman Prof. Dr.

Raymundo Martins Castro

Prof. Dr. Maurício Mota de Avelar Alchorne

Prof. Dr. Ernesto Vieira Mendes

Prof. Dr. Diltor Wladimir Araújo Opromolla

Dr. Paulo Roberto Teixeira

Prof^a Dr^a Neuza Lima Dillon

Prof. Dr. Mário Rubens Montenegro

Prof. Dr. Elis Rodrigues de Paiva

Kei Marcos Tanaami

Maria Suely Parreira Arruda

Dr. Jayme de Oliveira Filho

Dr. Paulo Barbosa Caldas

Ana Maria Fonseca De Lorenzi

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e
Tecnológico (CNPq)

Aos funcionários

Divisão de Hansenologia e Dermatologia Sanitária e
Biblioteca do Instituto de Saúde

Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Lauro
de Souza Lima

Centro de Saúde Escola Geraldo de Paula Souza da Fa-
culdade de Saúde Pública da Universidade de São Pau-
lo, USP

Policlínica do Departamento de Hospitais de Dermatolo-
Sanitária (extinta)

Centro de Saúde Escola da Organização Santamarense de
Educação e Cultura, OSEC.

Aos amigos

Ésio Tomasi, João Luiz Costa Cardoso, Márcia Maria
Dantas Anjos, Maria Aparecida Telles Guerra, Maria Ce-
cília Tomasi, Silvia Rodrigo de Paula.

Aos voluntários

que permitiram a realização deste trabalho, confian-
tes na sinceridade de uma pesquisa relacionada a uma
doença contagiosa e estigmatizante.

ÍNDICE

Páginas

1	INTRODUÇÃO	1
1.1.	HANSENÍASE - ASPECTOS GERAIS	1
1.2.	REAÇÃO DE MITSUDA: NOÇÕES BÁSICAS	8
1.2.1.	REAÇÃO DE MITSUDA: LEITURA CLÍNICA E HISTOLÓGICA	11
1.3.	COMPARAÇÃO ENTRE AS LEITURAS CLÍNICA E HISTOLÓGICA DA REAÇÃO DE MITSUDA EM CONTATOS	14
1.4.	CONSIDERAÇÕES SOBRE A IMPORTÂNCIA DA REFERÊNCIA À FORMA DE HANSENÍASE E À EXISTÊNCIA DE CONSANGUINIDADE ENTRE OS DOENTES E OS CONTATOS	16
2.	OBJETIVOS	18
3.	CASUÍSTICA E MÉTODOS	19
3.1.	AMOSTRA	19
3.2.	ANTÍGENO E TESTE DE MITSUDA	20
3.3.	CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DAS LEITURAS CLÍNICA E HISTOLÓGICA DA REAÇÃO DE MITSUDA	22
3.4.	MÉTODO ESTATÍSTICO	24
4.	RESULTADOS	25
4.1.	COMPARAÇÃO ENTRE AS LEITURAS CLÍNICA E HISTOLÓGICA DA REAÇÃO DE MITSUDA NA AMOSTRA DE CONTATOS NÃO CONSANGUÍNEOS.	27

4.2.	COMPARAÇÃO ENTRE AS LEITURAS CLÍNICA E HISTOLÓGICA DA REAÇÃO DE MITSUDA NA AMOSTRA DE CONTATOS CONSANGUÍNEOS	29
4.3.	COMPARAÇÃO ENTRE AS LEITURAS HISTOLÓGICAS DE CONTATOS CONSANGUÍNEOS E NÃO CONSANGUÍNEOS.....	31
5.	DISCUSSÃO	37
6.	CONCLUSÕES	43
7.	RESUMO	45
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
	ANEXOS 1 a 6	56

1. INTRODUÇÃO

1.1. HANSENÍASE - ASPECTOS GERAIS

A hanseníase (ROTBERG, 1969) é uma doença transmissível crônica cujo agente etiológico, o *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), tem tropismo preferencial pelos tecidos cutâneo-mucoso e nervoso periférico. A considera da, ainda, doença essencialmente humana, apesar da descoberta de infecção natural em animais silvestres, macacos e tatus (WALSH e col., 1975; DONHAN & LEININGER, 1977; MEYERS e col., 1985).

O *M. leprae*, que recebe também a denominação de *Mycobacterium hanseni* (FELDMAN, 1953), é um bacilo álcool-ácido-resistente, Gram-positivo e parasita intracelular obrigatório. Ainda não há meios de obtenção da sua multiplicação *in vitro*, enquanto *in vivo* ela é somente satisfatória em camundongos (SHEPARD, 1960; REES, 1966; NAKAMURA & YOGI, 1975) e em tatus, cuja infecção é especialmente rica em bacilos (KIRCHHEIMER & STORRS, 1971; CONVIT, 1977; OPRMOLLA e col., 1980).

É possível que o amplo intervalo entre duas divisões bacilares, cerca de 12 dias (SHEPARD & McRAE, 1965), justifique o longo período de incubação da hanseníase, em média de 3 a 5 anos.

Em 1986 o número estimado de casos de hanseníase no mundo era de 10 a 12 milhões (NOORDEEN & LOPEZ BRAVO, 1986), mesmo passados mais de 40 anos do advento da terapêutica sulfônica. Tal fato assume maior gravidade pela existência de resistência primária ou secundária.

Ria¹ à sulfona em cerca de 5% dos doentes (Organização Pan-Americana da Saúde, OPS, 1983) e pelo desenvolvimento de incapacidade física em mais de 1/3 dos casos não tratados ou avançados (SANSARRICQ, 1981).

Atualmente a hanseníase é endêmica em regiões tropicais e subtropicais, refletindo, talvez, muito mais o subdesenvolvimento dessas áreas que suas peculiaridades geográficas e climáticas. Na Europa, à época do Renascimento, os índices endêmicos foram decrescendo na maioria dos países, mesmo sem a implantação de medidas específicas para esse fim (FINE, 1984). Essa evidência parece reforçar a impressão de que existe influência das condições de vida sobre o nível da endemia. Entretanto, Rotberg (comunicação pessoal) acredita que essa redução também se deu por conta da maior precisão no diagnóstico, possibilitando a exclusão de estados patológicos anteriormente mal interpretados.

Desse modo, a dinâmica da relação agente causal-hospedeiro, ainda que influenciada por graus variáveis de predisposição individual decorrentes do patrimônio heredo-familiar, está inserida no processo saúde-doença que leva em conta determinantes sociais.

Nas Américas estimava-se a existência de 305.999 doentes em 1982, cerca de 70% deles brasileiros (NOORDEEN & LOPEZ BRAVO, 1986). Em 1984 havia no Brasil 217.317 casos em registro ativo, sendo 85.557 diagnosticados entre 1980 e 1984. O número de casos novos registrados entre 1969 e 1984 indicava que a tendência da endemia era ascendente, o que se confirmou com o aumento relativo dos casos dos tipos tuberculóides e de casos entre menores de 15 anos (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE - M.S.,

1 Resistência primária é aquela cujos bacilos já são resistentes quando o indivíduo adquire a doença, enquanto a secundária é desenvolvida durante o tratamento.

1986).

Através da análise da endemidade por macrorregiões, realizada segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1980), as regiões Norte, Centro-Oeste e Sudeste foram consideradas de alta endemidade (P > 1,0/1000 habitantes), enquanto as regiões Nordeste e Sul foram consideradas de média endemidade (P entre 0,2 e 1,0/1000 habitantes) (GONÇALVES, 1985).

No Estado de São Paulo, segundo dados estimados pelo Centro de Informações de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, em 1986 estiveram em registro ativo 37.104 doentes, sendo 2.546 casos novos detectados no ano (dados provisórios).

Ainda persistem muitas dúvidas quanto ao modo de transmissão da hanseníase. A identificação do agente causal por Hansen, em 1873 (HANSEN, 1874), afastou a teoria da hereditariedade defendida por Danielssen & Boeck (1848), persistindo, porém, a noção de predisposição herdada. Rotberg (1937) denominou "fator natural (N) de resistência" um componente possivelmente herdado e "margem anérgica" a minoria da população presumidamente destituída do referido "fator N".

A porcentagem relativamente baixa de casos de hanseníase em cônjuges de pacientes, a pequena proporção de crianças que adoecem em consequência da convivência com hansenianos, bem como a positividade da reação de Mitsuda em cerca de 90% dos indivíduos após a puberdade, parecem indicar que a maioria da população é resistente à ação do *M. leprae* (OMS, 1979).

Por outro lado, o restante da população que apresenta resposta negativa ao antígeno de Mitsuda, quando em contato com doentes de hanseníase, teria, possivelmente, maior risco de desenvolver a doença e nas suas formas bacilíferas (DHARMENDRA & CHATTERJEE, 1955).

Em vista da hanseníase prevalecer entre indivíduos com história de convivência com doentes de hanseníase que apresentam formas contagiantes, supõe-se que a transmissão ocorra em especial por contato direto. Os bacilos seriam eliminados principalmente pelas vias aéreas superiores e soluções de continuidade da pele, habitualmente penetrando no organismo por via cutânea (OMS, 1985).

O encontro do *M. leprae* em insetos hematófagos (DUNGAL, 1960, 1961) e a descoberta de bacilos viáveis após 7 dias em secreção nasal seca (DAVEY & REES, 1974) e por 46 dias em solo úmido em temperatura ambiente (RAMU, 1981) favoreceram as hipóteses de transmissão por via indireta. Não há, todavia, evidências de que essas fontes possam ter relevância epidemiológica, bem como o leite materno, as fezes e a urina dos doentes com formas bacilíferas (OMS, 1985; ZÚÑIGA, 1977).

Mesmo com o auxílio de técnicas imunológicas avançadas, utilizando-se diferentes antígenos do *M. leprae*¹, ainda não há meios de diagnosticar a infecção na sua fase subclínica. Algumas dessas técnicas permitem determinar que nos indivíduos sadios em contato com doentes de hanseníase a porcentagem de conversão imunológica é alta e significativamente maior que no grupo de indivíduos sadios sem contato com doentes (GODAL e col., 1972; MYRVANG, 1974; CONVIT e col., 1975a). Entretanto, como somente uma minoria da população exposta apresenta sinais clínicos da hanseníase, é de se supor que a taxa de infec-

1 Teste de transformação linfocitária (GODAL e col., 1972), teste de inibição da migração leucocitária (MYRVANG, 1974), reação cutânea ao antígeno solúvel (CONVIT e col., 1975b), radioimuno-ensaio-RIA (HARBOE e col., 1978), absorção de anticorpos fluorescentes de lepra - FLA-abs (ABE e col., 1980), anticorpos monoclonais (GILLIS & BUCHANAN, 1982), "enzyme-linked immunosorbent assay" - ELISA (HUNTER e col., 1982).

ciosidade seja mais elevada que a de morbidade (OMS, 1977).

Após o período de incubação surgem as primeiras manifestações clínicas, caracterizando a forma indeterminada ou inicial (I). Nessa fase, aparecem na pele manchas hipocrômicas ou eritêmato-hipocrômicas, únicas ou em pequeno número, em geral com distúrbios da sensibilidade térmica e dolorosa, associadas a alterações da sudorese. Ao exame histológico nota-se infiltrado inflamatório crônico inespecífico¹, que predomina ao redor de nervos, vasos e anexos cutâneos, usualmente com bacilos escassos ou não demonstráveis. A reação de Mitsuda é positiva, negativa ou duvidosa, dependendo da resistência do hospedeiro ao *M. leprae*.

As lesões do grupo indeterminado podem involuir, espontaneamente ou sob tratamento específico, permanecer estacionárias ou ainda, decorrido um período médio de 3 a 5 anos, desenvolver características clínicas, baciloscópicas e imunológicas relacionadas essencialmente a resistência do hospedeiro ao *M. leprae*. São essas variadas características que possibilitam a distinção dos doentes de hanseníase em tipos *polares*² (RABELLO JR., 1936), duas condições diametralmente opostas entre as quais situam-se inúmeras possibilidades intermediárias, caracterizando a hanseníase como modelo de doença espectral³ (RIDLEY & JO-

1 Infiltrado cujas células predominantes são linfócitos e histiócitos dispersos, sem alterações características de processo patológico específico.

2 Sistema Sul-Americano de classificação, reconhecido no VI Congresso Internacional de Lepra realizado em Madrid, no ano de 1953 (WADE, 1953).

3 São chamadas doenças de espectro aquelas cujas formas se dispõem segundo uma ordem ou escala de infinitas possibilidades. Quando as formas opostas se colocam diametralmente, como no caso da hanseníase, denomina-se espectro horizontal. Quando as manifestações da doença fazem parte de um processo evolutivo, como na sífilis e na doença de Chagas, diz-se espectro vertical (MENDES, 1980).

PLING, 1966).

Assim, num extremo do espectro encontra-se o tipo tuberculóide (T), que é seguido das formas subpolares, denominadas limítrofes, dimorfas (D) ou "borderline" (B) / tuberculóides (DT ou BT). O tipo T caracteriza-se pela presença de lesões cutâneas bem delimitadas, geralmente hipo ou anestésicas, estando comprometida a inervação periférica. Ao exame histológico identifica-se infiltrado de células epitelióides, em geral, formando granulomas¹ tuberculóides, praticamente sem bacilos. A reação ao antígeno de Mitsuda é positiva.

No outro extremo do espectro está o tipo virchowiano (V), por sua vez precedido das formas subpolares dimorfas (D) ou "borderline" (B) / virchowianas (DV ou BV). O tipo V caracteriza-se pelo polimorfismo das lesões cutâneas, que são múltiplas e difusas, pelos surtos reacionais peculiares de eritema nodoso hansênico e pelo comprometimento de órgãos internos. A baciloscopia revela riqueza de bacilos e o exame anátomo-patológico demonstra os chamados granulomas virchowianos, que são acúmulos de histiócitos vacuolizados, com bacilos no seu interior. Os níveis de anticorpos e auto-anticorpos séricos apreenseis tam-se elevados. A reação de Mitsuda é negativa e assim permanece, mesmo após vários anos de tratamento (ALCHORNE, 1974).

O chamado grupo limítrofe, "borderline" (B) ou dimorfo (D) situa-se, pois, entre os dois pólos. Uma das principais características desse grupo são as lesões anulares de bordas internas nítidas e externas impre-

1 Granuloma "é toda hiperplasia reacional de macrófagos a agentes inanimados ou animados de baixa virulência" (MICHALANY & MICHALANY, 1983)

cisas, em geral anestésicas e baciloscopicamente positivas. No exame histológico verifica-se uma variedade muito grande tanto das características das células epitelióides quanto da proporção de linfócitos e de bacilos, dependendo das variações da capacidade de lise, da fase evolutiva da infecção e dos fenômenos reacionais associados (FLEURY, 1983).

As seqüelas desenvolvem-se usualmente devido ao comprometimento da inervação periférica, que nos pacientes virchowianos é atingida especialmente durante os surtos de eritema nodoso hansênico. Agravam-se sobretudo quando são deficientes os cuidados com as áreas anestésicas.

O diagnóstico e o tratamento na sua fase inicial, forma indeterminada (I), além de prevenir as seqüelas, representam as medidas de controle mais importantes, em especial enquanto não sejam viabilizadas medidas de prevenção primária, tais como vacinas e melhoria do nível de vida das populações que habitam áreas endêmicas.

1.2. REAÇÃO DE MITSUDA: NOÇÕES BÁSICAS

Reação de Mitsuda é a denominação dada à resposta observada após 3 a 4 semanas de injeção intradérmica de 0,1ml de uma suspensão estéril de bacilos de Hansen mortos pelo calor e extraídos mecanicamente de hanseomas em uma solução isotônica de cloreto de sódio¹. Nas reações francamente positivas surge no local da injeção uma pápula ou um nódulo eritematoso que pode ou não ulcerar-se.

Essa resposta cutânea foi inicialmente descrita por Mitsuda em 1919, quando observou várias reações à injeção intradérmica de suspensões bacilares preparadas a partir de hanseomas (MITSUDA, 1953). A reação provocada pela preparação integral², que incluía fragmentos de hanseomas (e corresponde, em princípio, à suspensão em pregada até os dias de hoje), foi positiva nos tipos tuberculóides e em alguns indivíduos sadios.

Apesar dos mecanismos envolvidos na reação de Mitsuda ainda não estarem inteiramente elucidados, ela subsiste como recurso indiscutivelmente útil, além de ser o método mais prático de avaliação competência imu-

1 Essa suspensão deve conter entre $4,0 \times 10^7$ e $1,6 \times 10^8$ bacilos por ml (BLOOM e col., 1979).

2 A denominação antígeno de Mitsuda foi oficializada no Brasil (BRASIL, LEIS E DECRETOS, 1977) em substituição ao termo lepromina introduzido por BARGEHR em 1926. Existem, classicamente, três tipos de preparação: a) o chamado antígeno de Mitsuda integral, que consiste da suspensão contendo bacilos e fragmentos de hanseomas; b) as suspensões ditas bacilares, consagradas por Dharmendra (1942), em que os bacilos são extraídos dos hanseomas em clorofórmio e c) a purificação da bactéria pelo método de Draper, que consiste em homogeneização, centrifugação diferencial e tratamento enzimático e por gradientes de densidade (DRAPER & REES, 1976).

nológica dos indivíduos frente aos antígenos do *M. leprae*.

A reação de Mitsuda reiteradamente negativa em indivíduos sadios e, em especial, nos que vivem em zonas altamente endêmicas de hanseníase revela, ao que tudo indica, resposta imunológica deficiente ao *M. leprae* e pouca resistência do hospedeiro à sua multiplicação. Esses indivíduos, quando em contato com doentes de hanseníase, especialmente aqueles que apresentam formas bacilíferas, poderão adquirir hanseníase e evoluir para uma das formas bacilíferas (DV ou V).

Por sua vez, a reação positiva reflete a integridade da resposta imune do tipo hipersensibilidade retardada ao *M. leprae*, expressando adequada capacidade de defesa do organismo à sua multiplicação. Os indivíduos que apresentam resposta positiva histologicamente comprovada ao antígeno de Mitsuda tem, portanto, maior resistência ao *M. leprae* e, caso desenvolvam hanseníase, caminham para, o tipo tuberculóide (T), podendo até curar-se espontaneamente.

Essas características da reação de Mitsuda fazem com que ela represente um recurso prognóstico finestimável, seja para antever a evolução dos doentes do grupo indeterminado (I), seja para avaliar a competência imunológica específica para o *M. leprae* nos indivíduos sadios que vivem em contato com doentes de hanseníase.

Comparando-se as reações intradérmicas ao antígeno de Mitsuda entre populações que vivem em regiões endêmicas e não endêmicas de hanseníase, verifica-se que a positividade tende a ser mais elevada nas áreas endêmicas (SOUZA-CAMPOS & ROTBERG, 1947; ROTBERG e col., 1949).

O estudo da reação em grupos indígenas sem contato com doentes de hanseníase sugeriu que tais populações devem apresentar menor percentual de respostas posi-

tivas do que as em contato com doentes (AZULAY, 1962). Nesse prisma, muito provavelmente as populações rurais apresentariam menor proporção de respostas positivas que as urbanas (BEIGUELMAN, 1962, BEIGUELMAN & QUAGLIATO, 1965).

Em recém-nascidos a reação de Mitsuda quase sempre negativa, fato que habitualmente perdura nos três primeiros anos de vida, em especial em crianças sem contato com doentes de hanseníase (RABELO NETO & SILVA, 1956). Passada a primeira infância diminuem as respostas negativas, que permanecem positivas até em torno dos 50 anos, podendo negativar-se posteriormente (BEIGUELMAN, 1962).

Analisando a reação de Mitsuda em famílias sem doentes de hanseníase (BEIGUELMAN, 1962; BEIGUELMAN & QUAGLIATO, 1965) e com doentes (BEIGUELMAN, 1965, SAHA & AGARWAL, 1979), foi possível concluir que a distribuição das respostas ao antígeno de Mitsuda na geração filial está significativamente associada à dos pais, evidenciando o caráter familiar da reação. Desse modo, é maior a probabilidade de respostas negativas em filhos de casais Mitsuda-negativo que em filhos de casais com, no mínimo, um genitor Mitsuda-positivo.

Nessa linha de investigação, Beiguelman (1971) desenvolveu a teoria do limiar de lise dos macrófagos face ao *M. leprae*, em que é postulado o caráter genético dos tipos polares de hanseníase. O fenótipo lisador seria dominante, dando predisposição ao tipo tuberculóide, enquanto o não lisador seria recessivo, dando predisposição ao tipo virchowiano. Extrapolada essa teoria para a reação de Mitsuda, tem-se que a resposta positiva corresponderia ao fenótipo lisador, enquanto a negativa corresponderia ao não lisador.

1.2.1. REAÇÃO DE MITSUDA: LEITURAS CLÍNICA E HISTOLÓGICA

Uma semana após a injeção do antígeno de Mitsuda podem surgir os primeiros sinais de infiltração no ponto de aplicação. Esses, em geral, evoluem para uma lesão papulosa ou nodular eritematosa, indicativa da positividade da reação tardia. Essa resposta, que é a reação de Mitsuda propriamente dita, tem sua máxima expressão por volta das terceira ou quarta semanas, podendo chegar a ulcerar-se. É possível que, entre indivíduos que não tenham contato habitual com hansenianos, os indícios de reatividade sejam mais tardios (BECHELLI e col., 1963).

Por volta do oitavo dia após a inoculação do antígeno de Mitsuda inicia-se o processo inflamatório crônico próprio da reação tardia positiva. Essa resposta parece decorrer da liberação lenta de proteínas oriundas da destruição bacilar pelo hospedeiro (DHARMENDRA, 1941).

É provável que a lise dos bacilos de Hansen seja influenciada por três grupos de estímulos, representados por agentes sensibilizantes isolados ou associados e seus antígenos. No primeiro grupo estariam os estímulos específicos, representados pelo *M. leprae* ou seus antígenos; no segundo grupo estariam os estímulos paraespecíficos, representados por outras micobactérias, principalmente o *M. tuberculosis*; no terceiro grupo estariam incluídos os parasitas intracelulares não micobacterianos, representando os estímulos inespecíficos.

A característica histológica fundamental da reação tardia positiva é a presença de células epitelióides, que podem arranjar-se formando um granuloma. Através da morfologia das células epitelióides, da presença ou ausência de células linfocitárias e /ou células gi-

gantes tipo Langhans é possível traçar graus histológicos de diferenciação do granuloma polar tuberculóide (GENTILI, 1986). Quanto aos bacilos, em geral estão ausentes nas respostas positivas.

O "clearance" bacilar, tido como indicador da capacidade de eliminação dos bacilos pela reação tecidual granulomatosa, seria proporcional à intensidade da resposta celular, isto, é, quanto menor a resistência do hospedeiro maior o número de bacilos encontrados na reação e vice-versa (CONVIT e col., 1972).

Diferentes tipos de respostas são considerados como reação histológica tardia negativa:

a) infiltrado inflamatório de tipo crônico granulomatoso, sem células epitelióides, com histiócitos contendo bacilos;

b) ausência de resposta inflamatória e

c) infiltrado inflamatório de tipo crônico inespecífico com bacilos escassos ou não demonstráveis (BECELLI e col., 1959; AZULAY e col., 1960; PETRI, 1982; MICHALANY & MICHALANY, 1983; LASTÓRIA, 1984).

Há algumas hipóteses que buscam justificar a ausência de bacilos no interior dos macrófagos nas reações negativas. Hadler (1957) sugere que o ponto central da reação possa não ter sido atingido no momento da retirada do tecido destinado ao exame histológico. Outra possibilidade seria a de que os bacilos estariam ausentes devido a características inerentes às técnicas de produção e uso das suspensões antigênicas, tais como falta de agitação prévia (pouca homogeneidade), ausência ou escassez de bacilos ou, ainda, presença de bacilos revestidos por substância capaz de enfraquecer e romper os lisossomos e as membranas dos vacúolos fagocíticos, levando à autólise dos macrófagos, com subsequente desaparecimento dos bacilos na região (BEIGUELMAN, 1971).

Todavia é possível que, na reação negativa, os bacilos estejam ausentes simplesmente porque não permaneceram na área do inóculo (REYES, 1968). Os macrofagos fagocitariam os bacilos mas, devido à falta de mediadores capazes de fixá-los na região, eles migrariam para os linfonodos regionais (HAUGEN & CLOSS, 1975).

1.3. COMPARAÇÃO ENTRE AS LEITURAS CLÍNICA E HISTOLÓGICA DA REAÇÃO DE MITSUDA EM CONTATOS¹

A comparação das leituras clínica e histológica em indivíduos sadios em contato com doentes de hanseníase foi realizada por Bechelli (1959), Azulay e col. (1960) e Andrade (1962).

Bechelli e col. (1959) obtiveram para esta comparação as seguintes proporções de respostas:

H \ C	C					TOTAL
	-	±	+	++	+++	
nagativa ^a	3	3	5	3	0	14
"falando a favor" ^b	1	3	17	5	4	30
positiva ^c	0	1	6	9	2	18
TOTAL	4	7	28	17	6	62

H = leitura histológica

C = leitura clínica

a) negativa - ausência de células epitelióides

b) "falando a favor" - células epitelióides sem arranjo tuberculóide

c) positiva - estruturas tuberculóides típicas

FONTE: Bechelli, L.M. e col., 1959.

1 Os critérios da leitura clínica utilizados pelos autores citados neste tópico foram os referendados no VI Congresso Internacional de Madrid (WADE, 1953). A reação negativa (-) é a ausência de resposta, a duvidosa (±) infiltração menor que 3 milímetros (mm) e as positivas (+) pápula de 3 a 5mm, (++) pápula maior que 5mm e (+++) reação ulcerada. Essa classificação difere da preconizada pela OMS em 1980 (vide pg 22), somente pela inclusão das respostas com diâmetro superior a 10mm na classe positiva (+++).

A maior freqüência da negatividade histológica em relação à negatividade clínica foi atribuída pelos autores à não delimitação do local da injeção e à má qualidade dos fragmentos.

Azulay e col. (1960) e Andrade (1962) também analisaram a relação clínico-histológica da reação de Mitsuda em indivíduos sadios em contato com doentes de hanseníase. Mesmo sendo pequena a casuística (17 em cada amostra), os resultados foram semelhantes aos de Bechelli e col. (1959).

A análise conjunta dessas três pesquisas reforça a importância do exame histológico e aponta algumas características das respostas no grupo em estudo (contatos):

- as respostas clínica e histológica nem sempre seriam concordantes;
- as respostas clínicas positivas via de regra se acompanhariam de positividade histológica, ainda que pudessem diferir em intensidade;
- as respostas clínicas duvidosas em geral apresentariam reação histológica positiva;
- as respostas clínicas negativas às vezes seriam histologicamente positivas.

1.4. CONSIDERAÇÕES SOBRE A IMPORTÂNCIA DA REFERÊNCIA À FORMA DE HANSENÍASE E À EXISTÊNCIA DE CONSANGÜINIDADE ENTRE OS DOENTES E OS CONTATOS

A escassez de informações a respeito do significado histológico das reações macroscópicas tardias ao antígeno de Mitsuda em indivíduos sadios que não convivem ou não conviveram com doentes de hanseníase parece de correr, de um lado, da enorme dificuldade de se conseguir voluntários para esse tipo de pesquisa. De outro lado, a escassez dessas informações pode ser consequência da aceitação tácita da hipótese de que indivíduos sadios contatos e não contatos de doentes de hanseníase comportam-se de modo idêntico quanto ao significado histológico de cada classe de resposta macroscópica tardia à inoculação ao antígeno de Mitsuda (PETRI, 1982).

Os indivíduos sadios que não são ou não foram contatos de doentes de hanseníase diferem dos que o são ou foram pois, em geral, os não contatos são menos expostos a antígenos do *M. leprae*, além de grande parte deles não serem parentes consangüíneos de doentes com hanseníase das formas dimorfa ou virchowiana.

O problema da relação entre as leituras clínica e histológica da reação de Mitsuda entre contatos de doentes de hanseníase não pode ser dado como resolvido sem que seja feita a distinção segundo os tipos de doentes com os quais tinham contato e se eram seus consangüíneos ou não. As amostras de contatos estudadas até o momento, segundo as respostas clínica e histológica ao antígeno de Mitsuda, não fazem distinção quanto a essas variáveis. Considerando que a reação de Mitsuda tem caráter familiar (BEIGÜELMAN, 1962, 1965, 1971; BEIGÜELMAN & QUAGLIATO, 1965; SAHA & AGARWAL, 1979) e que a forma do caso

índice pode influir no tipo de resposta dos contatos e até mesmo no aparecimento de doença entre eles, a análise da correspondência entre as respostas clínica e histológica em contatos de doentes de hanseníase deve ser feita à luz dessas variáveis: forma de hanseníase do foco e grau de consangüinidade entre o contato e o doente.

Tomando como base essas premissas, a autora decidiu-se pelo estudo da relação entre as leituras clínica e histológica da reação de Mitsuda em contatos de doentes de hanseníase, segundo a forma de hanseníase apresentada pelos doentes, considerando apenas as formas bacilíferas (V e VD), e a existência ou não de consangüinidade entre os doentes e os contatos.

2. OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho foram:

1. verificar as relações de concordância entre as leituras clínica e histológica da reação de Mitsuda em contatos consangüíneos e não consangüíneos de doentes de hanseníase com formas bacilíferas e
2. verificar possíveis particularidades histológicas da reação de Mitsuda entre contatos consangüíneos e não consangüíneos de doentes com formas bacilíferas de hanseníase.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. AMOSTRA

A amostra compreendeu 40 indivíduos residentes na cidade de São Paulo, sendo 28 do sexo feminino e 12 do sexo masculino, 31 caucasóides, 3 mongolóides e 6 negróides. A idade em anos completos variou entre 15 e 69 anos (média = 37,27 e desvio padrão = 14,52).

Todos estavam em contato com doentes de hanseníase com formas bacilíferas há mais de um ano. Apresentavam bom estado geral e não referiam história atual de doenças sistêmicas. Ao exame dermatoneurológico não foram identificados sinais de hanseníase.

Dos 40 indivíduos, 25 estavam em contato familiar com doentes de hanseníase com formas bacilíferas, dos quais eram consangüíneos ou não, conforme a distribuição das tabelas A2 e A3 (Anexos 2 e 3).

Os outros 15 indivíduos estavam em contato ocupacional com doentes de hanseníase com formas bacilíferas, durante o desempenho de suas funções (servidores de diversas instituições da Secretaria de Estado da Saúde). Esse grupo de indivíduos negou parentesco consangüíneo com doentes de hanseníase conforme a distribuição da tabela A1 (Anexo 1).

3.2. ANTÍGENO E TESTE DE MITSUDA

O antígeno de Mitsuda humano utilizado, foi preparado na seção de Imunologia do Hospital Lauro de Souza Lima, Bauru, São Paulo (1 frasco de 10ml, lote 3/81, contendo $6,0 \times 10^7$ bacilos/ml), foi obtido a partir de lesões de doentes de hanseníase do tipo virchowiano, obedecendo aos critérios de segurança recomendados pela Organização Mundial da Saúde (BLOOM e col., 1979).

O antígeno foi injetado na face anteromedial do braço esquerdo, distante cerca de 12 centímetros (cm) do centro do cavo axilar em direção à extremidade. Com o auxílio de uma régua milimetrada contendo 3 orifícios alinhados, equidistantes entre si, pontuou-se com tinta lavável a região central dos orifícios extremos e a borda inferior do orifício central. Nesse ponto do orifício central fez-se a injeção intradérmica de 0,1ml do antígeno de Mitsuda com agulha 13/4,5 e seringa hipodérmica descartáveis, de modo que o antígeno formasse uma pápula no local correspondente ao orifício central. Sucessivamente, marcaram-se os dois pontos extremos com tinta nanquim, com uma agulha de pequeno calibre (PETRI, 1982). Entre 24 e 32 dias após a injeção efetuou-se a leitura clínica da reação tardia e a biópsia dos 40 indivíduos.

Nos indivíduos com resposta negativa e duvidosa o ponto central da reação foi delimitado antes das leituras com o auxílio da régua usada por ocasião da injeção do antígeno.

Após a leitura clínica da reação foi feita assepsia local com timerosol incolor a 10% e anestesia local com xilocaína a 1%.

As biópsias foram realizadas com punche¹ de no mínimo 5mm de diâmetro. Os espécimes excisados foram colocados sobre superfície lisa e seccionados ao meio com lamina de barbear.

Metade do fragmento foi fixado em FMA² e transferida após 2 horas para uma solução de álcool etílico a 70%. A outra metade foi fixada em formalina neutra³ (RIDLEY, 1977). Os espécimes fixados pelo FMA foram corados pela hematoxilina-eosina (HE), enquanto aqueles fixados pela formalina foram corados pelo Fite-Faraco (FAROCO, 1938; FITE e col., 1947). Todos os fragmentos foram processados no laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Lauro de Souza Lima, Bauru.

1 punche a um instrumento cirúrgico cortante de diâmetros variáveis utilizado para extrair fragmentos cilíndricos de pele e tecido celular subcutâneo.

2 FMA

Formaldeído (40%)	100ml
Mercúrio clorídrico	20g
Ácido acético glacial	30ml
Água destilada para	1000ml

3 Formalina neutra

Formaldeído (40%)	100,0ml
NaH ₂ PO ₄ .2H ₂ O	3,5g
Na ₂ HPO ₄ .12H ₂ O	6,5g
Água destilada	900,0ml

3.3.CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO DAS LEITURAS CLÍNICA E HISTOLÓGICA DA REAÇÃO DE MITSUDA

A leitura Clínica (em milímetros) foi expressa nas tabelas A1, A2 e A3 (Anexos 1,2 e 3) conforme os critérios de classificação relatados no quadro a seguir:

QUADRO 1. Critérios de classificação da leitura clínica da reação de Mitsuda^a

Classes	Leitura clínica da reação de Mitsuda
-	ausência de resposta
+ -	infiltração com diâmetro inferior a 3mm
+	pápula com diâmetro entre 3 e 5mm
+ +	pápula com diâmetro superior a 5mm e menor ou igual a 10mm
+ + +	pápula com diâmetro superior a 10mm ou ulcerada

^aOrganização Mundial da Saúde (OMS, 1980).

A leitura histológica, expressa nas tabelas A4, A5 e A6 (Anexos 4, 5 e 6), obedeceu aos critérios do quadro a seguir.

QUADRO 2. Critérios de classificação da leitura histológica da reação de Mitsuda ^a

Classes	Leitura histológica da reação de Mitsuda
-	ausência de resposta ou reação inflamatória crônica inespecífica ou reação inflamatória crônica granulomato <u>s</u> sa não tuberculóide
+	reação inflamatória crônica granulomato <u>s</u> sa tuberculóide em área menor que 0,5 da derme
+ +	reação inflamatória crônica granulomato <u>s</u> sa tuberculóide em área de 0,5 a 0,75 da derme
+ + +	reação inflamatória crônica granulomato <u>s</u> sa tuberculóide em área maior que 0,75 da derme

^a Sugeridos por Fleury, R.N. (1987).

3.4. METODO ESTATISTICO

A análise estatística foi realizada para avaliar a significância das associações entre as variáveis estudadas. Tal análise restringiu-se a testes de independência pelo teste exato de Fisher (SIEGEL, 1975). O

nível de significância para rejeição da hipótese de nulidade foi sempre igual a 0,05 (5%).

4. RESULTADOS

Nas tabelas 1A e 1B estão agrupados os dados da tabela 1, referentes às leituras clínica e histológica da reação de Mitsuda em indivíduos sadios em contato com doentes de hanseníase dos quais não eram consangüíneos, para se verificar a probabilidade de associação casual entre ambas as leituras.

As respostas duvidosas são, na tabela A, interpretadas, numa primeira alternativa, como positivas. A análise dos dados pelo teste exato de Fisher mostra que a associação entre ambas as leituras não é casual ($P = 0,0119$; $\alpha = 0,05$).

A segunda alternativa de interpretação das respostas tidas como duvidosas, colocando-as entre as respostas negativas, e apresentada na tabela 1B e verifica-se, do mesmo modo, pelo teste exato de Fisher, que a associação não é casual ($P = 0,0237$; $\alpha = 0,05$).

Nas tabelas 2A e 2B estão agrupados os dados da tabela 2 referentes às leituras clínica e histológica da reação de Mitsuda em indivíduos sadios em contato com doentes de hanseníase dos quais eram consangüíneos, para se verificar a probabilidade de associação casual entre ambas as leituras.

Na tabela 2A as respostas duvidosas são interpretadas como positivas. A análise dos dados pelo teste exato de Fisher mostra que a associação entre ambas as leituras é casual ($P = 0,1103$; $\alpha = 0,05$).

A segunda alternativa, que coloca as respostas duvidosas entre as negativas, conforme se vê na tabela 2B, permite chegar à mesma conclusão ($P = 0,2046$;

$\alpha = 0,05$).

Na tabela 3 estão agrupadas as leituras histológicas apresentadas nas tabelas 1 e 2, conforme a existência ou não de consangüinidade, para se verificar se há dependência entre essas variáveis. A aplicação do teste exato de Fisher mostra que a associação não é casual ($P = 0,0468$; $\alpha = 0,05$). Pelos dados percentuais verifica-se que a proporção de negativos depende da consangüinidade.

As 10 figuras das páginas 32 a 36 ilustram os principais aspectos histológicos encontrados no exame histológico da reação de Mitsuda dos 40 indivíduos estudados.

4.1. COMPARAÇÃO ENTRE AS LEITURAS CLÍNICA E HISTOLÓGICA DA, REAÇÃO DE MITSUDA NA AMOSTRA DE CONTATOS NÃO CON SANGUÍNEOS.

TABELA 1. Comparação entre as leituras clínica e histológica da reação de Mitsuda na amostra de contatos não consangüíneos.

H \ C	C					Total
	-	+	+	+	+	
-	2	0	0	0	0	2
+	1	1	4	5	0	11
+	0	0	6	0	2	8
+	0	0	0	1	1	2
Total	3	1	10	6	3	23

C = leitura clínica

H = leitura histológica

TABELA A. (Alternativa 1) - Considerando positivos os resultados assinalados como duvidosos na tabela 1.

H \ C			Total
	negativa	duvidosa e positiva	
Negativa	2 (8,7%)	0	2
Positiva	1 (4,3%)	20	21
Total	3 (13,0%)	20	23

C = leitura clínica H = leitura histológica

Teste exato de Fisher

$\alpha = 0,05$

P = 0,0119

TABELA 1B. (Alternativa 2) - Considerando negativos os resultados assinalados como duvidosos na tabela 1.

H \ C			Total
	negativa e duvidosa	positiva	
Negativa	2 (8,7%)	0	2
Positiva	2 (8,7%)	19	21
Total	4 (17,4%)	19	23

C = leitura clínica H = leitura histológica

Teste exato de Fisher

$\alpha = 0,05$

P = 0,0237

4.2. COMPARAÇÃO ENTRE AS LEITURAS CLÍNICA E HISTOLÓGICA DA REAÇÃO DE MITSUDA NA AMOSTRA DE CONTATOS CONSANGÜÍNEOS

TABELA 2. Comparação entre as leituras clínica e histológica da reação de Mitsuda na amostra de contatos consangüíneos.

H \ C	C					Total
	-	+	++	+++		
-	2	1	2	1	0	6
+	0	2	4	0	1	7
++	0	0	1	0	3	4
+++	0	0	0	0	0	0
Total	2	3	7	1	4	17

C = leitura clínica

H = leitura histológica

TABELA 2A. (Alternativa 1) - Considerando positivos os resultados assinalados como duvidosos na tabela 2.

H \ C			Total
	negativa	duvidosa e positiva	
Negativa	2 (11,8%)	4	6
Positiva	0 (0,0%)	11	11
Total	2 (11,8%)	15	17

C = leitura clínica

H = leitura histológica

Teste exato de Fisher

$\alpha = 0,05$

P = 11,03

TABELA 2B. (Alternativa 2) - Considerando negativos os resultados assinalados como duvidosos na tabela 2.

H \ C			Total
	negativa e duvidosa	positiva	
Negativa	3 (17,6%)	3	6
Positiva	2 (11,8%)	9	11
Total	5 (29,4%)	12	17

C = leitura clínica

H = leitura histológica

Teste exato de Fisher

$\alpha = 0,05$

P = 0,2046

4.3. COMPARAÇÃO ENTRE AS LEITURAS HISTOLÓGICAS DE CONTATOS CONSANGÜÍNEOS E NÃO CONSANGÜÍNEOS.

TABELA 3. Leitura histológica da reação de Mitsuda. Com paração entre as respostas de contatos consan- güíneos e não consangüíneos.

CO \ H	H		Total
	negativa	positiva	
Não	2 (5,0%)	21	23
Sim	6 (15,0%)	11	17
Total	8 (20,0%)	32	40

CO = consangüinidade

H = leitura histológica

Teste exato de Fisher

$\alpha = 0,05$

P = 0,0468



FIGURA 1. Caso 24. Reação clínica e histologicamente negativa. Presença de infiltrado inflamatório focal e não específico no derma. H.E. 16 aumentos.

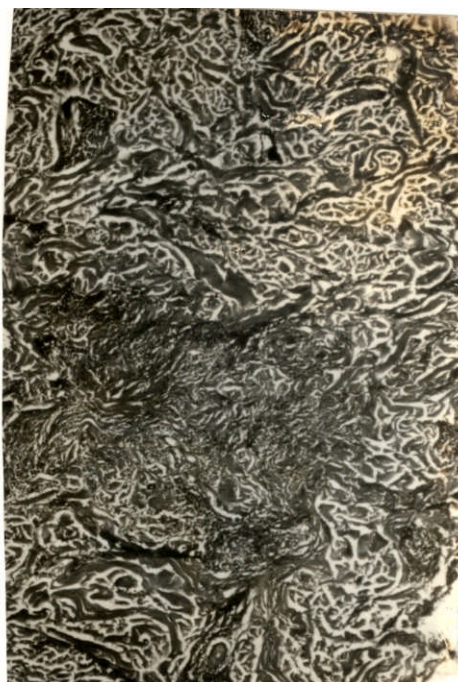


FIGURA 2. Caso 25. Reação clinicamente positiva (+) e histologicamente negativa. Presença de reação granulomatosa focal no derma médio. H.E. 16 aumentos.

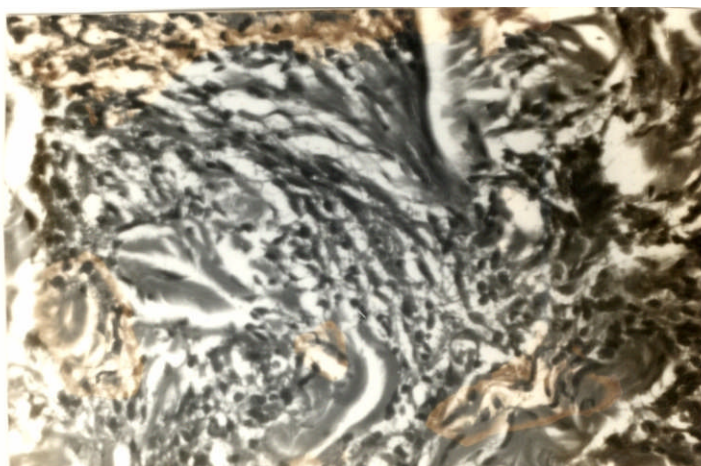


FIGURA 3. Caso 25. Pormenor da figura anterior mostrando granuloma não tuberculóide com hiperplasia de macrófagos fusiformes dissociando o colágeno com raríssimos linfócitos. H.E. 100 aumentos.

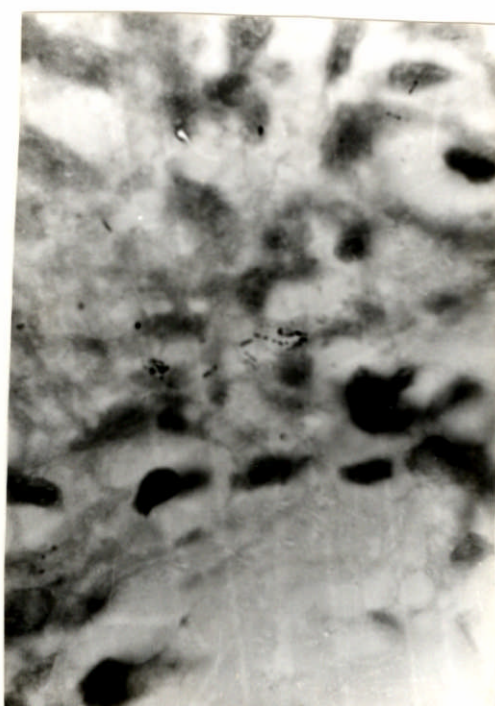


FIGURA 4. Caso 25. Bacilos em geral fragmentados em área de granuloma não tuberculóide. Faraco-Fite 400 aumentos.



FIGURA 5. Caso 2. Reação clinicamente negativa e Nistologicamente positiva. Aspecto geral demonstrando reação inflamatória discreta e restrita ao derma inferior. H.E. 10 aumentos.

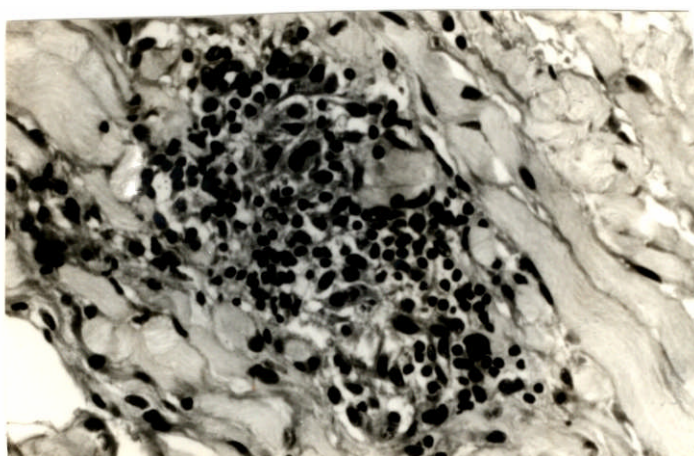


FIGURA 6. Caso 2. Pormenor da figura anterior mostrando granuloma epitelióide de pequena extensão com componente linfocitário. H.E. 100 aumentos.



FIGURA 7. Caso 16. reação clínica e histologicamente positiva (+). Reação granulomatosa focal no der ma médio. H.E. 16 aumentos.

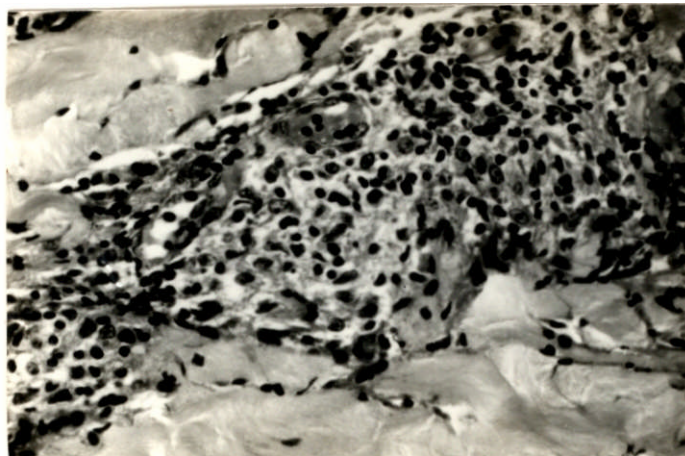


FIGURA 8. Caso 16. Pormenor da figura anterior mostrando reação granulomatosa tuberculoide.



FIGURA 9. Caso 14. Reação positiva clínica (++) e histologicamente (+++). Reação granulomatosa extensa tomando o derma médio, inferior e subcutâneo. H.E. 10 aumentos.

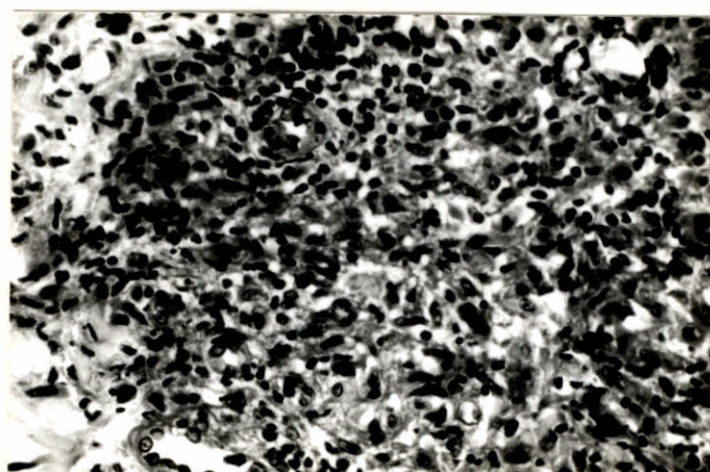


FIGURA 10. Caso 14. Pormenor da figura anterior granuloma tuberculóide bem definido. H.E. 100 aumentos.

5. DISCUSSÃO

O critério histológico utilizado define a reação histológica positiva pela presença de célula epitelióide. Tal critério baseou-se na noção bem estabelecida em Patologia Geral de que a transformação do histiócito em célula epitelióide revela capacidade efetiva de processamento do antígeno.

A análise de algumas pesquisas (BECHELLI e col., 1959; MICHALANY & MICHALANY, 1983, e LASTÓRIA, 1984) sugere que a extensão dos granulomas epitelióides corresponderia a resistência do indivíduo ao *M. leprae*. Desde que se considere a presença de células epitelióides como dado suficiente para determinar a positividade histológica da reação, a gradação da intensidade dos casos positivos tomou como única premissa a extensão do processo granulomatoso, sem considerar particularidades estruturais, cujas relações de concordância clínico-histológicas ocorrem com menor freqüência. Como exemplo, a ulceração não indica necessariamente maior resistência do indivíduo ao bacilo (MICHALANY & MICHALANY, 1983).

Assim sendo, a classificação baseada na extensão do processo granulomatoso propiciaria melhor comparação clínico-histológica. Para esse fim, utilizou-se a metodologia em que o critério de intensidade é relacionado à fração ocupada pelo granuloma no derma (RIDLEY, 1977).

No entanto, como muitos fatores devem atuar na expressão final histológica da reação de Mitsuda, torna-se difícil estabelecer uma relação mais estreita entre a intensidade da reação histológica e a capacidade

de imunológica do indivíduo. Isso se aplica à avaliação de reações onde se encontram focos de células epitelióides em vez de granulomas tuberculóides bem estabelecidos. Reações com essas características corresponderiam aquelas encontradas em lesões cutâneas anestésicas de hanseníase, cujos focos de células epitelióides em meio a infiltrado não específico definem o diagnóstico de hanseníase tuberculóide, estruturas pré-tuberculóides de Souza Lima e Souza Campos (1947). Por isso, a presença dessas estruturas histológicas na reação de Mitsuda classifica a resposta como positiva.

Inversamente, a ausência de reação epitelióide classifica a reação como negativa. Seria de se supor que, no caso de reação negativa e, portanto, na ausência de resposta imune, os bacilos injetados fossem encontrados no derma no momento da biópsia. No entanto, sabe-se que a capacidade fagocitária pode permanecer mesmo nos indivíduos supostamente não resistentes, embora esteja ausente a capacidade de processamento do bacilo. A falta de mediadores responsáveis pela fixação dos macrófagos na região onde se encontra o antígeno levaria a uma resposta imune deficiente. Sendo o macrófago uma célula migrante, é possível que fagocite os bacilos e se dirija a outra localização, provavelmente linfonodos regionais (HAUGEN & CLOSS, 1979). Tal noção justificaria o fato de, em muitos casos negativos, não só os bacilos não serem encontrados como também a reação inflamatória ser ausente ou focal discreta não específica. Assim, no período entre a terceira e quarta semana os macrófagos com bacilos seriam totalmente removidos do local de injeção do antígeno de Mitsuda.

Como consequência desse fato, pode-se também sugerir que qualquer evidência de reação histiocitária e presença de bacilos no local significaria maior grau de resistência que a ausência de reação. Isto porque a presença de reação histiocitária não epitelióide

com bacilos implicaria na capacidade de fixação dos macrófagos no local, caracterizando alguma capacidade imune.

Nessas condições, numa sequência de avaliação histológica da resistência imunológica, seriam considerados quadros de mínima resistência:

- 1) ausência de resposta inflamatória e
- 2) infiltrado inflamatório crônico focal inespecífico.

De modo geral, a classificação histológica utilizada para a reação de Mitsuda concorda com a empregada por Petri (1982) exceto que, para as reações considera das negativas, a interpretação e a ordenação são diversas. Como apoio a essa proposição, tem-se observado que a reação histiocitária não epitelióide com bacilos pode ocorrer em doentes de hanseníase com forma dimorfa e reação de Mitsuda negativa (ARRUDA e col., 1982).

Os resultados discrepantes que ocorrem entre as leituras clínica e histológica da reação de Mitsuda já foram referidos na literatura como atribuíveis a diversos fatores. Um deles é que a metodologia usada para delimitar a reação clínica e, por conseguinte, o local da biópsia pode impedir a análise do ponto central da injeção, fator de erro que se buscou excluir neste trabalho pela rigorosa delimitação previa do local. Outro fator de erro, a biópsia muito superficial, foi evitado porque os cortes atingiram os planos profundos da derme.

Sabe-se também que discrepâncias podem ocorrer pela tendência que os infiltrados inflamatórios têm de gerar lesão cutânea conforme sua localização na derme, ou seja, à medida que os infiltrados se aprofundam as possibilidades de manifestação cutânea visível a olho nú se reduzem (ALCHRON, 1974).

Como a positividade histológica da reação depende basicamente da presença de células epitelióides,

podem ocorrer duas condições interessantes:

- 1) infiltrações cutâneas discretas ou ausentes cujo substrato histológico é representado por pequenos focos de infiltrado inflamatório com granulomas epitelióides incipientes;
- 2) infiltrações cutâneas ou papúlas correspondentes até a (+) ou (++) de positividade clínica, cujo substrato histológico é um granuloma não tuberculóide e, portanto, negativo.

De fato, na primeira condição se enquadra o caso 2 (contato não consangüíneo), que apresentou resposta clínica negativa, mas na histologia visualizou-se discreta reação inflamatória com células epitelióides. Inversamente, há o caso 25 (contato consangüíneo), em que a reação clínica positiva tem por base um processo inflamatório crônico granulomatoso, porém não tuberculóide.

A avaliação baciloscópica da reação de Mitsuda é calçada no "clearance bacilar", no qual a capacidade de eliminação de bacilos de um foco granulomatoso é paralela à capacidade imune em graus progressivos, isto é, quanto menor o número de bacilos maior a resistência do indivíduo (CONVIT e col., 1972).

Todavia, é possível que reações positivas, como a do caso 28 (contato consangüíneo), com granulomas tuberculóides e Índice baciloscópico positivo (++) representem, no espectro, indivíduos com menor grau de resistência. Se esses indivíduos desenvolvessem hanseníase provavelmente seriam enquadrados nas formas "bordeline" - tuberculóides (BT) (RIDLEY & JOPLING, 1966).

Desse modo, as discrepâncias entre as leituras clínica e histológica provavelmente estão associadas à extensão dos granulomas (tuberculóides ou não tuberculóides) e à sua localização na derme, isto é, sua pro-

fundidade.

Por outro lado, a amostra sugere a aceitação da hipótese de que o caráter familiar da reação de Mitsuda (BEIGUELMAN, 1962, 1965; BEIGUELMAN & QUAGLIATO, 1965; SAHA & AGARWAL, 1979) pode ser explicado geneticamente. Os indivíduos consangüíneos de doentes com reação de Mitsuda negativa ou duvidosa, virchowianos ou dimorfos, apresentaram maior porcentual de respostas negativas do que os não consangüíneos. Tal verificação é ainda mais relevante devido à inclusão dos contatos consangüíneos de dimorfos, os quais têm menor chance que os virchowianos de haverem herdado o genótipo recessivo para a resposta ao antígeno de Mitsuda (reação de Mitsuda negativa).

Na amostra de contatos consangüíneos (tabelas 2A e 2B) não houve associação significativa entre as leituras clínica e histológica. Já no caso do grupo de não consangüíneos (tabelas 1A e 1B) a associação foi significativa, o que sugere a existência de fatores que intervêm na distinção entre os dois grupos.

Um deles poderia ser ligado ao fato das discordâncias entre as respostas clínica positiva com resultado histológico negativo só terem ocorrido em contatos consangüíneos de doentes de hanseníase com formas bacilíferas. Tais indivíduos, que devem ter herdado o genótipo recessivo (macrófagos incapazes de lisar o *M. Leprae* /resposta histológica negativa), apresentaram resposta clínica positiva provavelmente por superestimulação antigênica. Com frequência, os indivíduos sadios são submetidos a estímulos específicos ou não específicos, os quais possibilitariam o desenvolvimento de hipersensibilidade retardada, então gerando resposta clínica positiva por superestimulação antigênica (HADLER, 1957).

Os resultados sugerem como plausível admitir a hipótese de que a reação de Mitsuda em contatos as-

dios difere entre os grupos de contatos consangüíneos e não consangüíneos de doentes de hanseníase das formas bacilíferas. Reiteram, portanto, a idéia de que a reação de Mitsuda deva ser analisada segundo o tipo ou grupo de hanseníase que apresenta o doente e a existência de consangüinidade entre ele e seus contatos.

6. CONCLUSÕES

1. As discrepâncias entre as leituras clínica e histológica da reação de Mitsuda em contatos consangüíneos e não consangüíneos de doentes de hanseníase com formas bacilíferas parecem estar associadas à extensão e à profundidade dos granulomas no derma, no entanto:

- 1.1. em contatos não consangüíneos a resposta clínica negativa pode corresponder histologicamente a uma reação inflamatória com células epitelióides;
- 1.2. em contatos consangüíneos a resposta clínica positiva pode corresponder histologicamente a um processo inflamatório crônico granulomatoso não tuberculóide e
- 1.3. em contatos consangüíneos uma reação histológica positiva com granuloma tuberculóide e índice baciloscópico positivo pode corresponder, no espectro, a um grau de resistência relativamente menor, ou seja, se esses indivíduos desenvolvem hanseníase, possivelmente seriam enquadrados nas formas "bordeline" - tuberculóides (BT).

2. As respostas clínica e histologicamente negativas parecem ser mais freqüentes entre contatos consangüíneos de doentes, o que está de acordo com a concepção do caráter familiar da reação de Mitsuda.

3. O grupo de contatos não consangüíneos, em que pese o tamanho reduzido da amostra, revelou uma associação

significante entre as respostas clinica e histológica, fato não observado entre os contatos consangüíneos, sugerindo a necessidade de avaliação clínica e histológica da reação de Mitsuda segundo a forma de hanseíase que o doente apresenta e a existência de consangüinidade entre ele e seus contatos.

7. RESUMO

A reação de Mitsuda, ainda que seus mecanismos de ação não estejam inteiramente elucidados, persiste como um bom recurso de avaliação da resposta imune do tipo celular frente aos antígenos do *M. leprae*.

Com o intuito de investigar a influência da consangüinidade, entre os doentes de hanseníase e os contatos, na resposta ao bacilo de Hansen, foram analisadas as leituras clínica e histológica da reação de Mitsuda. A comparação entre ambas as leituras sugere a existência de diferenças no comportamento da resposta ao antígeno de Mitsuda entre contatos consangüíneos e não consangüíneos de doentes com formas bacilíferas de hanseníase.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABE, M.; MINAGAWA, F.; YOSHINO, Y.; OZAWA, T.; SAIKAWA, K. & SAITO, T. – Fluorescent leprosy antibody absorption (FLA-ABS) test for detecting subclinical infection with *Mycobacterium leprae*. Int. J. Lepr., 48(2): 109-19, 1980.
- ALCHORNE, M.M.A. – Evolução da hanseníase em 38 enfermos submetidos A reação de Mitsuda há 23 a 35 anos. Valor prognóstico da reação. Recife, 1974. 157p. (Tese - docência - Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco) .
- ANDRADE, L.M.C. – Comparação entre os aspectos microscópicos e macroscópicos do teste lepromínico. Bol. Serv. Nac. Lepra, 21(1): 95-116, 1962.
- ARRUDA, M.S.P.; ARRUDA, O.S.; FLEURY, R.N.; GARCIA, D.O.; OPRMOLLA, D.V.A. & URA, S. – Estudo da imunidade celular em pacientes branqueados. Med. Cut. Iber. Lat. Amer., 10(4): 231-8, 1982.
- AZULAY, R.D. – Lepromino - reação em coletividades indígenas de Lepra. Bol. Serv. Nac. Lepra, 21(1): 353-60, 1962.
- AZULAY, R.D.; ANDRADE, L.M.C.; SILVA, C.; RABELO NETTO, A.V.; AZULAY, J.D.; NEVES, R.G. & MIGUEZ ALONSO, A. – Comparison of the macroscopic readings and microscopic findings of the lepromin reaction. Int. J. Lepr., 28(1): 38-43, 1960.
- BARGEHR, P. – Künstliche lepraspezifische Allergie und aktive Immunisierung gegen Lepra. Z. Immun.-Forsch., 49: 346-53, 1926.
- BECELLI, L.; GARCIA, G.; NAKAMURA, S. & QUAGLIATO, R. – Determinação da data de leitura da reação de Mitsuda com lepromina integral em indivíduos sãos, sem exposi-

- ção prévia conhecida ao *M. leprae*. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 8., Rio de Janeiro, 1963. Anais. Serviço Nacional de Lepra, 1963, v. 3, P. 284-94.
- BECELLI, 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(4): 172-82, 1959.
- BEIGUELMAN, B. – Hereditariedade da reação de Mitsuda. Rev. Bras. Leprol., 30(4): 153-72, 1962.
- BEIGUELMAN, B. – Lepromin reaction: genetics studies including twin pair analysis. Acta Leprol., 44(9): 5-65, 1971.
- BEIGUELMAN, B. – The genetics of resistance to leprosy. Int. J. Lepr., 33(4): 808-12, 1965.
- BEIGUELMAN, B. & QUAGLIATO, R. – Nature and familial character of the lepromin reactions. Int. J. Lepr., 33(4): 800-7, 1965.
- BLOOM, B.R.; CONVIT, J.; GODAL, T.; NOORDEEN, S.K.; PERKINS, F.T.; REES, R.J.W.; SANSARRICQ, H.; SHEPARD, C. C.; TORRIGIANI, G.& WALTER, J. – Recommended safety requirements for the preparation of lepromin: a WHO memorandum. Bull. Wld. Hlth. Org., 57(6): 921-3, 1979.
- BRASIL, LEIS E DECRETOS, etc. – Instruções para execução das normas baixadas pela Portaria Ministerial nº 165/Bsb, de 14 de maio de 1976. Diário Oficial, 3. fev., 1977 p. 1487.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA NACIONAL DE PROGRAMAS ESPECIAIS DE SAÚDE – Programa Nacional de Controle da Hanseníase. Brasília, SNPES, 1986. 24 fl. Circular nº 10/86 - GAB. (datilografado)

- CONVIT, J. – The armadillo as experimental model in leprosy research. In: _____ Leprosy: cultivation of the etiologic agent, immunology, animal models. Washington, D.C. Pan American Health Organization, 1977. p. 53-6. (Scientific Publication, 342).
- CONVIT, J.; AVILA, J.L.; GOIHMAN, M.& PINARDI, M.E. – A test for the determination of competency in clearing bacilli in leprosy patients. Bull. Wld. Hlth. Org., 46(6): 821-6, 1972.
- CONVIT, J.; PINARDI, M.E.; ARIAS ROJAS, F.; GONZALES, I.; COREY, G.; ARVELO, J.J.& MONZÓN, H. – Tests with three antigens in leprosy-endemic and non-endemic areas. Bull. Wld. Hlth. Org., 52(2): 193-8, 1975_a.
- CONVIT, J.; PINARDI, M.E.; AVILA, J.L.& ARANZAZU, N. – Specificity of the 48-hour reaction to Mitsuda antigen: use of a soluble antigen from human and armadillo lepromin. Bull. Wld. Hlth. Org., 52(2): 187-91, 1975_b.
- DANIELSSEN, D.C. & BOECK, W. – Etiologie. In: _____ Traits de la spédalskhed ou elephantiasis des grecs; trad. L.A. Cosson. Paris, Bailliére, 1848 p. 81-100.
- DAVEY, T.F. & REES, R.J.W. – The nasal discharge in leprosy: clinical and bacteriological aspects. Lepr. Rev., 45(2): 121-34, 1974.
- DHARMENDRA. – Studies of the lepromin test. 5. The active principle of lepromin is a protein antigen of the bacillus. Lepr. India, 13(3): 89-103, 1941.
- DHARMENDRA. – Studies of the lepromin test. 9. A bacillary antigen standardised by weight. Lepr. India, 14(4): 122-9, 1942.
- DHARMENDRA & CHATTERJEE, K.R. – Prognostic value of the lepromin test in contacts of leprosy cases. Lepr. India, 27(2): 149-52, 1955.

- DONHAM, K.J. & LEININGER, J.R. — Spontaneous leprosy-like disease in a chimpanzee. J. Infect. Dis., 136(1): 132-6, 1977.
- DRAPER, P. & REES, R.J.W. — Proposed system for preparing purified suspensions of *M. leprae* from tissues of infected armadillos. In: IMMLEP TASK FORCE MEETING, 2., Geneva. 1975. Report. Lepr, Rev., 47(4): 320-3, 1976.
- DUNGAL, N. — Is leprosy transmitted by arthropods? Lepr. Rev., 32(1): 28-35, 1961.
- DUNGAL, N. — Is leprosy transmitted by insects? Lepr. Rev., 31(1): 25-34, 1960.
- FARACO, J. — Bacillos de Hansen e cortes de parafina: metodo complementar para a pesquisa de bacillos de Hansen em cortes de material incluído em parafina. Rev. Bras. Leprol., 6(1): 177-80, 1938.
- FELDMAN, W.H. — Hansenosis for leprosy. Correspondence. J. Amer. Med. Ass., 153(11): 1041, 1953.
- FINE, P. — Leprosy and tuberculosis: an epidemiological comparison. Tubercle, 65(2): 137-53, 1984.
- FITE, G.L.; CAMBRE, P.J. & TURNER, M.H. — Procedure for demonstrating lepra bacilli in paraffin sections. Arch. Path., 43(6): 624-5, 1947.
- FLEURY, R.N. — Hanseníase. In: SILVA, I.M. Dermatopatologia. Rio de Janeiro, Atheneu, 1983. p. 89-100.
- GENTILI, A.L.C. — Histogênese do granuloma polar tuberculóide na reação de Mitsuda positiva. São Paulo, 1986. 76p. (Tese — mestrado - Escola Paulista de Medicina)
- GILLIS, T. P. & BUCHANAN, T.M. — Production and partial

characterization of monoclonal antibodies to *Mycobacter leprae*. Infect. Immun., 37(1): 172-78, 1982.

GODAL, T.; LOFGREN, M. & NEGASSI, K. — Immune response to *M. leprae* of healthy leprosy contacts. Int. J. Lepr.; 40(3): 243-50, 1972.

GONÇALVES, A. — Aspectos da epidemiologia e controle da hanseníase no Brasil. s.n.e. 1985 17 fl. (datilografado)

HADLER, W.A. — Observações fornecidas pela experimentação aplicada. Rev. Bras. Leprol., 25(4): 323-30, 1957.

HANSEN, G.H.A. — Undersogelser angaaende Spedalskhedens Aarsager/Investigations concerning the etiology of leprosy: case reports I-LIII. Norsk Mag. f. Laegev: 3 series, 4 (suppl. 9): 1-88, 1874 apud VOGELSANG, Th.M. - Gerhard Henrik Armauer Hansen (1841-1912). The discoverer of the leprosy bacillus. His life and his work. Int. J. Lepr., 46(3): 257-332, 1978.

HARBOE, M.; CLOSS, Ø.; BJUNE, G.; KRONVALL, G. & AXELSEN, N.H. — *Mycobacterium leprae* specific antibodies detected by radio immunoassay. Scand. J. Immun., 7(2): 111 -20, 1978.

HAUGEN, Ø.A. & CLOSS, Ø. — Experimental murine leprosy. 6. Cellular reactions in the draining lymph node after injection of *Mycobacterium lepraemurium* into the footpads of mice. Acta path. microbiol. scand. Sect. A, 83: 683-92, 1975.

HUNTER, S.W.; FUJIWARA, T. & BRENNAN, P.J. — Structure and antigenicity of the major specific glycolipid antigen of *Mycobacterium leprae*. J. Biol. Chem., 257(24): 15072-8, 1982.

KIRCHHEIMER, W.F. & STORRS, E.E. — Attempts to establish

the armadillo (*Dasypus novemcinctus* Linn.) as a model for the study of leprosy. 1. Report of lepromatoid leprosy in an experimentally infected armadillo. Int. J. Lepr., 39(3): 693-702, 1971.

LASTÓRIA, J.C. – Estudo da viragem da reação de Mitsuda em escolares do município de Barra Bonita, São Paulo, após estimulações com BCG e lepromina. Botucatu, 1984. 55p. (Tese - mestrado - Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho")

MENDES, E.V. – Doenças tropicais. In. _____ Imunopatologia. São Paulo, Sarvier, 1980. cap. 20, p. 197-228.

MEYERS, W.M.; WALSH, G.P.; BROWN, H.L.; BINFORD, C.H.; IMES JR., G.D.; HADFIELD, T.L.; SCHLAGEL, C.J.; FUKUNISHI, Y.; GERONE, P.J.; WOLF, R.H.; GORMUS, B.J.; MARTIN, L.N.; HARBOE, M. & IMAEDA, T. – Leprosy in a mangabey monkey: naturally acquired infection. Int. J. Lepr., 53(1): 1-14, 1985.

MICHALANY, N.S. & MICHALANY, J. – Histopatologia da reação de Mitsuda em adultos sadios não comunicantes de hansenianos. Hansen. Int., 8(2): 105-23, 1983.

MITSUDA, K. – On the value of a skin reaction to a suspension of leprous nodules. Int. J. Lepr., 21(3): 347-58, 1953.

MYRVANG, B. – Immune responsiveness to *Mycobacterium leprae* of healthy humans. Application of the leucocyte migration inhibition test. Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. B: Microbiol. Immunol., 82(5): 707-14, 1974.

NAKAMURA, K. & YOGI, Y. – Systemic *M. leprae* Infection in congenitally athymic (nude) mice. In: NATIONAL INSTITUTE FOR LEPROSY RESEARCH. Research activities of the National Institute for Leprosy Research: spe-

ciai issue for the 20 th anniversary. Tokyo, 1975 p. 53-5.

NOORDEEN, S.K. & LOPEZ BRAVO, L. – The world leprosy situation. Wld. Hlth. Statist. Quart., 39(2): 122-8, 1986.

OPROMOLLA, D.V.A.; ARRUDA, O.S.& FLEURY, R.N. – Manutenção de tatus em cativeiro e resultados de inoculação do *Mycobacterium leprae*. Hansen. Int., 5(1): 28-36, 1980.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. – A guide to leprosy control. Geneva, World Health Organization, 1979. 89p. (Lep/79.7).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. – Comité de Expertos de la OMS en lepra. Quinto informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1977. 51p. (Série de Informes Técnicos, 607).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. – Epidemiology of leprosy in relation to control. Report of a WHO study group. Geneva, World Health Organization, 1985. 60p. (Technical Report Series, 716).

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. – Guia para la lucha anti-leprosa. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1980. 110p.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE. – La lepra en las Americas. Bol. Epidemiol., 4(6): 1-7, 1983.

PETRI, V. – Comparação entre as leituras clinica e histológica da reação de Mitsuda em indivíduos sadios adultos não comunicantes de hansenianos. São Paulo, 1982. 115p. (Tese - doutoramento - Escola Paulista de Medicina)

RABELLO JUNIOR. – Uma classificação clínico-epidemiológica das formas da lepra. Rev. Bras. Leprol., 4(n. esp.): 375-410, 1936.

- RABELO NETO, A.V. & SILVA, C. — O teste lepromínico em comunicantes de casos de lepra. Bol. Serv. Nac. de Lepra., 14(3/4): 107-17, 1956.
- RAMU, G. — Central JALMA Institute for Leprosy, Agra: annual report 1979. Lepr. India, 53(2): 307-15, 1981.
- REES, R.J.W. — Enhanced susceptibility of thymectomized and irradiated mice to infection with *Mycobacterium leprae*. Nature, 211(5049): 657-8, 1966.
- REYES, O. — Estudio histológico de la reacción de Mitsuda: en pacientes de lepra lepromatosa y su valor pronóstico en los casos bacteriológicamente negativos. Med. Cut., 3(2): 135-40, 1968.
- RIDLEY, D.S. — Skin biopsy in leprosy: histological interpretation and clinical application. Basle, Ciba-Geigy, 1977. 63p.
- RIDLEY, D.S. & JOPLING, W.H. — Classification of leprosy according to immunity: a five group system. Int. J. Lepr., 34(3): 255-73, 1966.
- ROTBERG, A. — "Hanseniasis", The new official name for leprosy in São Paulo, Brazil. Dermatol.-Inter., 8(1): 40-3, 1969.
- ROTBERG, A. — Some aspects of immunity in leprosy and their importance in epidemiology, pathogenesis and classification of forms of the disease: based on 1529 lepromin tested cases. Rev. Bras. Leprol., 5 (n.esp.): 45-97, 1937.
- ROTBERG, A.; BECHELLI, L.M. & KEIL, H. — Reação de Mitsuda em area não leprogenica. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE LA LEPROA, 5. Havana, 1948. Memoria. Havana. p. 586-94, 1949.
- SAHA, K. & AGARWAL, S.K. — Immune deficit in patients with lepromatous leprosy: its nature and relation to

genetic factors, spectrum, and duration of the illness. Int. J. Lepr., 47(1): 1-6, 1979.

SANSARRICQ, H. – Leprosy in the world today. In: INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON THE EPIDEMIOLOGY OF LEPROSY, Norway, 1981. Proceedings. apud Lepr. Rev., 52(suppl.1): 15-31, 1981.

SHEPARD, C.C. – The experimental disease that follows the injection of human leprosy bacilli into foot-pads of mice, J. Exp. Med., 112(3): 445-54, 1960.

SHEPARD, C.C. & McRAE, D.H. – *Mycobacterium leprae* in mice: minimal infectious dose, relationship between staffing quality and infectivity, and effect of cortisone. J. Bacteriol., 89(2): 365-72, 1965.

SIEGEL, S. – A prova de Fisher. In. Estatística não paramétrica: para as ciências do comportamento. Brasil. Mc Graw-Hill, 1975. p. 107-16.

SOUZA CAMPOS, N. & ROTBERG, A. -- Reações, precoces e tardias à lepromina. Estudo de correlação. Rev. Bras. Leprol., 15(1): 29-36, 1947.

SOUZA LIMA, L. & SOUZA CAMPOS, N. – Leprides tuberculóides atípicas: formas de transição. In. Lepra tuberculóide: estudo clínico histopatológico. São Paulo, Renascença, 1947. cap. 7, p. 245-56.

WADE, H.W. – Draft Report of Classification Committee. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DE LEPROLOGIA, 6., Madrid, 1953. Memoria. Madrid. p. 75-86, 1953.

WALSH, G.P.; STORRS, E.E.; BURCHFIELD, H.P.; COTTRELL, E. H.; VIDRINE, M.F. & BINFORD, C.H. – Leprosy-like disease occurring naturally in armadillos. J. Reticulo-endothel. Soc., 18(6): 347-51, 1975.

ZUNIGA, M. -- Conceptos actuales sobre la epidemiologia

de la lepra. Venezuela, Instituto Nacional de Dermatología, 1977. 12 fl. (datilografado)

Títulos de periódicos abreviados segundo

WORLD MEDICAL PERIODICALS. 3.ed. New York, World Medical Association, 1961. 407p.

ANEXO 1

TABELA A1. Indivíduos sadios (15) em contato ocupacional não consanguíneo com doentes de hanseníase com formas bacilíferas (D = dimorfa e V = virchowiana), segundo o número de identificação, o sexo (F = feminino, M = masculino), o grupo racial (N = negroíde, M = mongolóide, C = caucasóide), a idade em anos completos e o número de dias da leitura da reação de Mitsuda com suas leituras clínica e histológica.

nº	sexo	grupo racial	idade	dias da leitura	leituras da reação de Mitsuda ^a	
					clínica	histológica
1	F	C	63	25	+	+
2	F	C	50	26	-	+
3	M	C	27	25	+++ U	++
4	F	M	59	25	+	++
5	F	C	40	27	+++ U	++
6	M	N	42	27	+	++
7	M	C	25	27	++	+
8	F	N	36	25	++	+
9	F	C	25	27	-	-
10	F	N	29	27	+	++
11	F	C	33	27	±	+
12	F	C	20	27	-	-
13	F	N	34	27	+	++
14	F	C	36	25	++	+++
15	F	C	31	25	+++ U	+++

a = os critérios de classificação das leituras estão no item casuística e métodos

U = ulcerada

TABELA A2. Indivíduos sadios (8) em contato familiar não consanguíneo com doentes de hanseníase com formas bacilíferas (D = dimorfa ou V = virchowiana), segundo o número de identificação, o sexo (F = feminino, M = masculino), o grupo racial (N = negróide, M = mongolóide, C = caucasóide), a idade em anos completos e o número de dias da leitura da reação de Mitsuda com suas leituras clínica e histológica.

nº	sexo	grupo racial	idade	parentesco e forma de hanseníase	dias da leitura	leituras da reação de Mitsuda ^a	
						clínica	histológica
16	F	C	39	marido - D	26	+	+
17	F	C	67	marido - D	25	++	+
18	F	C	40	marido - D	26	++	+
19	F	M	20	marido - V	24	+	+
20	F	C	52	marido - V	27	++	+
21	F	C	52	marido - V	25	+	++
22	F	C	48	marido - V	25	+	++
23	M	C	39	esposa - D	25	+	+

a = os critérios de classificação das leituras estão no item casuística e métodos.

TABELA A3. Indivíduos sádios (17) em contato familiar consanguíneo com doentes de hanseníase com formas bacilíferas (D = dimorfa ou V = virchowiana), segundo o número de identificação, o sexo (F = feminino, M = masculino), o grupo racial (N = negro, M = mongolóide, C = caucasoide), a idade em anos completos e o número de dias da leitura da reação de Mitsuda com suas leituras clínica e histológica.

nº	sexo	grupo racial	idade	parentesco e forma de hanseníase	dias da leitura	leituras da reação de Mitsuda ^a	
						clínica	histológica
24	M	C	22	pai e irmã - V	24	-	-
25	F	C	16	pai - D	24	+	-
26	F	C	17	pai - D	25	±	-
27	M	C	30	mãe - V	27	+	++
28	M	C	19	mãe - D	32	±	+
29	M	C	55	irmão - V	25	-	-
30	F	C	28	tios avós - V	26	±	+
31	F	C	53	filha - V	24	+	+
32	M	M	69	filha - D	26	++	-
33	F	N	32	irmão - V	25	+++ U	++
34	M	C	17	pai - D	26	+++ U	++
35	M	C	15	pai - D	26	+++ U	+
36	F	C	47	tia - D	26	+	+
37	F	C	62	mãe - V	24	++	+
38	F	-C	40	pai - D	24	+	-
39	F	C	42	filha - V	26	+	+
40	M	N	20	pai - V	25	+++ U	++

a = os critérios de classificação das leituras estão no item casuística e métodos
U = ulcerada

TABELA A4. Leitura histológica da reação de Mitsuda de 15 indivíduos sadios em contato ocupacional não consanguíneo com doentes de hanseníase com formas bacilíferas.

identificação		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
leitura histológica ^a																
epiderme	infiltração celular	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
	espongiose	-	-	-	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	vacuolização da basal	-	-	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	hiperplasia	-	-	+	-	++	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
derme - reação inflamatória crônica	erosão	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ulceração	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	superficial	+	-	++	++	++	+++	+	+	-	+	-	-	-	-	+++
	média	++	+	++	++	++	+++	+	++	-	-	-	-	-	+++	+++
derme - reação inflamatória crônica	inferior	+	+	++	+++	-	+	++	+	-	++	++	-	+++	+++	+
	subcutâneo	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	++	-	-
	focal	+	+/++	-	+	++	-	+/++	++	+	-	+	-	-	-	-
	confluente	++	-	++	+++	++	+	-	-	-	+	++	-	+	+++	+
derme - reação inflamatória crônica	fração comprometida	> 0,25	< 0,25	> 0,5	0,5	> 0,5	> 0,5	< 0,25	> 0,25	na	> 0,5	> 0,25	-	> 0,5	> 0,75	> 0,75
	tuberculóide	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+
	não tuberculóide	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	linfócitos	++	++	++	+++	++	++	+	+	+	+++	++	-	++	++	++
derme - reação inflamatória crônica	tipo Langhans	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
	tipo corpo	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-
	estranho	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-
	infiltrado linf - his-	+	+	++	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	++	+
derme - reação inflamatória crônica	tiocitário inespecífico	-	-	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	-
	plasmócitos	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
	neutrófilos	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
	infiltração hemorrágica	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
derme - reação inflamatória crônica	restos teciduais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	proliferação fibro-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	vascular	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	vasculites	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
derme - reação inflamatória crônica	necrose	+	-	+++	-	++	-	-	+	-	+	+	-	-	+	+
	quantitativa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	qualitativa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	classificação	+	+	++	++	++	++	+	+	-	++	+	-	++	+++	+++

a = os critérios de classificação estão no item casuística e métodos
na = não avaliável

TABELA A5. Leitura histológica da reação de Mitsuda de 8 indivíduos sadios em contato familiar não consanguíneo com doentes de hanseníase com formas bacilíferas.

identificação		16	17	18	19	20	21	22	23		
leitura histológica ^a											
epiderme	infiltração celular	-	-	-	+	+	+	-	+		
	espongiase	-	-	-	-	+	+	-	+		
	vacuolização da basal	-	-	-	+	+	-	-	+		
	hiperplasia	-	-	-	-	+	-	-	+		
	erosão	-	-	-	-	-	-	-	-		
	ulceração	-	-	-	-	-	-	-	-		
derme - reação inflamatória crônica	Granulomatosa	localização	superficial	+	+	++	++	++	+		
			média	+++	+++	++	++	++	+		
		profundidade	inferior	++	+	-	+	+	+	+	
			subcutâneo	-	-	-	-	-	-	-	-
		tipo	focal	-	-	+	+	-	+	+	++
			confluente	-	-	-	+	+	+	+++	++
	Rigantio	fração comprometida	<0,25	0,25	0,25	0,25	>0,25	>0,5	>0,5	>0,5	
			tuberculoide	+	+	+	+	+	+	+	+
		tipo	não tuberculoide	-	-	-	-	-	-	-	-
			linfócitos	++	+++	+++	+++	++	+	+	+
		tipo	tipo Langhans	+	-	+	-	+	-	-	-
			tipo corpo estranho	-	-	+	-	+	-	-	-
bacilos	copias	infiltrado linfo - his-	+	+	+	+	+	+	+		
		tiocitário inespecífico	-	-	-	-	-	-	-	-	
		plasmócitos	-	-	-	-	-	-	-	-	
		neutrófilos	-	-	-	-	-	-	-	-	
		infiltração hemorrágica	-	-	-	-	-	-	-	-	
		restos teciduais	-	-	-	-	-	-	-	-	
classificação	copias	proliferação fibro-	-	-	-	-	-	-	-		
		vascular	-	-	-	-	-	-	-	-	
		vasculites	-	-	-	-	-	-	-	-	
		necrose	-	-	-	-	-	-	-	-	
		quantitativa	-	+	-	-	-	-	-	-	
		qualitativa	-	+	-	-	-	-	-	-	
classificação		+	+	+	+	+	+	+	++		

a = os critérios de classificação estão no item casuística e métodos
T = típicos

TABELA A6. Leitura histológica da reação de Mitsuda de 17 indivíduos sadios em contato familiar consanguíneo com doentes de Hansenia se com formas bacilíferas.

identificação		24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
epiderme	leitura histológica ^a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	infiltração celular	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	espongiose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	vacuolização da basal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	hiperplasia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
derme - reação inflamatória crônica	erosão	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ulceração	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Granulomatosa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	localização	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	superficial	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	média	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	inferior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	subcutâneo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	distrito	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	focal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	confluente	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Gigantocitos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	fração comprometida	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	tuberculóide	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	não tuberculóide	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	linfócitos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Bacilos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	tipo Langhans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	tipo corpo estranho	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	infiltrado linfo - histiocitário inespecífico	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	infiltração hemorrágica	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	restos teciduais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	proliferação fibrovascular	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	vasculites	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	necrose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bacilos	quantitativa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	qualitativa	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
classificação		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

a = os critérios de classificação estão no item casuística e métodos

na = não avaliável

G = granuloso