

## ESTUDO DAS REAÇÕES DE FERNANDEZ E MITSUDA EM PACIENTES HANSENIANOS E SEUS CONTATOS

M.S.P. ARRUDA\*  
O.S. ARRUDA\*  
C.S. ASTOLFI\*  
D.V.A. OPROMOLLA\*

**RESUMO** — Pacientes hansenianos e contatos de pacientes virchowianos, totalizando 467 pessoas foram submetidos à reação de Mitsuda. Esses indivíduos foram divididos em 5 grupos: grupo 1: — 59 pessoas, familiares de pacientes virchowianos; grupo 2: — 171 pessoas, funcionários que trabalham há mais de um ano no Hospital Lauro de Souza Lima; grupo 3: — 127 pacientes hansenianos em atividade, Mitsuda negativos; grupo 4: — 63 pacientes hansenianos em atividade, Mitsuda positivos; grupo 5: — 47 pacientes virchowianos inativos, Mitsuda negativos. Pela análise obtida dos dados pode-se evidenciar que: a) pacientes hansenianos, tanto os Mitsuda positivos como os negativos, não apresentam positividade à reação de Fernandez; b) a reação precoce pode ser observada com maior frequência em indivíduos do grupo 1 que naqueles do grupo 2. O antígeno de Mitsuda provoca a viragem da reação de Fernandez em cerca de 30% dos contatos indiretos; c) o percentual de reações de Mitsuda negativas (sem induração) não difere entre os grupos 1 e 2, embora indurações menores de 5mm tenham sido 10 vezes mais frequentes em indivíduos do grupo 1. Uma segunda aplicação do antígeno em pessoas Mitsuda negativas mostrou a viragem dos testes em 100% dos indivíduos testados.

**Palavras chave:** Reação de Fernandez. Reação de Mitsuda. Hanseníase.

### 1 INTRODUÇÃO

Uma das dificuldades para a evolução dos conhecimentos dos aspectos imunológicos que envolvem a hanseníase advém do fato de o *Mycobacterium leprae* não ser cultivável, restringindo o acesso dos pesquisadores a grandes quantidades deste agente.

Com a descoberta do tatu como animal de experimentação, capaz de apresentar infecção de forma generalizada e, deste modo, servindo de fonte deste material, tem-se conseguido progressos nesta área, principalmente no que se

refere a aspectos imunoterápicos e imunoproliféricos<sup>8</sup>.

Contudo, como o mecanismo imunológico envolvido na hanseníase não se encontra de todo esclarecido, a metodologia utilizada na avaliação dos elementos ensaiados também é restrita.

Um dos critérios para avaliar o potencial imunológico dos imunoproliféricos em experimentação é a reação de Mitsuda<sup>19</sup>. Esta reação divide a população em geral em dois grupos: os reatores e os não-reatores, sendo creditado aos primeiros uma resistência, pelo menos parcial,

(1) Biologistas do Hospital Lauro de Souza Lima  
(2) Diretor do Serviço Médico do Hospital Lauro de Souza Lima  
Endereço: Rod. Bauru-Jaú Km. 115 - Caixa Postal 62 - 17.100 Bauru-SP

ao *M. leprae*<sup>1,10</sup> Deste modo, os elementos investigados, têm sido avaliados pela capacidade em provocar a positividade da reação de Mitsuda em indivíduos comprovavelmente não-reatores.

Embora exista um consenso geral de que as respostas de hipersensibilidade tardia a determinado antígeno estejam diretamente relacionadas à resistência do hospedeiro a este antígeno, vários estudos têm demonstrado que a hipersensibilidade nem sempre reflete o estado real de imunidade em relação à resistência do hospedeiro<sup>13</sup> e que seriam diferentes as subpopulações de células envolvidas na proteção imunológica e na resposta de hipersensibilidade tardia<sup>2,28</sup>

A dicotomia entre imunidade e hipersensibilidade tem sido descrita na hanseníase<sup>24</sup>, mas o fato de não se contar com um antígeno específico do *Mycobacterium leprae*, tem dificultado melhores investigações a esse respeito e limitado os estudos "in vivo" ao antígeno de Mitsuda. O fato deste antígeno ser bastante rudimentar e a característica tardia (3 a 4 semanas) da reação têm levado a uma série de investigações desde que esta foi descrita em 1919. Os resultados obtidos por diversos pesquisadores nem sempre foram concordes, principalmente no que se refere à especificidade e aos elementos necessários para a sua positividade<sup>14,15</sup> Também com referência à reação precoce<sup>12</sup> que pode ocorrer após a injeção do antígeno, a literatura apresenta dados conflitantes, que colocam dúvidas sobre sua especificidade, frequência e utilidade prática<sup>17</sup>.

Por todas estas variações e pela importância que ainda representa, a reação de Mitsuda necessita de novas investigações. Este estudo compara o comportamento imunológico de contatos, diretos e indiretos, com aquele apresentado por pacientes hansenianos quando submetidos à injeção de Mitsudina integral.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Um total de 467 pessoas, entre pacientes e contatos de pacientes hansenianos, foi avaliado e agrupado como segue:

**Grupo 1** — Composto por 59 familiares de pacientes virchowianos, clinicamente sadios.

**Grupo 2** — Constou de 171 funcionários, que trabalham há mais de três anos no Hospital Lauro de Souza Lima.

**Grupo 3** — Formado por 127 pacientes hansenianos, com a doença em atividade, Mitsuda negativos.

**Grupo 4** — Formado por 63 pacientes hansenianos, com a doença em atividade, Mitsuda positivos.

**Grupo 5** — Composto de 47 pacientes virchowianos, inativos, Mitsuda negativos.

**2.1 Reação ao antígeno de Mitsuda:** Todos os indivíduos foram testados intradermicamente com 0,1 ml de Mitsudina, preparada conforme Mitsuda-Hayashi, em concentração de  $6 \times 10^7$  bacilos/ml (Lote 3/81, Hospital Lauro de Souza Lima, SP, Brasil). Foram realizadas duas leituras clínicas: às 48 horas (reação precoce ou de Fernandez) e aos 28 dias (reação tardia ou de Mitsuda). Para a primeira leitura foram consideradas positivas as reações que apresentaram diâmetro de induração igual ou superior a 10 mm. A reação de Mitsuda foi considerada positiva quando o diâmetro de induração era maior ou igual a 5 mm. Indurações menores foram consideradas duvidosas.

Foram reavaliados com Mitsudina 26 indivíduos do grupo 2 e 63 do grupo 4, os quais inicialmente apresentaram negatividade à reação precoce.

**2.2 Reação ao PPD:** Foram avaliados com PPD (Derivado Protéico Purificado, partida 23, 2 UT, Divisão Nacional de Pneumologia, Brasil), 40 indivíduos do grupo 2, 48 do grupo 3, 10 do grupo 4 e 41 do grupo 5.

Para a realização da prova injetou-se 0,1 ml de PPD na porção anterior do antebraço. A leitura foi realizada após 48 horas e avaliada em milímetros de induração, sendo considerada positiva quando esta era igual ou superior a 10 mm de diâmetro.

### 3 RESULTADOS

Os dados relacionados as reações precoce e tardia à Mitsudina estão sumarizados nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

A reação precoce pode ser observada em 16,94% dos indivíduos do grupo 1, 1,70% do grupo 2 em 1,58% do grupo 4. Indurações menores de 10 mm de diâmetro foram mais freqüentes no grupo 1, enquanto que aquelas entre 5 e 10 mm foram mais freqüentes no grupo 4. Todos os indivíduos com reação precoce positiva mostraram concomitantemente positividade à reação de Mitsuda. Apresentaram positividade à reação de Mitsuda 88,15% dos indivíduos do grupo 1, Sendo que dos 11,85% restantes, 5,08% tiveram indurações menores que 5 mm e 6,77% não apresentaram qualquer sinal clínico de induração.

Com relação ao grupo 2, 92,39% apresentaram reações tardias positivas e um indivíduo (0,58%) apresentou induração menor que 5 mm. Nenhuma evidência clínica de resposta foi observada em 7,01% dos indivíduos deste grupo.

Se forem considerados apenas os indivíduos positivos à reação de Mitsuda, pode-se observar que tanto nos grupos 1 e 2 como no grupo 4, o maior contingente de respostas se situa entre 5 e 7 mm de induração. Indurações superiores a 10mm foram bem menos freqüentes no grupo 2.

Os resultados obtidos com a reavaliação dos grupos 2 e 4 com relação à reação precoce (Tabela 3) mostraram 30,76% de positividade no grupo 2, frente à total negatividade do grupo 4.

A relação entre o comportamento das reações de Fernandez e PPD nos grupos estudados e stão sumarizados na Tabela 4, onde pode-se observar, que os dois indivíduos que apresentaram positividade à reação de Fernandez eram também reatores ao PPD. Nos grupos 2 e 3, a maioria dos indivíduos reagiu aos dois antígenos testados, enquanto que a maioria dos indivíduos dos grupos 4 e 5 apresentou negatividade para a reação de Fernandez, mas positividade ao PPD.

### 4 DISCUSSÃO

O mecanismo exato através do qual as células T mediam a resistência para a hanseníase permanece desconhecido<sup>7</sup>.

De maneira semelhante ao que ocorre na tuberculose, a hipersensibilidade e a imunidade poderiam representar respostas para antígenos bacterianos diferentes. Bjune<sup>9</sup>, utilizando várias preparações obtidas a partir do *M. leprae*, observou que linfócitos de um mesmo paciente apresentavam blastogênese frente a uma determinada preparação e não a outras, sugerindo que, ao menos in vitro, as respostas linfocitárias são dirigidas contra antígenos diferentes

Utilizando intradermicamente o antígeno de Mitsuda, pode-se observar in vivo dois tipos de manifestação de hipersensibilidade tardia, conhecidas como reações precoce e tardia à Mitsudina.

A reação precoce, ou reação de Fernandez<sup>12</sup> se caracteriza pelo aparecimento local de eritema induração 48-72 horas após a introdução do antígeno. Histologicamente observa-se um infiltrado celular, composto por polimorfonucleares, linfócitos e macrófagos, sendo que a densidade linfocitária varia de acordo com a intensidade da reação<sup>27</sup>. Os elementos envolvidos nesta reação, embora não estejam totalmente caracterizados, são de natureza protéica e provem de bacilos que compõem a Mitsudina<sup>9</sup>. Pelo quadro que apresenta, a reação de Fernandez pode ser considerada de hipersensibilidade tardia (tipo tuberculínica) só se manifestando, portanto, em organismos previamente sensibilizados<sup>13</sup>.

A reação tardia, ou de Mitsuda, depende da concentração bacilar e da integridade dos bacilos que compõem a Mitsudina". Pode ser observada logo após a primeira semana de aplicação do antígeno, atingindo ponto máximo entre a terceira e quarta semanas.

Clinicamente, se manifesta pelo aparecimento de um nódulo no local da aplicação, que corresponde histologicamente a um infiltrado do tipo granulomatoso, com agrupamentos densos de células epitelióides, em presença de células gigantes e linfócitos, assumindo aspecto tuberculóide<sup>27</sup>. Este quadro reflete um estado de hipersensibilidade tardia ao(s) antígeno (s) de

Mitsuda, sendo portando, uma manifestação de imunidade mediada por células (IMC).

As experiências registradas na literatura têm demonstrado que a positividade à reação de Mitsuda está relacionada à resistência do organismo, pelo menos no que se refere ao desenvolvimento de formas multibacilíferas da doença<sup>1,10</sup>. Entretanto, a negatividade em indivíduos sadios não implica, necessariamente, em maior susceptibilidade a moléstia, pois indivíduos nestas condições podem permanecer sadios, mesmo após contato íntimo e prolongado com hansenianos baciloscopicamente positivos<sup>5</sup>.

Estudos realizados em número expressivo de comunicantes<sup>22</sup>, demonstraram que a frequência de positividade a reação de Mitsuda aumenta com a idade e que, 70% dos indivíduos com mais de 15 anos, a apresentam positiva. No presente trabalho a positividade clínica a essa prova foi superior à observada na literatura em quaisquer dos grupos estudados. Cabe salientar, que indurações menores que 5 mm foram dez vezes mais freqüentes em indivíduos do grupo 1, e que, de acordo com a literatura, existe uma grande probabilidade dessas reações corresponderem histologicamente a uma resposta positiva. Com relação à intensidade clínica da resposta, observamos que as reações maiores de 10 mm foram bem menos freqüentes no grupo 2.

Como é sabido, injeções repetidas de Mitsudina podem provocar a viragem de não-reatores a esse antígeno. Não foi possível a localização de todos os contatos Mitsuda negativos à primeira injeção, contudo, todos os indivíduos submetidos a uma segunda aplicação tomaram-se positivos. Cabe salientar que um dos casos, uma enfermeira que trabalhava há mais de dez anos em hospital de hansenianos, permaneceu negativa após a segunda aplicação do antígeno. Como a concentração bacilar do antígeno empregado fosse baixa, embora dentro dos padrões estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), essa pessoa foi avaliada, novamente, com Mitsudina contendo  $160 \times 10^7$  bacilos/ml. A resposta obtida foi de 5 mm. Uma reavaliação posterior, com a Mitsudina padronizada para este estudo, demonstrou a permanência da positividade e com a mesma intensidade, 5 mm. Esses resultados são concordes com o chamado ponto de vista dos imunologistas, refe-

rido por Shepard<sup>23</sup>, segundo o qual, todas as pessoas seriam, embora em graus variados, Mitsuda positivos.

Para testar a transitoriedade desta positividade, repetiu-se após um ano a injeção do antígeno de Mitsuda nos mesmos indivíduos. Apenas um retornou à negatividade, porém em uma nova aplicação, voltou a apresentar positividade. Com relação a essa pessoa (enfermeira, 42 anos, há mais de quatro anos trabalhando em hospital de hansenianos), não detectamos qualquer intercorrência clínica que pudesse explicar esse fato. Resta ainda a possibilidade, ainda que remota dado o quadro apresentada, de que a negatividade clínica, corresponda histologicamente a uma reação granulomatosa. Essa discordância tem sido atribuída tanto à introdução subcutânea do antígeno, o que mascararia a manifestação clínica do teste como a ausência inicial de hipersensibilidade a antígenos micobacterianos, sendo que neste caso uma nova aplicação de Mitsudina, ou mesmo o BCG, promoveriam a expressão clínica da reatividade<sup>20</sup>. Entretanto, de acordo com Petri<sup>20</sup>, o nível cutâneo de introdução da Mitsudina não parece influir decisivamente na manifestação clínica da reação, não sendo, portanto, o elemento responsável pela dissociação clínica e histológica. No que se refere à ausência de hipersensibilidade a antígenos micobacterianos como fator favorecedor desse quadro, devemos ressaltar que esse indivíduo, desde o início do estudo, apresentou reatividade ao PPD (16,5 mm). Este fato poderia, contudo, estar influenciando o quadro de maneira inversa, pois de acordo com Hadler & Ziti<sup>15</sup>, a hipersensibilidade a antígenos de outras micobactérias que não o *M. leprae* poderia ser a responsável pela induração observada clinicamente, mas em cuja histologia não se encontraria reação granulomatosa tipo tuberculóide.

A ausência do acompanhamento histológico no desenvolvimento deste quadro permite-nos apenas salientar que pelo fato de ser a Mitsudina um antígeno rudimentar, muitos dos dados observados podem ainda estar relacionados a outros elementos presentes na suspensão, que não propriamente antígenos do *M. leprae*. Nestas condições, a avaliação do organismo frente a estes antígenos fica sujeita a muitas

restrições.

Com relação a reação de Fernandez, não encontramos referências entre a mesma e susceptibilidade ou resistência na literatura pesquisada. Esse fato se deve, em parte, à pouca atenção que Os pesquisadores têm dado à mesma. Descrita inicialmente por Fernandez<sup>13</sup>, o interesse por essa reação foi decaindo à medida em que se seguiram os estudos associando a sua positividade à reatividade ao PPD e sua dissociação com a reação de Mitsuda.

Em indivíduos Sádios a dissociação apresentada entre as reações precoce e tardia a Mitsudina pode ser, ao menos em parte, devida ao fato delas expressarem aspectos diferentes da reatividade do organismo, tendo em vista o tipo de antígeno utilizado. De maneira geral essa dissociação está restrita à negatividade da reação precoce e positividade da reação tardia.

Deste modo, um organismo que nunca entrou em contato com o *M. leprae*, apresentará negatividade à reação de Fernandez, embora possa apresentar positividade à reação de Mitsuda, tendo em vista a permanência do antígeno no organismo por tempo suficiente para que ocorra a formação de clones de células sensibilizadas contra esse antígeno. Uma outra interpretação dessa discrepância poderia se dever ao fato da reação de Mitsuda refletir a capacidade macrofágica de destruição do *M. leprae*<sup>20</sup>. Atualmente existem evidências que apontam para a distinção entre as células T, responsáveis pela hipersensibilidade tardia do tipo tuberculínico (reação precoce) e pela morte intracelular de parasitas<sup>16</sup>.

Embora a sensibilidade prévia seja requisito básico para a manifestação da reação, Petri<sup>20</sup>, estudando o comportamento da reação em indivíduos não comunicantes de hansenianos, observou positividade em 12% dos indivíduos estudados. A Mitsudina utilizada nesse estudo foi obtida a partir de tecidos de tatus infectados pelo *M. leprae* o que, de acordo com Bechelli<sup>9</sup>, leva ao aparecimento de reações precoces com maior frequência do que quando é utilizada a Mitsudina convencional obtida de nódulos de pacientes hansenianos. Além disso, devido à endemicidade e à prevalência da moléstia no Brasil, não podemos excluir a possibilidade do contato anterior desses indivíduos com

o *M. leprae*.

Quanto à possibilidade dessa reação ser uma manifestação de hipersensibilidade tardia contra antígenos de outras micobactérias, os dados observados na Tabela 4 sugerem que pelo menos com relação ao PPD, esta associação não ocorre. O mesmo foi observado por Bedi *et al.*<sup>4</sup> utilizando um derivado protéico purificado extraído do *M. leprae*.

A baixa frequência de positividade da reação de Fernandez registrada na literatura e no presente trabalho, poderia estar relacionada ao processo de sensibilização, que por sua vez está na dependência de uma série de fatores, tais como: dose, via de introdução e prioridades do antígeno, (localização, natureza), além de fatores próprios do hospedeiro<sup>13</sup>.

De maneira geral, a manifestação da reação de Fernandez tem sido condicionada ao tipo e dose de antígeno utilizado.

Trabalhando com Mitsudina, cuja concentração bacilar se encontra dentro dos critérios estabelecidos pela OMS (40 a 60 x 10<sup>6</sup> bac/ml), observou-se que dos pacientes hansenianos Mitsudina positivos, apenas um (1,75%) apresentou reatividade à reação de Fernandez, enquanto que nenhum dos pacientes Mitsuda negativos a apresentou positiva. Em estudo recente, Thomas *et al.*<sup>26</sup> utilizando Mitsudina integral com concentração de 160 x 10<sup>6</sup> bac./ml, encontrou que 100% dos pacientes Mitsuda positivos apresentaram reação precoce positiva. Esta total disparidade de resultados não pode ser atribuída somente à dose de antígeno quando avaliamos o comportamento dos contatos em relação à Mitsudina utilizada neste trabalho. A uma primeira aplicação, tanto os pacientes como os contatos indiretos Mitsuda positivos apresentaram a mesma frequência de positividade à reação precoce, ou seja, apenas um indivíduo de cada grupo. Já no grupo 1, 16,94% dos pacientes apresentaram reação de Fernandez positiva a uma primeira aplicação. Quando reavaliámos esta reação os grupos se comportaram de maneira diferente. Enquanto 30% dos contatos indiretos submetidos a uma nova aplicação de Mitsuda apresentaram reação de Fernandez positiva, a frequência de positividade no grupo 3 não se alterou. Uma segunda avaliação do grupo 1 não foi possível, pela dificuldade

de em se localizar essas pessoas. De qualquer modo, na concentração antigênica por nós utilizada, a reação de Fernandez se manifestou de maneira peculiar em cada um dos grupos estudados.

No grupo 3, o paciente que apresentou positividade inicial para a reação de Fernandez é portador de hanseníase tuberculóide tórpida, tendo sido internado no Hospital Lauro de Souza Lima por apresentar mal perfurante plantar. Nove meses após essa avaliação repetimos a aplicação de Mitsudina e, nessa oportunidade, o paciente mostrou-se negativo para a reação precoce. Desde que, quando um indivíduo é sensibilizado para um antígeno específico, sua capacidade de resposta a esse antígeno persiste usualmente por anos, fizemos uma investigação mais extensa neste paciente, a qual demonstrou não haverem alterações tanto clínicas como terapêuticas em relação à época da primeira avaliação.

Desse modo, ficamos com duas variantes que poderiam ser questionadas: a) o local de aplicação do antígeno e b) a preparação antigênica. No primeiro caso a prova poderia ter sido realizada em área de pele comprometida, o que, de acordo com Prince et al<sup>21</sup>, poderia interferir no resultado do teste. Entretanto, pelo menos clinicamente, a região escolhida para a injeção do antígeno apresentava-se normal. Além disso, Rea et al<sup>23</sup> têm demonstrado que a resposta a testes intradérmicos não se altera nas áreas comprometidas pela doença.

Com relação à suspensão antigênica, embora tenhamos seguido rigorosamente todo o procedimento, na segunda aplicação utilizamos uma nova partida de antígeno, porém com as mesmas características da primeira, inclusive preparada pelo mesmo indivíduo. Por ser a Mitsudina uma suspensão rudimentar, que contém outros elementos além do *M. leprae*, poderia supor-se que estas substâncias estariam interferindo na resposta. Segundo Leiker<sup>18</sup>, embora os componentes estranhos ao *M. leprae* presentes na suspensão antigênica, pareçam não participar de modo significativo na reação precoce, podem eventualmente atuar como irritantes<sup>18</sup>, mas nestes casos as reações seriam de pequeno diâmetro, sem atingir os parâmetros estabelecidos para a positividade da prova.

parâmetros estabelecidos para a positividade da prova.

Embora nos pareça pouco provável, poderia mos ter defrontado com uma resposta particular desse paciente contra antígenos dos doadores dos hansenomas utilizados no preparo da Mitsudina, ou ainda, termos determinado um fenômeno tipo isopático, desde que Kooij & Gerritsen<sup>16</sup> demonstraram que preparações a partir de pele humana normal podem provocar o aparecimento de reações do tipo precoce.

A ausência de reatividade em todo o grupo 3 mesmo após a reaplicação de Mitsudina, confirma a negatividade desta prova sob as condições em que se realizou este estudo, em pacientes cuja reação de Mitsuda é positiva.

Os dados relativos ao grupo 2 sugerem que a maneira como o organismo entra em contato com o antígeno (via de injeção, dose e natureza da preparação antigênica) parece ser importante na sensibilização do indivíduo frente aos elementos responsáveis pela reação de Fernandez.

Se a diferença de resultados observados entre os grupos que fizeram parte deste estudo, com relação a reação precoce, estaria envolvida ou não na resistência e/ou imunidade à hanseníase, só poderá ser analisada com o seguimento longitudinal desses indivíduos.

**TABELA 1** – Comportamento da reação de Fernandez (precoce) nos grupos 1, 2, 3, 4 e 5

Comportamento da reação de Fernandez (Precoce) nos grupos 1,2,3,4 e 5					
Reação precoce (mm) \ Grupos	1	2	3	4	5
I — I	26	121	85	41	37
1 ≤ 5	19	40	30	12	9
> 5 < 10	4	7	12	9	1
≥ 10	10	3	-	1	-
TOTAL	59	171	127	63	47

**TABELA 2 – Comportamento da reação de Mitsuda nos grupos 1, 2, 3, 4 e 5**

Reação de Mitsuda (mm)	Grupo				
	1	2	3	4	5
—	4	12	127	—	47
1 < 5	3	1	—	—	—
≥ 5 < 7	31	105	—	46	—
≥ 7 < 10	11	44	—	9	—
≥ 10	10	9	—	8	—
<b>TOTAL</b>	<b>59</b>	<b>171</b>	<b>127</b>	<b>63</b>	<b>47</b>

**TABELA 3 — Comportamento da reação de Fernandez (Precoce) numa 2ª aplicação de Mitsudina**

Reação precoce (mm)	Grupos	
	2	4
—	12	41
1 ≤ 5	4	15
> 5 > 10	2	7
≥ 10	8	—
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>63</b>

**TABELA 4 — Comportamento das reações de Fernandez e PPD nos grupos 2, 3, 4 e 5**

PPD	Grupo 2		Grupo 3		Grupo 4		Grupo 5	
	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo
Fernandez								
—	22	13	20	9	14	22	14	19
1 < 10	1	3	13	7	8	13	3	5
≥ 10	—	1	—	—	—	1	—	—
<b>TOTAL</b>	<b>23</b>	<b>17</b>	<b>33</b>	<b>16</b>	<b>22</b>	<b>36</b>	<b>17</b>	<b>24</b>

**ABSTRACT** — Hanseniasis patients and contacts of Virchowian patients, totaling 467 persons have been submitted to Mitsuda's reaction. These individuals have been divided into five groups: group 1 compounded of 59 persons, relatives of Virchowian patients; group 2 — 171 persons, employees of the Hospital Lauro de Souza Lima working there for more than one year; group 3 — 127 hanseniasis patients in activity, Mitsuda negative; group 4 — 63 hanseniasis patients in activity, Mitsuda positive; group 5 — 47 Virchowian patients, inactive, Mitsuda negative. The analysis of the data showed that: a) hanseniasis patients, both Mitsuda positive and negative, do not present positivity to Fernandez's reaction; b) early reaction can be observed more frequently in individuals of group 1 than in those of group 2. Mitsuda's antigen causes the reversal of Fernandez's reaction in about 30% of indirect contacts; c) the percentage of negative Mitsuda's reactions (without induration) does not differ between groups 1 and 2, though inclinations smaller than 5mm have been as many as 10 times more frequent in individuals of group 1. A second application of the antigen in Mitsuda negative persons showed the reversal of the test in 100% of the tested subjects.

**Key words:** Fernandez's reaction. Mitsuda's reaction. Hanseniasis.

## REFERÊNCIAS

- 1 ALCHORNE, M.M.A. *Evolução da hanseníase em 38 enfermos submetidos d reação de Mitsuda há 23 a 35 anos: valor prognóstico da reação*. Recife, 1974. 157p. /Tese — Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco/.
- 2 BARRY, R.A. & HINRICH, D.J. Lack of correlative enhancement of passive transfer of delayed-type hypersensitivity and anti-listerial resistance when using concanavalin A-stimulated primed spleen cells. *Infect. Immun.*, 39(3): 1208-1213, 1983.
- 3 BECHELLI, L.M.; HADDAD, N.; GUIMARÃES PAGNANO, P.M.; GARRIDO NEVES, R.; MELCHIOR JUNIOR, E.; CARMINATTI FREGNAN, R. Reaction précoce (Fernandez) chez des enfants et adolescents non-contacts et sans manifestations de lèpre, testes avec lépromine humaine et différentes concentrations de l'antigène du tatou en trois essais à double insu. *Acta Leprol*, (76-77): 181-190, 1979.
- 4 BEDI, B.M.S.; HARRIS, E.B.; NARAYANAN, E.; KIRCHHEIMER, W.F. Delayed hypersensitivity tests with *Mycobacterium leprae* purified protein derivative. *Lepr. India*, 48(1): 8-13, 1976.
- 5 BEIGUELMAN, B. Lepromin reaction: genetics studies including twin pair analysis. *Acta Leprol*, (44): 5-65, 1971.
- 6 BJUNE, G. Significance of immune reactions in leprosy. *J. Oslo City Hosp.*, 30(6/7): 81-100, 1980.
- 7 BJUNE, G. Variation of *in vitro* lymphocyte responses to *M. leprae* antigen in borderline tuberculoid leprosy patients. *Int. J. Lepr.*, 48(1): 30-40, 1980.
- 8 CONVIT, J.; ARANZAZU, N.; ULRICH, M.; ZUNIGA, M.; ARAGON, M.E.; ALVARADO, J.; REYES, O. Investigations related to the development of a leprosy vaccine. *Int. J. Lepr.*, 51(4): 531-539, 1983.
- 9 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): 187-191, 1975.
- 10 DHARMENDRA. Studies of the lepromin test. 3. Preparation and standardization of lepromin. *Lepr. India*, 13(3): 77-80, 1941.
- 11 DHARMENDRA & CHATTERJEE, K.R. Prognostic value of the lepromin test in contacts of leprosy cases. *Lepr. India*, 27(2): 149-152, 1955.
- 12 FARIA, J.L. *Contribuição ao conhecimento da natureza da reação de Mitsuda*. Rio de Janeiro, Departamento de Imprensa Nacional, 1953. 278p. /Tese — Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/.
- 13 FERNANDEZ, J.M.M. The early reaction induced by lepromin. *Int. J. Lepr.*, 8(1): 1-14, 1940.
- 14 FUDEN BERG, H.H.; STITES, D.P.; CALDWELL, J.L.; WELLS, J.V. *Basic & clinical immunology*. 2.ed. Los Altos, Calif., Lange Medical Publications, c1978. 758p.
- 15 HADLER, W.A. & ZITTI, L.M. Estudo da reação da lepromina no rato previamente inoculado com *M. lepraemurium* e com *M. tuberculosis* (BCG) *Rev. Bras. Leprol*, 23(1/4): 53-75, 1955.
- 16 KOOIJ, R. & GERRITSEN, T. Positive "lepromin" reactions with suspensions of normal tissue particles. *Int. J. Lepr.*, 24(2): 171-188, 1956.
- 17 LEFFORD, M.J. & MCGREGOR, D.D. The lymphocyte mediators of delayed hypersensitivity: the early phase cells. *Immunol.*, 34(4): 581-590, 1978.
- 18 LEIKER, D.L. Studies on the lepromin test. I. The influence of the bacillary and tissue components in dilutions of lepromin. *Int. J. Lepr.*, 29(2): 157-167, 1961.
- 19 MITSUDA, K. On the value of a skin reaction to a suspension of leprosy nodules. *Int. Lepr.*, 21(8): 347-358, 1953.
- 20 PETRI, V. *Comparação entre as leituras clínicas histológicas da reação de Mitsuda em indivíduos sadios adultos não comunicantes de hansenianos*. São Paulo, 1982. 115p. /Tese — Escola Paulista de Medicina/.
- 21 PRINCE, J.; DAVIS, M.; RAMU, G. Comparison of the reaction to Dhannendra antigen in the normal skin and in the lesion of leprosy patients. *Lepr. India*, 51(1): 87-95, 1979.
- 22 QUAGLIATO, R. Interpretação das reações limitrofes ou duvidosas do teste lepromínico. *Bol Serv. Nac. Lepra*, 21(1): 13-34, 1962.

- 23 REA, T.H.; GOTTLIEB, B.; LEVAN, N.E. Apparently normal skin in lepromatous leprosy. *Arch Dermatol*, 111(12) 1571-1574,1975.
- 24 RIDLEY, D.S. The dissociation of hypersensitivity and immunity in the spectrum of leprosy., Correspondence. *Int. J. Lepr.*, 50(3): 363-364,1982.
- 25 SHEPARD, C.C. Immunity to leprosy and the Mitsuda reaction. Editorial. *Int. J. Lepr.*, 52(1): 74-77, 1984.
- 26 THOMAS, J.; JOSEPH, M.; RAMANUJAM, K.; CHACKO, C.J.G.; JOB, C.K. Histology of the Fernandez reaction: an appraisal. *Int. J. Lepr.*, 49(1): 1-8, 1981.
- 27 THOMAS, J.; JOSEPH, M.; RAMANUJAM, K.; CHACKO, C.J.G.; JOB, C.K. The histology of the Mitsuda reaction and its significance. *Lepr. Rev.*, 51(4): 329-339, 1980.
- 28 YOUMANS, G.P. & YOUMANS, A.S. Recent studies on acquired immunity in tuberculosis. *Curs. Top. Microbial. Immunol*, 48:129-178,1969.

---

Recebido para publicação em abril de 1985; aceito para publicação em junho de 1985.