

CORRELAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS DA LEITURA CLÍNICA E DO EXAME HISTOPATOLÓGICO DA REAÇÃO DE MITSUDA (*)

L. M. BECHELLI, P. RATH DE SOUZA e R. QUAGLIATO (**)

Introdução

Desde os primeiros trabalhos sobre a reação de Mitsuda, foi-se evidenciando a sua importância na leprologia, tornando-se ela, com o decorrer dos anos, elemento de valor incontestado na apreciação do prognóstico dos casos de lepra. Este fato ficou evidenciado através de diversas publicações — dentre as quais destacamos as de Mitsuda, Bargher, Rotberg, Fernandez, Schujman, Souza Campos, Dharmendra, Cerqueira e outros — e da experiência pessoal dos leprologos.

A importância da lepromino-reação projetou-se também no campo da patologia e da epidemiologia da lepra, permitindo vislumbrar aspectos novos e esclarecer pontos que até então permaneciam obscuros. Por outro lado, proporcionou bases mais sólidas à classificação da lepra e, na profilaxia, veio a permitir o controle seletivo dos comunicantes.

Muito numerosas tem sido as publicações sobre a lepromino-reação, procurando os autores focalizar seu valor prognóstico, especificidade, critério de leitura, preparação do antígeno, frações ativas da lepromina, nomenclatura, histopatologia da reação e outros aspectos, inclusive a influência que sobre ela exerce o B. C. G.

Alguns autores procuraram observar os quadros histopatológicos mais contraditórios nas reações clinicamente positivas e negativas a fim de fixar as características estruturais peculiares a estes resultados; verificaram que a estrutura tuberculóide caracterizava as reações positivas, enquanto as negativas correspondiam a um infiltrado inflamatório banal, pouco intenso.

Neste trabalho também estudaremos as respostas histopatológicas lepromina; todavia, nosso objetivo será apenas o de observar a correlação entre os resultados da resposta clínica (negativa, duvidosa, 1+, 2+ e 3+) e o da respectiva histopatologia.

Como é sabido, o teste lepromínico, desde os seus primórdios até o momento atual, vem sendo apreciado quase exclusivamente pela sua leitura clínica. O exame histopatológico, quando feito, tinha objetivo meramente especulativo, não se lhe dando maior importância no sentido de confirmar ou infirmar o resultado já fixado na leitura clínica, de acordo com os critérios em vigência. Assim sendo, em nosso trabalho procuramos partir do conhecido para o desconhecido, e, por isso, decidimos tomar por base a leitura clínica,

(*) Prêmio João Abílio Gomes, 1957, da Sociedade Paulista de Leprologia. Este trabalho foi apresentado a S.P.L., em maio de 1954, para concorrer a um de seus prêmios. Só em Janeiro do corrente ano foi-lhe conferido o prêmio acima e, daí, o atraso de sua publicação.

(**) L. M. Beebelli: docente livre da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Diretor da Divisão de Dispensário e responsável pela Seção de Epidemiologia do Instituto de Pesquisas do D.P.L. — P. Rath de Souza: Diretor do Instituto de Pesquisas do D.P.L. e chefe da Seção de Anatomia Patológica desse Instituto. — R. Quagliato: chefe do Dispensário Regional de Campinas.

cujo valor estava praticamente assentado, e verificar até que ponto a histologia correria parilhas com os resultados macroscópicos (negativo, duvidoso, 1+, 2+ e 3+).

Vários foram os motivos determinantes da investigação que procuramos levar a efeito:

1.º) à reação fracamente positiva (1+) corresponde sempre uma resposta histologicamente positiva?

2.º) sob o ponto de vista prognóstico, como devem ser considerados os doentes com lepromino-reação fracamente positiva (pápula de 3 a 5 milímetros = 1 cruz, classificação de Madrid) ?

Esta questão interessa também aos estudos de patologia e epidemiologia e deriva da interpretação diversa que lhe dão os autores. Alguns a consideram como índice de defesa, enquanto outros julgam preferível colocá-la ao lado das duvidosas, por não dar segurança ao doente quanto à evolução da enfermidade.

3.º) Há diferenças entre o quadro histológico das reações clinicamente classificadas como 1+ e 2+?

4.º) Relatam alguns autores a evolução desfavorável da moléstia em pacientes com lepromino-reação moderadamente positiva (nódulo com 6 ou mais ram sem necrose 2 cruces), inclusive com evolução para o tipo lepromatoso (L). Embora raros, êstes casos são referidos na literatura. Contrariam eles a opinião já formada sôbre o valor prognóstico da lepromino-reação? Como interpretá-los?

5.º) que valor terão na pratica as respostas que se traduzem apenas por discreta infiltração ou por pequena pdpula que não atinge 3 milímetros de diâmetro?

6.º) a correlação dos resultados da leitura e dos exames histopatológicos poderá sugerir novo critério de leitura da reação de Mitsuda?

Em nosso estudo faremos, inicialmente, MOP, revisão da literatura e, após apresentar o material e técnica, teceremos comentários sobre os resultados obtidos.

O trabalho terá, pois, os seguintes capítulos:

I — Dados bibliográficos

II — Material de estudo e técnica

III — Comentários sobre os resultados obtidos em nosso material de estudo

IV — Sumário e conclusões

V — Documentação

Bibliografia

CAPÍTULO 1.º

Dados bibliográficos

Sumário: Trabalhos das escolas japonesas (Mitsuda, Hayashi, Nagai, Tachikawa), argentina (Schujman, Fernandez) e brasileira (Rabelo e Rotberg, Büngeler e Alayon) ; Pineiro Rodriguez (Cuba). Estudos histológicos da lepromino-reação em cães (Lopes Faria e Feldman, Karlson e Grindlay). Comentários sôbre êstes estudos. Nolasco: correlação da leitura clínica com o respectivo exame histopatológico.

São pouco numerosos os autores que procuraram estudar as alterações histológicas presentes na resposta à lepromina, investigações estas que foram realizadas predominantemente no Japão, Argentina e Brasil. Tinham por obje-

tivo observar a histologia nas reações positivas e negativas, e conhecer a seqüência histológica do teste lepromínico às 48 horas e 10, 20, 30 e até 60 dias após a injeção do antígeno. Faremos uma revisão sucinta dessas publicações, a fim de se apreciar qual o conceito histológico de positividade ou de negatividade da reação de Mitsuda.

Segundo HAYASHI¹¹ (1933), uma descrição das alterações microscópicas da reação foi publicada por MITSUDA, em 1919. Infelizmente, não conseguimos consultar o original e, tão pouco, encontramos referências na bibliografia citada por aquele autor ou na Biblioteca do D.P. L. Afirma HAYASHI que as suas observações confirmam as de MITSUDA: "alterações inflamatórias agudas são vistas pouco depois da injeção, mas tardiamente são substituídas por discretas alterações crônicas. A camada papilar torna-se mais fins e aparecem células epitelióides e gigantes, nas quais muitos bacilos de lepra são fagocitados. Em torno da área de infiltração de células epitelióides e gigantes, há uma camada de linfócitos, onde os bacilos raramente são vistos".

SCHUJMAN¹⁸ (1936), biopsiou reações de Mitsuda positivas, na primeira e segunda semanas e até um a quatro meses após a injeção, tendo verificado histologicamente, na maioria delas:

"infiltração intensa da derme, que em alguns casos se limitava apenas à derme média e profunda, e na maioria a invadia quase totalmente. Êste infiltrado, constituído de células linfocitárias, epitelióides e gigantes de Langhans, localiza-se de preferência em torno dos vasos e *têm tendência* (porém não é obrigatória) a tomar disposição folicular. Observa-se, além disso, congestão pronunciada e edema do tecido conjuntivo, quadro histológico êste que faz lembrar, por seu conjunto, a estrutura da própria lesão da lepra tuberculóide".

"Nos casos de leprolin teste intensamente positivos (com ulceração central) ... verificamos" diz Schujman, "ao lado dos focos foliculares que acabamos de descrever, grandes zonas de necrose e caseose, muito semelhantes às que se encontram na neurite leprosa de tipo caseoso".

Mais adiante, referindo-se aos resultados de novas biopsias praticadas em reações de Mitsuda positivas, assinala que a infiltração, à base de células linfocitárias, epitelióides e gigantes, *às vezes tomava disposição folicular e outras não*.

Em doentes lepromatosos, os cortes do teste lepromínico de uma, duas e quatro semanas evidenciavam estrutura quase normal da pele. "Em alguns casos de lepra muito ativa, apesar de terem sido as biopsias praticadas em pele clinicamente normal, verificou, ao lado do processo inflamatório discreto, causado pela emulsão, focos antigos de infiltração lepromatosa".

Grifamos algumas das afirmações de Schujman, das quais se deduz, entre outros fatos:

1.º) nem todos os infiltrados das reações clinicamente positivas assumem disposição folicular, e

2.º) que em certo número de casos (a minoria), embora seja positiva a leitura da reação, não se encontra infiltrado de células epitelióides.

Em nota preliminar sôbre a alergia histológica da lepra, RABELLO E ROTBERG¹⁶ (1937) "estudaram a histologia dos nódulos produzidos pela intra-dermo-reação positiva de Mitsuda. Encontraram alterações de estrutura tuberculóide, não só nos casos de lepra tuberculóide, o que já estava assente, como também em algumas das reações positivas pouco numerosas, observadas nos casos cutâneos" (possivelmente tuberculóides reacionais?).

Em indivíduos sãos, com lepromino-reação+++ , NAGAI (1938) observou células epitelióides cercadas de grande quantidade de pequenas células redondas e de algumas células gigantes. Em doentes de lepra "nervosa" (indeterminada? tuberculóide?), no material de biopsia praticada no 3.º, 5.º e 8.º dias após a injeção, também verificou infiltrado de células epitelióides, mas em quantidade moderada, cercado de linfócitos. Nos lepromatosos a biopsia foi feita 3, 5, 8, 12, 22 e 34 dias após a injeção. O quadro microscópico desviou-se completamente do dos sãos e dos de lepra "nervosa": o tecido não apresentava sequer uma reação no local da injeção do antígeno; com exceção de alguns histiócitos quase não havia infiltrado celular.

TACHIKAWA¹⁹ (1939) também observou, em dois casos, que a pápula da reação de Mitsuda era, sob o ponto de vista histológico, muito semelhante à estrutura da lesão tuberculóide.

Em doentes de lepra tuberculóide, BUNGELER E FERNANDEZ² (1939 e 1940) observaram necrose fibrinóide 24 horas após a introdução de lepromina, e afirmaram que já no segundo dia depois da feita do teste se pode estabelecer diagnóstico seguro da marcha da reação de Mitsuda. Após duas a três semanas êstes focos de necrose fibrinóide transformaram-se em nódulos organizados, os quais são constituídos principalmente de células epitelióides e gigantes, cuja disposição microscópica reproduz os nódulos da lepra tuberculóide típica.

A necrose fibrinóide na reação de 24 e 48 horas não foi observada por FARIA, J. L.⁷ (1951) e por um de nós (P. R. S.).

ALAYON¹ (1939) estudou a histologia do teste lepromínico nos lepromatosos, tendo observado aos 16 dias, após a injeção,

"pequenas infiltrações linfocitárias e macrocelulares peri-vasculares inespecíficas; outras vêzes, no limite do corpo papilar com a parte superior do córion, um granuloma em forma de estréia e essencialmente constituído por fibroblastos, fibrócitos, macrófagos, alguns linfócitos e pequena neoformação vascular e de fibras colágenas. O quadro histológico corresponde então ao de um tecido de granulação inespecífico (granuloma residual). Neste prazo é sempre bem visível acentuada esclerose e hialinização do córion papilar".

"Após 60 dias, há regressão quase total de todos os fenômenos inflamatórios, persistindo, às vêzes, a hialinização do córion superficial e discretíssimos infiltrados linfocitários perivasculares, de caráter inteiramente inespecífico".

Termina afirmando que, de modo geral, o resultado de suas investigações confirma as feitas por SCHUJMAN e indiretamente as de BÜNGELER e FERNANDEZ, "demonstrando que, habitualmente, as lesões do tecido conjuntivo (Bindegewebes Schaden de ROESSLE), características para um estado de hipergergia, não são encontradas nos testes negativos, como soe acontecer precocemente nos positivos".

Ainda BUNGELER e ALAYON³ (1942), em outro trabalho, expõem os resultados de seus estudos, que são idênticos aos que acabamos de referir.

Em oito biopsias de reação de Mitsuda praticada em doentes de lepra tuberculóide, PIRERO RODRIGUEZ¹³ (1950) observou quadro histológico que se assemelhava grandemente ao observado neste tipo da moléstia.

O estudo histológico da reação de Mitsuda também foi realizado em cães, por FARIA, J. L. (1951) e FELDMAN, KARLSON E GRINDLAY⁸ (1961). O primeiro observou que cães adultos de comunidades não leprosas apresentam reação tardia nodular à lepromina; sua estrutura histológica é tuberculóide. Conforme referimos anteriormente, não observou a necrose fibrinóide em seu

material. FELDMAN e colaboradores não consideram seu material próprio para fornecer informes referentes às alterações estruturais e celulares que se seguem à injeção da lepromina no cão. Assinalam que tardiamente, na evolução do processo reativo, predominavam os histiócitos, com eventual transformação epitelióide em muitas das lesões. Ocorria endarterite, mas células gigantes tipo Langhans não foram vistas.

Da literatura existente sobre o assunto — e poucos são os trabalhos que o focalizam — vemos que existe uniformidade sobre o achado do granuloma inespecífico nas reações lepromínicas negativas. Em relação ao teste de Mitsuda positivo, também há uniformidade em se apresentar a estrutura tuberculóide como característica dessa positividade. Há, porém, certa divergência quanto à frequência com que se apresenta este infiltrado nodular, pois SCHUJMAN o teria observado não em todos os seus casos (como parecem ter verificado os outros investigadores), mas apenas em certo número deles; em alguns, ao que parece, nem células epitelióides teria encontrado (estes achados de SCHUJMAN referem-se às reações fracas e moderadamente positivas). Deixamos de analisar mais detidamente estes trabalhos porquanto não se relacionam de modo direto ao tema que abordamos.

Há na literatura um trabalho, o de NOLASCO¹⁴ (1940), em que se procurou focalizar o assunto sob o mesmo prisma pelo qual orientamos o nosso. Este trabalho destinava-se a verificar o comportamento do teste de Mitsuda na reação leprótica e nele o autor procurou estudar a correlação da leitura (negativa, 1+, 2+ e 3+) com o respectivo exame histopatológico. Fez o teste lepromínico em 35 doentes lepromatosos com reação e em 6 controles (4 "N3" e 2 "L3") (teriam sido realmente lepromatosos?) O critério da leitura parece ter sido idêntico ao adotado mais tarde pela II Conf. Pan-Americana de Lepre, 1948, e VI Congresso Internacional de Leprologia, 1953):

a) Nos 2 casos com resposta+++ (3 cruces), o exame histopatológico evidenciou infiltrado tuberculóide;

b) Nos 5 doentes com reação de Mitsuda ++ (2 cruces), estrutura tuberculóide em 4 deles (80%);

c) Nos 16 pacientes com lepromina fracamente positiva (1 cruz), apenas 3 deles apresentaram a histologia tuberculóide ou "sub-tuberculóide" (19%); nos outros 13 (81%) as alterações histológicas consistiam em infiltrados celulares mais ou menos compactos, com grandes monócitos vacuolizados e células gigantes de corpo estranho (reações falsamente positivas ou "não específicas")

d) Os 18 casos com reações negativas mostraram apenas infiltrado celular discreto;

e) Os bacilos injetados foram demonstrados em grande número no local da injeção, nos casos negativos e fracamente positivos, sendo pouco numerosos nas reações fortemente positivas.

Julga NOLASCO que as reações fracamente positivas (de 3 a 5 mm 1+) devem ser tomadas com reserva, pois as papulas podem representar somente respostas não específicas ou falsas à lepromina injetada.

No material estudado por NOLASCO causa-nos estranheza que se tivessem obtido tantas reações positivas em doentes lepromatosos, o que não é observação comum.

Seus achados confirmam a existência de infiltrado tuberculóide nas reações intensa ou moderadamente positivas; contudo, nestas últimas, este infiltrado não foi evidenciado em alguns casos, embora isso tenha ocorrido pouco frequentemente. Com o seu material, constituído quase que apenas de doentes lepromatosos, é justa a dedução de que as reações fracamente positivas (1+) devem ser tomadas com reserva. Seriam, porém, idênticos os achados se o grupo estudado tivesse predominantemente doentes do grupo indeterminado ou do tipo tuberculóide? Nestes, a leitura de 1+ não corresponderia mais vezes a uma reação histologicamente positiva? Se isso ocorresse, deveríamos conceder valor diferente à leitura de 1+ no lepromatoso e, de outro lado, nos doentes

de tipo tuberculóide e grupo indeterminado, como realmente viemos a observar. Quanto aos resultados baciloscópicos nas reações negativas, nossos achados não concordam com os de NOLASCO, como se verá mais adiante.

CAPÍTULO 2.º

Material de estudo e técnica

Sumário: Material obtido em doentes de lepra e comunicantes. Critério de leitura da reação de Mitsuda. Critério da interpretação histopatológica do material estudado: 1) reação histologicamente positiva; 2) reação histologicamente negativa; 3) histologia falando a favor de reação positiva. Resultados da correlação entre a leitura e o exame histológico.

As reações de Mitsuda foram praticadas em 39 doentes tuberculóides, 42 indeterminados, 34 lepromatosos clinicamente branqueados e 3 dimorfos ("borderline"), assim como em 21 comunicantes (total 139).

Utilizamos lepromina preparada segundo a técnica de Mitsuda-Hayashi, que nos foi cedida pelo Dr. Moacir Souza Lima, diretor do "Instituto Conde de Lara", a quem consignamos nossos agradecimentos.

Em média, 30 dias depois de injetada a lepromina, fazia-se a leitura da reação e praticava-se a biopsia. Nosso desejo era reunir maior número de casos com reações duvidosas, fraca e moderadamente positivas, sendo pequeno o interesse para as reações negativas e fortemente positivas, em que já está definida, de modo nítido, a capacidade de defesa do organismo.

Critérios seguidos na leitura clínica da reação de Mitsuda

Adotamos o critério de leitura do VI Congresso Internacional de Leprologia (Madrid, 1953), que é idêntico ao da 2.ª Conferência Pan-Americana de Lepra, Rio de Janeiro, 1946:

Negativa: ausência de elemento visível ou palpável;

Duvidosa (±): discreta infiltração menor de 3mm;

Positiva (+): infiltração franca, pápula ou nódulo, com o diâmetro de 3 a 5mm no ponto da inoculação.

Positiva (++) Infiltração nodular, maior de 5 mm.

Positiva (+++) quaildo a infiltração se ulcera.

Fazemos notar que o material submetido a exame histológico não era dos melhores, por serem freqüentemente pequenos os fragmentos de pele obtidos na biopsia; esta deve ser generosa e profunda.

Critério seguido na leitura histopatológica da reação de Mitsuda

A reação de Mitsuda tem sido encarada até hoje como teste clínico e sua leitura macroscópica é a que tem interessado mais de perto os leprologistas. A prova disso é que, em congresso internacional, estabeleceu-se critério para a sua leitura, cujo resultado é obtido pela inspeção, palpação e medição de elementos suficientemente objetivos e expresso, em parte, por meio de cruces (+, ++, +++). Já no que se refere à histopatologia da reação as coisas não se passam do mesmo modo. Não se chegou ainda a estabelecer padrões para o seu diagnóstico histopatológico e nem isto nos parece coisa fácil, pois uma preparação histológica, em nosso entender, deve ser muito mais "interpretada" do que "lida" ou "medida". A padronização do diagnóstico microscópico é dificultada ainda mais porque, devido à importância maior que

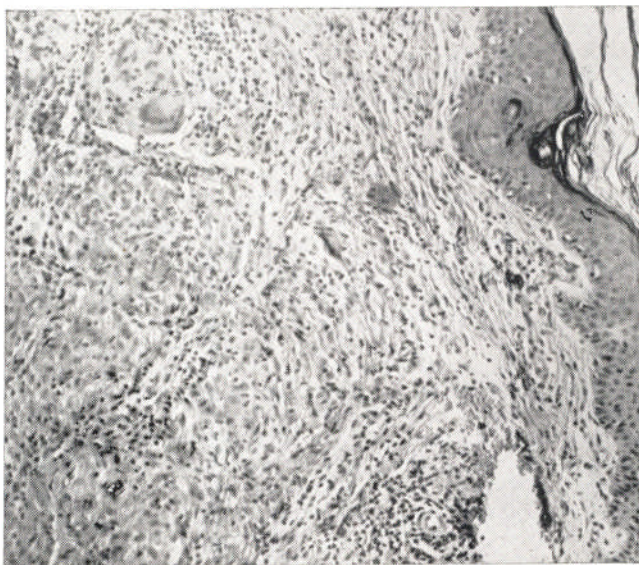
se tem atribuído à leitura clínica, os aspectos histopatológicos da reação têm sido relegados a plano secundário. Não se faz sistematicamente a biopsia das respostas a lepromina. Apenas pequena minoria delas é submetida a exame anatomo-patológico e isso mesmo mais com finalidade especulativa de que prè-priamente diagnóstica. Isto se explica pela dificuldade que muitos leprologistas encontram na obtenção de exames histopatológicos, que dependem de pessoal e de aparelhamento nem sempre disponíveis. Assim mesmo, tem-se conseguido, através do tempo e da observação conjugada de diversos pesquisadores, chegar a uma conclusão mais ou menos generalizada, quanto a estrutura histológica das reações de Mitsuda (R. M.) positivas, pois estas apresentam alterações macroscópicas de porte suficiente a despertar o interêsse para o seu estudo microscópico. Já as reações clinicamente negativas tem sido muito menos estudadas, não só pelo fator psicológico, que contraindica a realização de uma biopsia onde nada existe para ser biopsiado, como também pela dificuldade material de se conseguir, depois de 30 dias, localizar com precisão o ponto em que foi inoculada a lepromina. No estado atual da questão, respeitando a prioridade que até agora se tem concedido ao resultado da leitura clínica da reação de Mitsuda, e diante da inexistência de critério padronizado para a sua interpretação histopatológica, entendemos que não convem, em nossos relatórios anatomopatológicos, dizer se se trata de uma R. M. positiva ou de uma R. M. negativa. Preferimos dizer se o quadro "corresponde" ou "não corresponde" ao das R. M. positivas, isto porque o dado mais seguro que possuímos é o que diz respeito à estrutura histológica das reações positivas que, por este motivo, é tomado como ponto de referência. Isto não quer dizer que não tenhamos, como anatomopatologistas, opinião própria sôbre o que deve ser uma R. M. histologicamente positiva, negativa ou duvidosa. Na interpretação histopatológica da R. M. verificamos a conveniência de basear-nos em um tripe, cujos elementos são: 1.º) intensidade do infiltrado inflamatório provocado pela lepromina; 2.º) sua qualidade (citológica e estrutural) e 3.º) resultado da bacterioscopia nos cortes histológicos que, como veremos, parece-nos muito importante. Êste método histopatológico nos tem sido útil e permitiu-nos chegar a um critério, em parte individual, de interpretação anátomo-patológica da reação de Mitsuda, que temos aplicado em nosso trabalho de rotina e é o mesmo que também usamos no estudo do material dêste trabalho. Vimo-nos obrigados a usar êsse critério, até certo ponto pessoal, porque não temos ainda regras devidamente estabelecidas que nos orientem no diagnóstico microscópico da lepromino-reação. Para que o leitor possa compreendê-lo, descreveremos abaixo, com certo pormenor, os vários quadros histopatológicos que temos encontrado nas respostas à lepromina, distribuindo-os por três itens que representam aquilo que entendemos, sob o ponto de vista puramente anátomo-patológico, que devem ser os quadros de uma R. M. positiva, negativa ou "falando a favor de reação positiva".

1) *Reação de Mitsuda histologicamente positiva (Fig. 1 e 2)* : — O conceito de positividade histológica do teste lepromínico decorre do estudo microscópico praticado em reações clinicamente positivas. Tal estudo tem sido realizado por vários autores, através de apreciável período de tempo e em material suficientemente numeroso. Os achados decorrentes de tôda essa experiência que, de modo geral, concordam com aquilo que nós mesmos temos tido oportunidade de observar, levam-nos à conclusão de que uma reação de Mitsuda, biopsiada aos 30 dias após a injeção da lepromina, deve preencher as seguintes condições para ser considerada histologicamente positiva:

- a) deve-se encontrar infiltrado inflamatório crônico bastante intenso;
- b) tal infiltrado deve ser granulomatoso e constituído predominantemente por células epitelióides;
- c) esse infiltrado deve apresentar estrutura tuberculóide. A nitidez desta pode variar dentro de certos limites. Com efeito, temos visto infiltrados com



*Fig. 1 — Maria A. O. — Ex. hist. n.º 26.280 — Hem.-Eos.
R. M. histológicamente positiva.*



*Fig. 2 — Maria C. — Ex. hist. n.º 27.823 — Hem.-Eos
R. M. histológicamente positiva.*

estrutura folicular, gigantócitos de Langhans, etc., tão tipicamente tuberculóides que chegavam a reproduzir com exatidão as lesões da lepra tuberculóide produzidas em condições naturais. Nem sempre, porém, a estrutura tuberculóide é tão típica. Em muitos casos ela é menos nítida, continuando, entretanto, a satisfazer as condições *a e b*; e

d) a pesquisa de bacilos ácido-resistentes nos cortes histológicos deve ser negativa ou revelar, no máximo, raros bacilos. Consideramos indispensável esta pesquisa porque, a nosso ver, ela constitui verdadeiro teste da capacidade biológica das células que constituem o granuloma, o que reputamos tão importante como o estudo das suas características puramente morfológicas. Nas reações de Mitsuda positivas, de 30 dias, as células revelam capacidade de destruir os bacilos injetados e, por essa razão, a pesquisa de ácido-resistentes nos cortes histológicas é, freqüentemente, negativa. Às vezes encontram-se bacilos, mas sempre em número extremamente reduzido. Dêsde que se note certa facilidade em encontrar bacilos nos cortes deve-se pôr em dúvida a positividade da reação. Devemos esclarecer que, de acôrdo com nossa experiência, temos encontrado apreciável concordância entre o quadro histológico e o bacterioscópico, isto é, entre as 3 primeiras condições e esta última.

2) *Reação de Mitsuda histologicamente negativa* (Fig. 3 e 4) : — Como já dissemos, as reações de Mitsuda *clínicamente* negativas tem sido pouco estudadas microscopicamente, pelas razões já referidas. Nós mesmos, sòmente atra-



Fig. 3 — Francisco P. C. — Ex. hist. n.º 26.060 — Hem.-
-Eos. R. M. histologicamente negativa.

vés dêste trabalho é que viemos a tomar contato mais direto com elas, examinando apreciável material (30 casos). Na caracterização do que consideramos como reação histologicamente negativa achamos de bom alvitre raciocinar por

exclusão, considerando como histologicamente negativas tôdas as respostas à lepromina, cujo quadro histológico visivelmente não preencha os requisitos estabelecidos para as reações positivas. Nestas condições, podem-se verificar os seguintes aspectos:

a) encontra-se, no local em que foi inoculada a lepromina, apenas um infiltrado inflamatório crônico, banal e pouco intenso, constituído por pequenas células redondas, em sua maioria linfócitos, aliado a um estado cicatricial da derme. A pesquisa de bacilos, nestes casos, é em geral negativa, podendo-se, às vezes, encontra-los em pequeno número. Êste aspecto corresponderia à simples involução das alterações provocadas naquele ponto da pele, durante os 30 dias subseqüentes à introdução da lepromina. O desaparecimento ou a redução numérica dos bacilos injetados, poder-se-á explicar admitindo que eles tenham sido removidos do local por um mecanismo que, por ora, não sabemos qual seja. Não é provável que eles tenham sido destruídos "in loco", uma vez que não se encontram, nesse ponto, células capazes de lisá-los.

b) verifica-se no local um infiltrado granulomatoso, mais ou menos intenso, porém sem estrutura tuberculóide e constituído por elementos histiocitarios desprovidos das características das células epitelióides. A pesquisa de bacilos, nêstes casos, revela a sua presença, em número substancial e em situação predominantemente intracelular. Isto nos mostra que, embora o organismo tenha reagido à introdução dos bacilos de Hansen com a formação de um

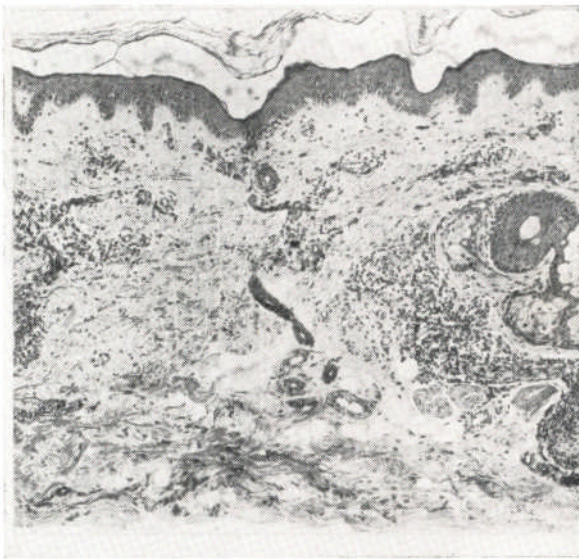


Fig. 4 — Lígia F. — Ex. hist. n.º 27.014 — Hem.-Eos.
R. M. histologicamente negativa.

granuloma, as células que o constituem e que fagocitaram os bacilos, retendo-os no local, não foram capazes de promover a sua destruição, pelo menos nos 30 dias que precederam a biopsia. Êste aspecto pode ser, até certo ponto, comparado ao das lesões lepromatosas produzidas em condições naturais. Nestas últimas, porém, os bacilos estão vivos e, como tal, são capazes de multiplicar-se e de produzir nas células alterações típicas (degeneração gordurosa e conseqüente vacuolização citoplasmática). Estas não se repetem neste tipo de reação

de Mitsuda, uma vez que ela é praticada com bacilos mortos, incapazes de multiplicar-se e talvez de interferir no metabolismo celular. Quando este tipo de resposta histológica coincide com uma leitura clínica positiva, temos então uma reação falsamente positiva. Chamamos a atenção sobre esta eventualidade, pois isto pode explicar algumas reações paradoxais, como, por exemplo, certas respostas clinicamente positivas em portadores de lepra lepromatosa.

c) Pode-se observar, eventualmente, um granuloma com estrutura semelhante à dos granulomas de corpo estranho, com gigantócitos, etc. No interior dos gigantócitos verifica-se a existência de corpos estranhos como, por exemplo, filamentos de algodão acarreitados na filtração da lepromina durante o seu preparo. Nêstes casos achamos que a reação, ao invés de negativa, melhor seria interpretada como não tendo valor algum. Com efeito, a presença de



Fig. 5 — Bráulio V. G. — Ex. hist. n.º 28.321 — Hem.-Eos. Quadro histológico falando a favor de R. M. positiva. Notar que a intensidade da infiltração inflamatória é menor e seu aspecto menos nitidamente tuberculóide do que nas figs. 1 e 2.

(*) Hadler (1953 e 1954), baseado nos estudos experimentais que realizou sobre a leprominoreação na cobaia e no rato, e publicados quando o nosso trabalho já se achava concluído, é de opinião que uma resposta à lepromina só deve ser considerada "histologicamente negativa" quando surgem as chamadas "células leprosas" contendo os bacilos inoculados e incapazes de destruí-los, dando um quadro semelhante ao das lesões lepromatosas produzidas em condições naturais. Somos de parecer que essa conclusão é válida, porém em parte. Com efeito, na espécie humana, temos verificado a existência de reação histologicamente negativa sem "células leprosas", representada apenas por discreto infiltrado inflamatório sem qualquer caráter específico. Este tipo de reação negativa é, no homem, até mais frequente do que o outro e, em nossa opinião, não pode deixar de ser considerado como tal, uma vez que, além do mais, pode ser encontrado em doentes lepromatosos que são, a bem dizer, Mitsuda negativos por definição.

qualquer corpo estranho, capaz por si só de promover a formação de granuloma, invalida a interpretação histológica, pois ficamos na impossibilidade de discernir com segurança se ele foi provocado pelos bacilos ou pelos corpos estranhos concomitantemente injetados.

d) encontra-se um infiltrado com as características dos lepromatosos em regressão, contendo ou não bacilos. Trata-se evidentemente de lesão pré-existente no local da inoculação, onde a pele se apresentava aparentemente sã, iludindo o dermatologista. Embora este aspecto seja inteiramente independente da reação de Mitsuda pròpriamente dita, achamos interessante assinalá-lo aqui, pois o histopatologista menos avisado poderá encontrar dificuldade em interpretá-lo corretamente, sobretudo quando a lesão se apresenta rica em células gigantes, como às vezes sucede nas lesões lepromatosas em regressão.

3) *Reação de Mitsuda cujo quadro histológico "fala a favor de se tratar de reação positiva"* (Fig. 5 a 9) : — Observa-se, nestes casos, um infiltrado inflamatório crônico de certa intensidade, porém não totalmente granulomatoso e nem constituído predominantemente por células epitelióide. Com efeito, a maior parte do infiltrado é constituído por células não epitelióides (linfócitos

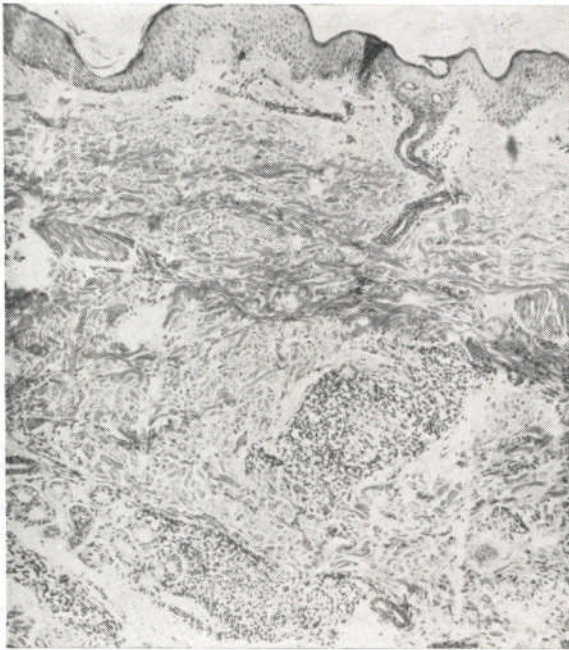


Fig. 6 — Nelson G. — Ex. hist. n.º 28.192 — Hem.-Eos.

Quadro histológico falando a favor de R. M. positiva.

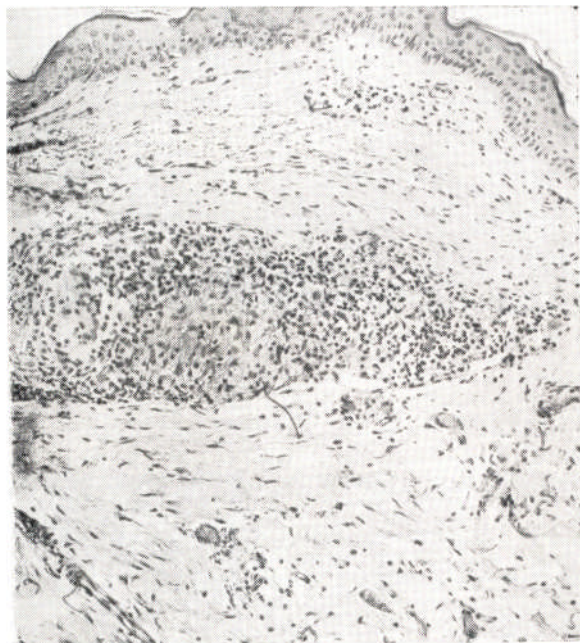
principalmente). As células epitelióides estão presentes, porém em número relativamente reduzido e, aqui e ali, mostram-se agrupadas, numa tendência mais ou menos nítida à formação de estruturas nodulares. Pode-se ver um ou outro gigantócito. Bacilos ausentes ou raros (Fig. 5 e 6).

Outras vêzes, o infiltrado é constituído principalmente por células epitelióides, porém é de pouca intensidade (Fig. 7). Aqui também as células epitelióides reúnem-se, aqui e ali, em estruturas nodulares mais ou menos nítidas,

com ou sem células gigantes. Bacilos também ausentes ou raros. Em raros casos podem-se observar áreas de necrose (Fig. 8). Pode também aparecer um infiltrado constituído por células epitelióides mas cuja estrutura se assemelha mais à do sarcóide de Boeck do que a dos granulomas tuberculóides foliculares (Fig. 9).

Como se vê, nenhum destes três aspectos corresponde exactamente ao quadro que consideramos como padrão para as reacções de Mitsuda positivas.

Por outro lado, vemos também que não se trata de reacções nitidamente negativas, sendo evidente a sua tendência para o lado da positividade.



*Fig. 7 — Alcides A. B. — Ex. hist. n.º 26.476 — Hem.-Eos.
Quadro histológico falando a favor de R. M. positiva.*

Por essa razão preferimos, nêstes casos, dar o seguinte diagnóstico: "o quadro fala a favor de se tratar de r. de Mitsuda positiva".

Relatórios dos exames histológicos: foram agrupados segundo os resultados da leitura clínica (negativa, duvidosa, 1+, 2+ e 3+) e serão referidos no fim do trabalho (na "Documentação"). Propositamente, os exames histopatológicos foram feitos, em boa parte, no desconhecimento da leitura clínica.

Resultados: são reunidos nos quadros anexos.



Fig. 8 — Albano F. — *Er. hist.* n.º 28.493 — *Hem.-Eos.*
 Quadro histológico jaulando a favor de R. M. positiva.
 Notar a existência de pequenas áreas de necrose.

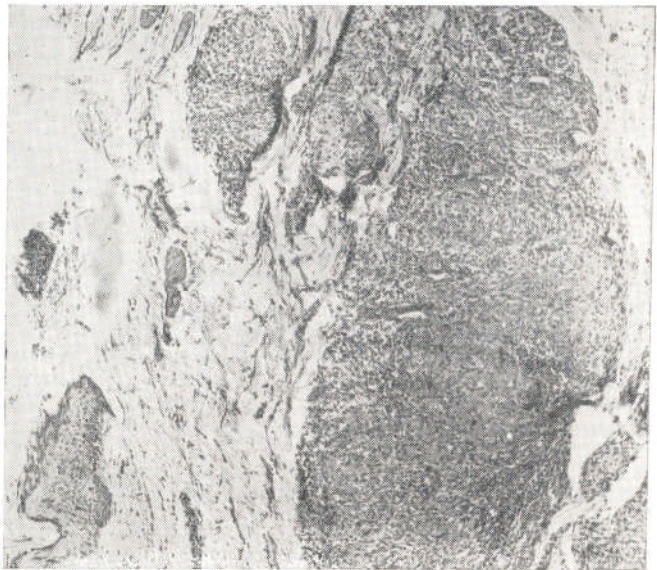


Fig. 9 — Dionísio S. — *Er. hist.* n.º 27.852 — *Hem.-Eos.*
 Quadro histológico jaulando a favor de R. M. positiva.
 Aspecto semelhante ao do sarcoide de Boeck.

QUADRO N.º 1

Reação de Mitsuda: correlação entre o resultado da leitura e o dos exames histopatológicos

Leitura da r. de Mitsuda	Histologia	N.º de casos	%	Total
—	Negativa	27	90,00	30
	Fala a favor de r. positiva	3	10,00	
+ —	Negativa	11	64,7	17
	Fala a favor de r. positiva	6	35,3	
+	Negativa	5	11,6	43
	Fala a favor de r. positiva	12	27,9	
	Positiva	26	60,5	
			88,4	
++	Negativa	6	17,6	34
	Fala a favor de r. positiva	8	23,5	
	Positiva	20	58,8	
			82,3	
+++	Negativa	0		13
	Fala a favor de r. positiva	2	15,4	
Ulcerado sem nódulo	Positiva	11	84,6	2
	Negativa	2	100%	

CAPÍTULO 3.º

Comentários sobre os resultados obtidos em nosso material de estudo

Sumário: histologia falando a favor de se tratar de reação positiva. A correlação clínico-histológica na reação negativa, duvidosa, 1+, 2+ e 3+. Idem, relativamente aos tipos clínicos de lepra. Grau de intensidade das reações histologicamente positivas em correlação com a leitura clínica. Valor prognóstico da reação de Mitsuda em relação aos dados clínicos e aos achados histopatológicos. Deduções gerais.

Histologia falando a favor de se tratar de reação positiva: Vimos, no capítulo precedente, os critérios adotados na interpretação dos exames histopatológicos do teste lepromínico. As reações com histologia positiva e negativa indicariam, respectivamente, resistência eficiente e deficiente do organismo frente ao "M. leprae". Entretanto, como considerar os testes cuja histologia fala a favor de se tratar de reação positiva ("f. a f. r. p.")? Histologicamente, aproximam-se das reações nitidamente positivas, mas sob o ponto de vista prognóstico indicariam também resistência eficiente, embora menos pronunciada, contra os bacilos de lepra? A resposta a essas perguntas não têm mero valor especulativo e tentaremos dá-la a fim de melhor analisar os resultados apresentados nos quadros 1, 2 e 3. Para isso, apresentaremos os seguintes fatos:

1) Nas reações fracas (1+) e moderadamente positivas (2+), SCHUJMAN já observara que o infiltrado é constituído de células linfocitárias, epitelióides e gigantes tipo Langhans, que têm tendência (não obrigatória) a assumir a disposição folicular ("as vezes tomavam disposição folicular, outras, não"). Parece-nos que, para ele, um e outro aspecto indicariam reação histologicamente positiva. Esta positividade alcançaria sua expressão máxima nos testes intensamente positivos na leitura (com ulceração central).

2) Observamos pacientes de lepra tuberculóide com lepromina moderadamente positiva (2+) e com histologia "falando a favor de reação positiva", que, seguidos durante 5 anos, tiveram a regressão de suas raras lesões e estão prestes a receber alta definitiva.

3) A lepra tem evolução favorável em doentes com lepromina 1+, 2+ e 8+ (sobretudo nas duas últimas), tal como o observaram FERNANDEZ (cit. LIMA, M. S.¹² (1938), DHARMENDRA e JAIKARIA⁶ (1942), ROTBERG (1945), CAMPOS, N. S. e LIMA, L. S.⁴ (1950), outros leprólogos e nós mesmos, em dispensários. É de se supor — como ocorreu em nosso material — que nesse grupo de 1+ e 2+ à leitura clínica, houvesse certo número de casos com histologia falando a favor de reação positiva. A despeito disso, evolução em geral favorável da moléstia.

4) Observamos doentes portadores de lepra tuberculóide tórpida — forma "polar" benigna (RABELLO) — com teste lepromínico moderadamente positivo, cuja histologia não era nitidamente positiva e sim falava a favor de se tratar de uma reação positiva (v. quadro n. 3).

Diante destes elementos parece que a histologia falando a favor de reação positiva possa indicar estado eficiente de resistência, embora sem o grau de segurança das reações histológicas nitidamente positivas.

Tendo, pois, por base os dados histológicos, clínicos e evolutivos, parece-nos que este quadro (f. a f. r. p.) deveria ser considerado como reação positiva, embora esta positividade não se revele com a mesma nitidez das reações histológicas até agora reputadas francamente positivas. Pensamos que talvez seja mais acertado englobá-lo no grupo das reações positivas, que compreenderia as fracamente positivas e as fortemente positivas.

QUADRO N.º 2

Teste de Mitsuda: correlação entre os resultados da leitura e do exame histopatológico (com discriminação do tipo clínico dos doentes e exames baciloscópicos)

Leitura da reacção de Mitsuda (30 dias)	Doentes de lepra e comunicantes (*)	EXAMES HISTOPATOLOGICOS							inf. lepromatoso em regressão (hist. neg.)
		Reacção histopatológica negativa		Histologia falando a favor de r. positiva		Reacção histológica +			
		sem bacilos	c/bacilos	sem bacilos	raros bacilos	sem bacilos	raros bacilos	raros bacilos	
— 30 casos	comunicantes	1		1					
	L. br.	7	11		1				2
	I		3		1				
	Tr	2							
	dimorfo	1							
+ 17 casos	L. br.	2	4		2				
	I	3	2	1	3				
	comunicantes			3	3	3	1		
+ 43 casos	L. br.		1	1					1
	I	1		3			12	2	
	T						2	1	
	Tr	1		2			2	2	
	Dimorfo		1					1	
++ 34 casos	comunicantes	2			1		5		
	I	2		1			6	1	
	T			4			1	1	
	Tr	2		1	1		3	3	
	comunicantes						1		
+++ 13 casos	I			1					
	T						1		
	Tr			1			8	1	
	L. br.	1							1

(*) L. br. = Lepromatose branqueada I = Lepra indeterminada T = Lepra tuberculóide Tr = Lepra tuberculóide em reacção

Correlação entre os resultados da leitura e do exame histológico, apreciadam cada tipo de lepra e nos comunicantes.

Doentes de lepra e comunicantes	Leitura da reacção de Mitsuda	EXAME HISTOPATOLÓGICO			Total
		Negativo	Falando a favor da r. positiva	Positivo	
L. lepromatose bran- queada	— + + +	20 (95,2%) 6 (75 %) 2 (66,7%) 2	1 (4,8%) 2 (25 %) 1 (33,3%)		21 8 3 2 34
TOTAL		30 (88,2%)	4 (11,8%)		
L. Indeterminada	— + + ++ ++ ++	3 (75 %) 5 (55,5%) 1 (5,5%) 2 (20 %)	1 (25 %) 4 (44,5%) 3 (16,7%) 1 (10 %) 1		4 9 18 10 1
TOTAL		11 (26,2%)	10 (23,8%)	22 (50,0%)	42
L. tuberculóide tór- pida	+ ++ ++ ++				3 6 1
TOTAL		0	4 (40 %)	6 (60 %)	10
L. tuberculóide rea- cional	— + ++ ++ ++	2 1 (14,3%) 2 (20 %)			2 7 10 10
TOTAL		5 (17,2%)	5 (17,2%)	19 (65,6%)	20
Lepra grupo dimorfio	— +	1 1			1 2
TOTAL		2	1	1	3
Comunicantes	— + ++ ++ ++	1 2 (25 %)	1 6 (60 %) 1 (12,5%)		2 10 8 1
TOTAL		3 (14,3%)	8 (38,1%)	10 (47,6%)	21

Correlação clínico-histológica da reação de Mitsuda em nosso material:

Em nosso material, destacamos os seguintes fatos:

1) *Reação de Mitsuda clinicamente negativa*: em caso algum entre os 30 biopsiados se evidenciou, a. histologia, o infiltrado tuberculóide correspondente ao das reações nitidamente positivas. Em 27 (90% dos casos) verificamos infiltrado inflamatório crônico sem caráter específico (histologia negativa); em dois dales, com lepra lepromatosa branqueada, observamos também infiltrado lepromatoso em regressão (corresponderia a um processo não evidenciado clinicamente em nossas revisões, no local em que se injetara o antígeno). Todavia, em três casos, encontrou-se infiltrado inflamatório com tendência à formação de estruturas nodulares (falando a favor de reação positiva). Embora classificados como negativos na leitura, a possível que nestes casos houvesse infiltração muito discreta, que não nos induziu nem a colocá-los no grupo das reações duvidosas.

2) *Reação de Mitsuda duvidosa* (infiltração discreta ou pápula que não atinge 3mm: dentre 17 casos, em 11 a estrutura inflamatória correspondia das reações negativas (64,7%) ; os seis restantes (35,3%) apresentavam histologia que falava a favor de se tratar de reação positiva.

Pela apreciação conjunta dos resultados dos exames histológicos em reações clinicamente negativas e duvidosas, vê-se que 9 casos (19,1%) apresentavam resposta histológica falando a favor de uma reação positiva. A percentagem destes casos seria bem mais elevada se, do grupo estudado, tivéssemos excluído os doentes de lepra lepromatosa branqueada. Êste fato merece destaque, pois evidenciaria a existência de certa defesa em quase 40% de doentes de lepra indeterminada e tuberculóide ou comunicantes, nos quais a leitura clínica da reação leprominica foi duvidosa (e até negativa).

3) *À leitura da reação de Mitsuda fracamente positiva (1+)* corres-pondeu:

a) infiltrado inflamatório crônico tuberculóide (histologia positiva), abacilar ou com raros bacilos, em 26 casos (60,5%)

b) infiltrado inflamatório crônico com tendência à formação de estruturas nodulares (histologia falando a favor de reação positiva) em 12 casos (27,9%);

c) Infiltrado inflamatório crônico, sem caráter de especificidade, em 5 casos (11,6%); em dois destes, observamos também infiltrado lepromatoso em regressão (tratava-se de dois doentes lepromatosos branqueados).

Portanto, podemos ressaltar os seguintes fatos:

I — Em doentes lepromatosos com reação de Mitsuda clinicamente igual a uma cruz, não se pode considerá-la como índice de defesa eficiente contra a lepra, a não ser depois de um exame histológico, para se comprovar o real valor da leitura clínica. Esta orientação é imprescindível nos estudos sôbre mutações da lepromino-reação com B.C.G., sultanas e outros agentes terapêuticos.

II — Nos pacientes com lepra I ou T ou nos comunicantes, a leitura de uma cruz raramente (5,7%) corresponde a uma histologia negativa; a resposta histológica é nitidamente positiva em cerca de dois terços dos casos e nos restantes (carca de 30%) correspondia a um quadro que falava a favor de reação positiva. Assim, em quase todos aqueles casos, a lepromino-reação de uma cruz vale, na realidade, por uma reação histológica fraca ou fortemente positiva, semelhante como se verá depois, as reações de duas cruzes. Nossos resultados divergem dos obtidos por NOLASCO (por ter sido diferente o material estudado, predominando os doentes lepromatosos no dêste A.)

A lepromina 1+ indicaria, pois, resistência eficiente, a não ser nos lepro-matosos, branqueados ou não.

Diante dêstes achados, julgamos que o regulamento de altas deveria ser modificado na parte referente à alta definitiva, a qual poderia ser concedida

também aos pacientes com lepromina 1+ desde que a histopatologia confirmasse esta positividade.

4) — *Reações de Mitsuda moderadamente positivas (2+):*

- a) em sua maioria (58,8%), traduziam-se por histologia nitidamente positiva.
- b) em 23,5% evidenciavam-se por infiltrados inflamatórios crônicos, com tendência à formação de estruturas nodulares (histologia falando a favor de reação positiva).
- c) em 17,6% dos casos correspondiam a infiltrado inflamatório crônico sem caráter específico.

Os exames, em nosso material, evidenciaram considerável semelhança histológica das reações lepromínicas fracas (1+) e moderadamente positivas (2+). É possível que outros estudos venham a confirmar os nossos, pois, na realidade, os limites que separam uma reação fracamente positiva de outra moderadamente positiva são freqüentemente artificiais (faz-se, aliás, idêntica crítica para outras reações).

Nossos achados indicariam, ainda, que uma lepromino-reação de duas cruzes pode, embora raramente, corresponder a uma histologia negativa, o que explicaria a eventual evolução menos favorável da moléstia em alguns doentes com esta resposta à lepromina. Deve-se porém, ter em mente que tais casos são raros, segundo a observação que se faz em dispensários, e não podem diminuir o valor prognóstico que justamente se concede à reação de Mitsuda. Todavia, a verificação feita sugere a conveniência de se pedir o exame histo-patológico das reações 2+ nos casos de lepra indeterminada e sobretudo nos lepromatosos branqueados, candidatos à alta definitiva.

5) — *Nas reações de Mitsuda fortemente positivas (3+)* não observamos histologia negativa; em todos estavam presentes típicos infiltrados tuberculóides (84,6+) ou infiltrados com tendência à formação de estruturas nodulares (2 casos — 15,4%). Possivelmente, o quadro histológico nêstes dois casos dependeria do fato de ter a biopsia retirado apenas a parte periférica do nódulo ulcerado. Os exames histológicos confirmam o valor prognóstico que sempre se atribuiu às reações de 3+ (fortemente positivas).

6) — *A reação ao antígeno lepromínico, consistindo em ulceração desprovida de infiltração, pápula ou nódulo*, correspondeu histologicamente a infiltrado inflamatório crônico, sem caráter de especificidade, sendo portanto negativa. Esta observação foi feita em dois doentes lepromatosos clinicamente branqueados. Teria sido a ulceração conseqüente a uma infecção secundária ou provocada artificialmente pelo doente? De qualquer maneira, seja qual fôr a resposta a essas perguntas, deve-se ter muito cuidado para não se classificar como reação fortemente positiva, as respostas dêste tipo, sobretudo em casos de lepra lepromatosa branqueada, nos quais o teste lepromínico costuma ser negativo.

*Verificações do grau de intensidade das reações histologicamente positivas,
em correlação com a leitura clínica*

O exame histológico foi feito ignorando-se qual o resultado da leitura clínica da reação de Mitsuda.

Em cada caso anotou-se a qualidade e a intensidade do infiltrado, assim como a presença de bacilos, após o que se fazia a classificação histológica da reação de Mitsuda. Só depois de classificados histologicamente o grupo de lâminas estudadas, é que se procurou tomar conhecimento do resultado daquela leitura.

Nos casos de leituras clínicas de uma cruz e duas cruzes, em que a histologia evidenciou o infiltrado típico das reações positivas, não houve diferenças sensíveis na qualidade e na intensidade do infiltrado. Portanto, com a histologia não foi possível diferenciar uma reação que clinicamente era moderadamente positiva (++) , de outra, considerada fracamente positiva (+);

As leituras de +++ corresponde, freqüentemente, ao exame histológico, infiltrado mais intenso, com qualidade semelhante à das reações de 1+ e 2+.

O exame histológico funciona, pois, no sentido de se determinar a positividade real da resposta ao antígeno. Todavia, em geral, não permite distinguir a intensidade da reação em correspondência à leitura de 1+ e 2+. Em relação à de 3+, isto pode ser feito freqüentemente.

A histologia poderia talvez fornecer elementos mais seguros para classificar uma resposta inflamatória como sendo 1+ e 2+, desde que, ao se fazer a biopsia, se retirasse um fragmento que contivesse toda a resposta ao antígeno. O histopatologista deveria, depois de 24 horas de fixação ao formol, ter o cuidado de dividir êsse material passando pelo centro da papula ou nódulo a fim de permitir que nos cortes a lesão se apresente com seu diâmetro máximo.

Anote-se que em respostas de 2+, não positivas histologicamente, o aspecto macroscópico traduzia, naturalmente, a intensidade do infiltrado e não a sua qualidade (biopsia 26.125). Por, outro lado, em certos casos com reação de Mitsuda negativa a histologia permite evidenciar discreta infiltração.

Correlação entre o resultado da leitura e a do exame histológico em cada tipo da lepra e nos comunicantes

Além dos comentários já feitos anteriormente sobre os achados histológicos que correspondem às reações negativas, duvidosas, 1+, 2+ e 3+, podemos anotar o seguinte:

1) na *lepra lepromatosa* são raros os pacientes com lepromina fracamente positiva (1+) (apenas 3) e, por isso, não se pode fazer dedução segura sobre seu significado histológico; tende a corresponder à histologia negativa e nenhum deles apresentou quadro histológico nitidamente positivo. É evidente a diferença de comportamento relativamente ao outro tipo polar, a lepra tuberculóide tórpida.

2) na *lepra indeterminada* (L. I.) e *tuberculóide reacional* (L. Tr.), assim como nos *comunicantes*, o teste fracamente positivo (1+) via de regra se traduz por histologia nitidamente positiva ou falando a favor de reação positiva. Portanto, esta reação de 1+ nos doentes indeterminados e tuberculóides e nos comunicantes em geral pode ser interpretada como indicando resistência eficiente ao "M. leprae".

3) os testes moderadamente positivos (2+), observados em doentes de *Lepra indeterminada*, *tuberculóide tórpida* e *tuberculóide reacional*, assim como nos *comunicantes* (não na lepra lepromatosa e nos dimorfos), de modo geral apresentam quadro histológico semelhante (no tipo de reação e na freqüência) ao dos testes fracamente positivos (+). Embora raramente, também neles pode observar-se histologia negativa (com exceção dos pacientes de lepra tuberculóide tórpida).

4) na *lepra tuberculóide tórpida* caso algum teve teste lepromínico negativo e, não importa a intensidade da resposta (1+, 2+ ou 3+), a histologia negativa jamais foi verificada em nosso material. Êste achado traz outra confirmação à reconhecida benignidade deste tipo de lepra, no qual se poderia prescindir de um teste lepromínico para se avaliar o prognóstico. Conforme a experiência uniforme dos leprólogos, e como o afirmou LIMA, M. S.12 (1938), "firmado o diagnóstico clínico de lepra tuberculóide, já temos "ipso facto" o prognóstico", julgando êle desnecessária a feitura da lepromino-reação para se obter informes sobre a evolução futura da moléstia.

5) A histologia é negativa em quase todas as lepromino-reações praticadas em doentes lepromatosos; na lepra I e Tr esta negatividade estava presente apenas em 26,2% e 17,2% dos doentes, respectivamente. Na lepra tuberculóide tórpida, caso algum teve reação histologicamente negativa, como já referimos. Entre os comunicantes a negatividade ocorreu em 14,3% deles.

Estas percentagens poderão, naturalmente, sofrer oscilações, na dependência do número maior ou menor de pacientes com reações negativas ou positivas que fizeram parte dos grupos estudados. Todavia, julgamos interessante assinalar os dados acima, por ter sido o material reunido ao acaso, sem seleção prévia dos doentes (seja quanto ao tipo clínico, seja quanto à resposta lepromínica).

Sob o ponto de vista histológico deduzimos que o valor da lepromina clinicamente igual a 1+ é diferente segundo as formas de lepra: nos lepromatosos corresponde via de regra a uma reação falsamente positiva, enquanto nos indeterminados e sobretudo nos tuberculóides a uma reação histologicamente positiva ou falando a favor da positividade.

Valor prognóstico da reação de Mitsuda em relação aos dados clínicos e aos achados histopatológicos

Está hoje sólidamente assente o valor prognóstico do teste lepromínico, através de certo número de investigações clínicas e da experiência dos leprólogos em sanatórios, dispensários e preventórios. Para citar alguns dos autores que estudaram particularmente este assunto, referimos a contribuição trazida por FERNANDEZ; DHARMENDRA e JAIKARIA⁶ (1942); ROTBERG¹⁷ (1944), e CAMPOS, N. S. e LIMA, L. S.⁴ (1950).

"Em doentes (negativados?) observados durante um ano, FERNANDEZ (cit. M. SOUZA LIMA, 1938) verificou 43% de recidivas entre os lepromino-negativos e apenas 12,9% e 6,6% nas lepromino-reações de 1+ e 2+, respectivamente; ausência de recidivas entre os fortemente positivos.

DHARMENDRA e JAIKARIA (1942), afirmam que o valor prognóstico do teste lepromínico é definido, o resultado positivo indicando bom prognóstico e o negativo mau prognóstico. Além disso, o prognóstico é influenciado pelo grau de positividade da reação: quanto mais intensa melhor o prognóstico.

Estudando a evolução de 445 enfêrmos durante 5-6 anos, ROTBERG (1944) verificou ter havido 59,3% e 31,6% de reativações do tipo lepromatoso, respectivamente entre 91 casos lepromino-negativos e 101 lepromino-positivos 1+, ao passo que entre 106 casos com 2+ e 147 com 3+ houve apenas 12,2% e 4,7% de reativações, respectivamente, e tôdas elas do tipo tuberculíide. Esclarece que houve preponderância de formas anteriormente bacilíferas ou lepromatosas nos casos negativos e fracamente reativos à lepromina e de formas tuberculóides nos casos fortemente reativos (++ e + ++). Focalizando particularmente a lepra indeterminada, houve reativação lepromatosa em 47,6% dos lepromino-negativos e em 25% dos fracamente positivos; nos de 2+ e 3+ também houve reativação, mas com as características da lepra tuberculóide reacional (em 11,8% e 1,7%, respectivamente).

CAMPOS, N. S. e LIMA, L. S. (1950), referem as suas conclusões sobre o assunto, fruto de mais de um decênio de aplicação do teste lepromínico nas crianças recolhidas em dois preventórios para filhos de doentes de lepra. "O seu valor prognóstico entre os conviventes, resulta seguro da observação de quase uma centena de crianças que apareceram doentes nesses anos decorridos. Tôdas elas tinham a

lepromino-reação negativa. Nenhuma criança lepromino-positiva ficou doente, com exceção de algumas raras que apresentaram forma clínica benigna, tuberculóide, que não justificariam sua transferência para o hospital".

Alguns dos dados referidos permitem apreciar o valor prognóstico da lepromina em relação aos resultados negativos, 1+, 2+ e 3+. Que valor prognóstico terão êstes mesmos resultados apreciados em função do respectivo quadro histológico? Como já vimos, nos casos com leitura clínica negativa a histologia também costuma ser negativa; nos de leitura duvidosa, excluídos os testes feitos em doentes lepromatosos, em quase 40% dos casos a histologia pode evidenciar resistência mais ou menos eficiente, em virtude da presença de infiltrado que fala a favor da reação positiva.

Isto explicaria a existência de reativações tuberculóides em doentes lepromino-negativos ou duvidosos (conforme observa ROTBERG 1944) e o decurso favorável de muitos destes casos. Os têstes fraca e moderadamente positivos (1+ e 2+) teriam o mesmo valor prognóstico, de acordo com o material que reunimos, no qual evidenciamos grande semelhança histológica, seja na qualidade e intensidade dos infiltrados, seja quanto à freqüência de cada tipo de infiltrado. A histologia das reações fortemente positivas (+) indica a resistência eficiente dêstes casos.

Ao considerar o valor prognóstico do teste lepromínico, apreciado pela histologia, evitamos de nos estender, já que antes havíamos abordado de modo indireto e mais detidamente êste tópico, ao estudar a correlação clínico-histológica da reação. É preciso notar que o quadro histológico traduz o estado de resistência do organismo em determinado momento, quando a biopsia é praticada. Os estudos clínicos permitem avaliar mais precisamente o valor prognóstico da reação porque o fazem de modo dinâmico, acompanhando a evolução dos casos testados durante anos. Todavia, o seguimento dos casos agora biopsiados, permitirá, dentro de alguns anos, apurar melhor a importância da histologia na determinação do valor prognóstico da lepromina.

Bacterioscopia nos exames histológicos da reação de Mitsuda

No quadro n. 2, pode-se apreciar o resultado dos exames bacterioscópicos nos cortes, em correlação com os infiltrados presentes. Êste tópico já foi considerado no II Capítulo (Material de estudo e técnica), quando expuzemos o critério seguido na interpretação histopatológica do material apresentado.

Resultados clínico-histopatológicos da lepromina em dois têstes feitos no mesmo paciente: êstes resultados podem ser apreciados em 3 enfêrmos e em um comunicante que veio a se tornar doente de lepra:

1) Dovílio C. — Doente de lepra indeterminada em 10/3/1953 (reação lepromínica duvidosa) e Tr em 13/3/1954 (lepromina 3+). A histopatologia foi negativa no primeiro teste e positiva no segundo.

2) Francisco P. C. — Tuberculóide reacional? A lepromina foi negativa em 11/7/1952 e 1+ em 26/4/1954. A histopatologia correspondia às reações negativas no primeiro têste e as reações positivas no segundo.

3) Augusto A. — Comunicante, em 26/2/1953, quando se fez o primeiro têste e biopsia (negativa a leitura e histopatologia correspondendo à das reações negativas). Era portador de lepra indeterminada quando se fez o segundo têste, em 14/4/1954: R. Mitsuda duvidosa e histopatologia falando a favor da positividade.

4) Braulio V. G. — lepra lepromatosa clinicamente branqueada. Em 28/4/1953, reação de Mitsuda negativa, com muito discreto espessamento ao nível do ponto da injeção: histopatologia falando a favor de reação positiva. Em 6/10/1953, teste de Mitsuda negativo e histopatologia correspondendo às reações negativas.

Os dados evidenciam a possibilidade da positivação da lepromina na leitura clínica (o que é fato já sobejamente observado) com histopatologia falando a favor dessa positividade ou correspondendo às reações francamente positivas (casos 1, 2 e 3). O que interessa de modo especial foi o fato verificado no doente de lepra lepromatosa (n. 4), em que se observou de início estrutura falando a favor de reação positiva, a qual não foi confirmada em um segundo teste e biopsia. Êste fato evidencia mais uma vez como as reações lepromínicas em doentes lepromatosos devam ser confirmadas ate por mais de um exame histológico, pois em enfeirmos dêste tipo pode haver, e talvez seja o comum, uma instabilidade na reação estrutural quando esta assume aspecto favorável, como aconteceu no caso acima.

Deduções gerais

Como se poderia prever, aos testes lepromínicos negativos e fortemente positivos (3+) correspondem, também, aspectos histológicos extremos: nas primeiras, histologia quase sempre negativa e nunca nitidamente positiva, enquanto nas lepromino-reações de 3+ jamais se evidenciou histologia negativa, sendo, via de regra, francamente positiva.

A lepromino-reação positiva é interpretada como expressão de certo grau de resistência ao "M. leprae", diretamente proporcional ao grau de positividade (Relatório da Comissão de Imunologia, VI Congresso Internacional de Leprologia, Madrid, 1953), e, por isso, foi com surpresa que verificamos ser muito semelhante a histologia dos testes de 1+ e 2+.

Na verdade, esta semelhança histológica é tanto mais admissível pelo fato de que entre os testes de 1+ e 2+ existe apenas um limite artificial fixado pela medida de 2mm: nódulo ou pápula medindo de 3 a 5 mm, lepromina 1+; nódulo maior de 6mm, lepromina 2+.

Nos doentes de lepra lepromatosa involuída com lepromino-reação fracamente positiva, (1+) (e jamais observamos nêles resultados de 2+ e 3+) julgamos necessária a prática da biopsia, a fim de se afastar a possibilidade de que se trate de falsa positividade.

A cicatriz deixada no ponto de inoculação da lepromina, em geral corresponde a uma reação positiva. Entretanto, é necessário ter presente, sobretudo para as cicatrizes pequenas, que medem poucos milímetros, que podem ser provocadas inclusive por infiltrados não tuberculóides, desde que tenham certo grau de intensidade.

O estudo clínico-histológico levado a efeito, sobretudo ao evidenciar grande semelhança no comportamento das reações de 1+ e 2+, talvez possa no futuro, com a ampliação das observações, auxiliar a estabelecer novo critério de leitura do teste de Mitsuda. Um dos pontos a discutir seria a fusão das reações 1+ e 2+ no mesmo grupo, passando-se então a ter reações negativas duvidosas, + (correspondendo à atual + e ++) e ++ correspondendo aos testes fortemente positivos, atual +++).

Os resultados dos exames demonstram que a reativação ou o agravamento da moléstia em doentes com teste de Mitsuda 1+ e 2+ (e eventualmente sua passagem para a lepra lepromatosa), teria ocorrido porque estas respostas correspondiam, muito provavelmente, a reações histologicamente negativas ou sem nítida positividade. Fatos desta natureza não invalidam o valor prognóstico da lepromino-reação.

CAPÍTULO 4.º

Sumário e Conclusões

O estudo realizado teve por finalidade elucidar os seguintes pontos;

1) À reação fracamente positiva (1+) corresponde sempre uma resposta histologicamente positiva?

2) Sob o ponto de vista prognóstico, como devem ser considerados os doentes com lepromino-reação fracamente positiva (1+)? Alguns a consideram como índice de certa defesa, enquanto outros a julgam como resposta duvidosa, não dando segurança ao doente.

3) Há diferenças entre o quadro histológico das reações clinicamente classificadas como 1+ e 2+?

4) Relatam alguns autores a evolução desfavorável da lepra em pacientes com lepromino-reação moderadamente positiva (2+), inclusive com evolução para o tipo lepromatoso? Contrariam estes casos a opinião já formada sobre o valor prognóstico da lepromino-reação? Como considerá-los?

5) Que valor terão na prática as respostas classificadas como duvidosas e que se traduzem apenas por discreta infiltração ou por pequena pápula que não atinge 3 mm?

6) A correlação dos resultados da leitura e dos exames histopatológicos poderá sugerir novo critério de leitura da reação de Mitsuda?

Com esses objetivos fizemos a biopsia da resposta à lepromina cerca de 30 dias após a injeção, em 21 comunicantes e em 118 doentes de lepra. Adotamos o seguinte *critério na interpretação histopatológica do material de estudo*:

1) *Reação de Mitsuda histologicamente positiva*: infiltrado inflamatório crônico de certa intensidade, granulomatoso e constituído predominantemente por células epitelióides, assumindo estrutura tuberculóide. Bacilos ácido-resistentes ausentes ou raríssimos.

2) *Reação de Mitsuda histologicamente negativa*: infiltrado inflamatório crônico banal (bacilos em geral ausentes ou em pequeno número) ou granulomatoso, sem estrutura tuberculóide e constituído por elementos histiocitários sem as características das células epitelióides (bacilos presentes em número substancial). Pode-se encontrar infiltrado lepromatoso em regressão, tratando-se, evidentemente, de lesão pré-existente no local da injeção.

3) *Teste lepromínico cujo quadro fala a favor de se tratar de reação positiva*: infiltrado inflamatório crônico de certa intensidade, porém não totalmente granulomatoso e nem constituído predominantemente por células epitelióides; aqui e ali mostram-se agrupadas, numa tendência mais ou menos nítida à formação de estruturas nodulares. Pode-se ver um ou outro gigantócito. Bacilos ausentes ou raros.

Os resultados foram reunidos em 3 quadros e em 1 gráfico, e apreciados sob diferentes aspectos:

1) *Histologia falando a favor de se tratar de reação positiva*: Tendo por base dados histológicos, clínicos e evolutivos, parece-nos que este quadro deveria ser considerado como reação positiva, embora esta positividade não se revele com a mesma nitidez das reações histológicas até agora reputadas francamente positivas. Pensamos que seja mais acertado englobá-lo no grupo das reações histopatologicamente positivas, que compreenderia as fracamente positivas e as fortemente positivas. Todavia, insistimos em que este quadro estrutural deverá ser apreciado em função das formas clínicas, e precisamente com a exclusão da lepromatosa, pois em um enfermo portador deste tipo de lepra (ns. 5 e 11 da documentação, no grupo dos lepromino-negativos), em que se repetiram o teste e a biopsia, verificou-se a instabilidade da resposta histológica, a princípio falando a favor de reação positiva e, poucos meses depois, correspondendo a uma reação negativa.

2) *Correlação entre o resultado da leitura clínica e do exame histopatológico da reação de Mitsuda*:

a) *Reação de Mitsuda clinicamente negativa*: em caso algum se evidenciou a histologia positiva. Em 27 (90%) verificamos histologia negativa e em 3 (10%) a histologia falava a favor de uma reação positiva (f. a f. r. +).

b) *Reação de Mitsuda duvidosa*: 17 casos: em 11 (64,7%) histologia negativa e em 6 (35,3%) f. a f. r. +.

c) *Reação de Mitsuda fracamente positiva (1+)*: 43 casos: em 26 (60,5%) histologia positiva, em 12 (27,9%) f. a f. r. + e em 5 (11,6%) histologia negativa.

d) *Reação de Mitsuda moderadamente positiva (2+)*: 34 casos: em 20 (58,8%) histologia positiva, em 8 (23,5%) f. a f. r. + e em 6 (17,6%) histologia negativa.

e) *Reação de Mitsuda fortemente positiva (3+)*: 13 casos: não observamos histologia negativa; histologia positiva em 11 (84,6%) e f. a f. r. + em 2 (15,4%).

f) *Reação de Mitsuda ulcerada sem nódulo*: 2 casos: em ambos histologia negativa.

Com êstes resultados tiramos as seguintes conclusões:

I) Às lepromino-reações negativas e fortemente positivas (3+) correspondem, também, aspectos histológicos extremos: nas primeiras, histologia quase sempre negativa e nunca nitidamente positiva, enquanto nas lepromino-reações de 3+ jamais evidenciamos histologia negativa, sendo, via de regra, francamente positiva.

II) A reação duvidosa (leitura clínica) pode evidenciar certo grau de resistência em cêrca de um terço dos casos.

III) É considerável a semelhança histológica entre as lepromino-reações de 1+ e 2+, seja na qualidade e intensidade dos infiltrados, seja quanto à freqüência de cada tipo de infiltrado. Embora pouco freqüentemente, ambas podem corresponder a uma histologia negativa, o que explicaria a eventual evolução menos favorável da moléstia em alguns doentes com esta resposta lepromínica. Êste achado sugere a conveniência do exame histopatológico nos candidatos à alta definitiva com reação de Mitsuda 2+, desde que tivessem sido portadores de lepra indeterminada e, sobretudo, da lepra lepromatosa. Por outro lado, a alta definitiva poderia ser concedida também aos pacientes com lepromina 1+, desde que a histopatologia confirmasse esta positividade.

IV) A cicatriz deixada no ponto de inoculação da lepromina em geral corresponde a uma reação positiva. Entretanto, é necessário ter presente, sobretudo para as cicatrizes pequenas, que medem poucos milímetros, que podem ser provocadas inclusive por infiltrados não tuberculóides, desde que tenham certo grau de intensidade.

3) *Verificações do grau de intensidade das reações histologicamente positivas, em correlação com a leitura clínica*: possibilitaram a seguinte conclusão:

I) O exame histológico em geral não permitiu distinguir a intensidade da reação em correspondência à leitura de 1+ e 2+; em relação à de 3+, isto pode ser feito freqüentemente. Esta verificação reforça a semelhança histológica entre as reações de 1+ e 2+.

4) *Correlação entre o resultado da leitura e o do exame histopatológico em cada tipo da lepra e nos comunicantes*: os dados permitiram as seguintes conclusões:

I) Na lepra lepromatosa branqueada raros foram os pacientes com lepromina clinicamente positiva; por isso, não pudemos fazer dedução segura sôbre seu significado histológico; tende a corresponder à histologia negativa e, nenhum dêles apresentou quadro histológico nitidamente positivo. Não se pode, portanto, considerar a lepromina clinicamente positiva em lepromatosos como índice de defesa eficiente a não ser depois de um exame histológico.

II) Na lepra indeterminada, tuberculóide tórpida e reacional, assim como nos comunicantes, a lepromina de 1+ e 2+ via de regra se traduziu por histologia nitidamente positiva ou falando a favor de reação positiva.

III) Na lepra tuberculóide tórpida caso algum teve têsle lepromínico negativo e, não importa a intensidade da resposta (+, 2+ ou 3+), a histologia negativa jamais foi verificada no material. É flagrante o contraste com a lepra lepromatosa, na qual quase tôdas as lepromino-reações tinham histologia negativa.

IV) Sob o ponto de vista histológico, o valor da lepromina clinicamente igual a 1+ é diferente segundo as formas da lepra: no lepromatoso corresponde, via de regra, a uma reação falsamente positiva, enquanto nos doentes de lepra indeterminada e sobretudo tuberculóide, a uma reação histologicamente positiva ou falando a favor da positividade.

5) *Valor prognóstico das leituras clínicas (negativa, duvidosa 1+, 2+ e 3+) em função do respectivo quadro histológico:* com os dados apresentados concluímos que a reação duvidosa pode indicar certo grau de resistência em cerca de um terço dos casos (não se incluem aqui os doentes lepromatosos). Histologicamente as reações de 1+ e 2+ teriam o mesmo valor prognóstico, de acordo com o material que reunimos. A histologia das reações 3+ indica a resistência eficiente destes casos.

6) *Estudo clínico-histopatológico e critério de leitura da reação de Mitsuda:* o estudo clínico-histopatológico levado a efeito, sobretudo ao evidenciar grande semelhança no comportamento das reações de 1+ e 2+, talvez possa, no futuro, com a ampliação das observações, auxiliar a estabelecer novo critério de leitura do teste de Mitsuda. Um dos pontos a discutir seria a fusão das reações 1+ e 2+ no mesmo grupo, passando-se a ter, então, reações negativas, duvidosas, + (correspondendo à atual + e ++) e ++ (correspondendo aos testes fortemente positivos, atual +++).

Summary and conclusions

The authors studied the correlation between the results of the Mitsuda's reaction clinical reading and its histology. They had in mind to elucidate the following points:

1. Does the slightly positive reaction (1+) always have a positive histology?
2. Considering the prognosis, how must be considered the patients with a lepromin reaction slightly positive?
3. Are there histological differences between the inflammatory reactions of the tests clinically considered as 1+ and 2+?
4. Some authors report the unfavorable course of the disease in patients with lepromin 2+, including the evolution to the lepromatous type. Are these data against the opinion already established on the prognostic value of the lepromin test?
5. What importance will have the reactions in which there are slight thickening of the skin or a small papule inferior to 3 mm of diameter?
6. May the correlation between the results of clinical reading and histology suggest a new criterion to read the Mitsuda's reaction?

In order to clear these points a biopsy was done about 30 days after the lepromin injection, in 21 contacts and in 118 lepers. In the histopathological interpretation of their material the authors considered:

a) *Positive the histology of the lepromin test:* when there was a granulomatous chronic inflammatory infiltrate, of certain degree, with predominance of epithelioid cells, giving tuberculoid structure. Hansen's bacilli were absent or very rare.

b) *Histologically negative lepromin test:* simple chronic inflammatory infiltrate (bacilli usually absent or few) or granulomatous, without tuberculoid structure and formed by histiocytes (great number of bacilli).

e) *Lepromin test whose histology is in favor of a positive reaction:* the chronic inflammatory infiltrate is not totally granulomatous neither formed predominantly by epithelioid cells; these are grouped here and there, in a tendency more or less evident to form nodular structures. Giantocytes may be present but rare, bacilli absent or rare.

The results were studied under different aspects:

1. *Histology in favor of a positive reaction:* Considering the histology, clinical data and evolution, the authors think that this picture should be considered as histological positive reaction though this positivity has not the same evidence of the histological reactions considered definitely positive.

The reactions histologically positives would have reactions slightly positive and strongly positive. However, this histological picture should be considered in relation to the clinical type, for the authors observed that in the lepromatous type there was not stability in the histological reactions, which changed after a few months losing the characteristic of positivity.

2. *Correlation between the results of lepromin test clinical reading and histology:*

a) *Lepromin clinically negative:* the positive histology was not seen in any case. In 27 (90%) the authors observed negative histology and in 3 (10%) the histology was in favor of a positive reaction.

b) *Doubtful lepromin reaction: 17 cases:* in 11 (64,7%) negative histology and in 6 (35,3%) histology in favor of a positive reaction.

c) *Slightly positive (1+) lepromin test:* 43 cases. In 26 (60,5%) positive histology, in 12 (27,9%) in favor of a positive histology and in 6 (11,6%) negative histology.

d) *2+ lepromin test:* 34 cases: in 20 (58,8%) positive histology, in 8 (23,5%) in favor of a positive histology and in 6 (17,6%) negative histology.

e) *Strongly positive (3+) lepromin test:* 13 cases: no case of negative histology. Positive histology in 11 (84,6%) and in favor of a positive histology in 2 (15,4%).

f) *Ulcerated lepromin test without nodule:* 2 cases: negative histology. With these results, the authors inferred:

I) The negative and the strongly positive (3+) lepromin tests also have extreme histological pictures: in the former the histology was almost always negative and never frankly positive, while in the latter never was observed a negative histology and the histological picture was usually frankly positive.

II) The doubtful reaction (clinical reading) may show certain degree of resistance in about 1/3 of the cases (the lepromatous cases were not included).

III) The histology is considerably similar in the lepromin test 1+ and 2+, in the intensity and quality of the infiltrate, and in the frequency of each type of infiltrate. Even if it is not frequent, 1+ and 2+ reactions may have a negative histology, which would explain the less favorable course in some patients with this clinical readings. This observation suggests the convenience of having the histology of the candidates to a definitive parole with 2+ lepromin test, specially in those belonging to the undeterminate group and the formerly lepromatous type. On the other side the definitive parole could be extended to the patients with 1+ lepromin provided the histology is positive.

3) *Degree of intensity of reactions histologically positive in relation to the clinical reading:* they allowed the following conclusion:

I) The pure histology usually did not allow to distinguish the intensity of the reactions 1+ and 2+; a 3+ test can often be distinguished from the others. This observation shows again the histological similarity between the 1+ and 2+ lepromin.

4) *Correlation between the clinical reading and the histology in each type of leprosy and in the contacts:* the data allowed the following conclusions:

I) In the lepromatous type already with negative bacterioscopy, only rare patients had a lepromin clinically positive; for this reason the AA. could not be sure about its histological significance; the positive reaction has the tendency to have negative histology and no one had a histology frankly positive. Therefore, the clinically positive answer to the lepromin in a lepromatous patients cannot be considered as sign of better capacity of defense unless the histology is done.

II) In the undetermined, and tuberculoide leprosy (including with reaction), as well in the contacts, the lepromin 1+ and 2+ usually had a histology frankly positive or in favor of a positive reaction.

III) No patient with torpid tuberculoide leprosy had negative lepromin test and no matter the intensity of the answer (1+, 2+ and 3+) the negative histology never was observed. It is flagrant the contrast with the lepromatous leprosy, in which almost all the reactions had a negative histology.

5) Prognostic value of clinical readings (negative, doubtful, 1+, 2+ and 3+) in relation to the histology: with the data reported, the AA believe that the doubtful reactions may indicate certain degree of resistance in about 1/3 of the cases (excluded the lepromatous patients). Histologically, the reactions 1+ and 2+ would have the same prognostic value, according to the material obtained. The histology of lepromin 3+ indicates the efficient resistance of these cases.

6) Clinical and histological study and criterion of reading the lepromin test: the study done, especially by showing the great resemblance in the reaction 1+ and 2+ possibly may in the future, increasing the number of the cases studied, give support to a new criterion of reading the lepromin test. One of the points to discuss would be to put the 1+ and 2+ lepromin in the same group; then the reading would be done in this way: lepromin test negative, doubtful, 1+ (corresponding to the 1+ and 2+ of the Madrid Congress) and 2+ (corresponding to the actual 3+).

CAPÍTULO V

DOCUMENTAÇÃO

Relatórios dos exames histopatológicos, agrupados segundo o resultado da leitura clinica da lepromino-reação (de acôrdo com o VI Congresso Internacional de Leprologia, Madri, 1953).

REAÇÃO DE MITSUDA NEGATIVA

Exames histotógicos

1. João B. C. — Lepra lepromatosa, clinicamente branqueada. Exame histológico n.º 23.972 (4/1/52): — no córion certo grau de esclerose e hialinização do tecido conjuntivo e infiltração inflamatória crônica de grau moderado, predominantemente linfocitária. Pesquisa de bacilos: negative. *Nota:* — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
2. Francisco P. C. — Lepra tuberculóide reacional (?). Exame histológico n.º 26.060 (11/7/52): — no córion moderada vaso-dilatação e edema intersticial e infiltração inflamatória peri-vascular, predominantemente infocitária, e sem caráter específico. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas. (Fig. 3)
3. Augusto A. — Comunicante. Exame histológico n.º 27.819 (28/2/53): — no córion infiltração inflamatória crônica de grau moderado, sem caráter específico. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* — o quadro ato corresponde ao das R. M. positivas.
4. Elvira B. N. P. — Lepra lepromatosa clinicamente branqueada. Exame histológico n.º 28.052 (10/3/53): — no córion pequenos infiltrados peri-vasculares, de aspecto lepromatoso, com raros bacilos A. A. R. *Nota:* — o quadro histológico não corresponde ao das R. M. positivas.
5. Bráulio V. G. — Lepra lepromatosa clinicamente branqueada. Exame histológico n.º 28.321 (28/4/53): — no córion infiltrado inflamatório crônico granulomatoso, de pouca intensidade, cujo aspecto histológico fala a favor de se tratar de R. M. positiva. Raríssimos bacilos A. A. R. (Fig. 5).
6. Teresa M. B. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 28.258 (8/4/53): — no córion infiltração inflamatória crônica, granulomatoaa. Bacilos A. A. R. raros. *Nota:* — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
7. Ferrucio B. — Lepra lepromatosa, branqueada. Exame histológico n.º 30.398 (5/5/54): — no córion infiltrado inflamatório crônico de intensidade moderada, aspecto gra-nulomatoso e relativamente rico em bacilos A. A. R. (++) . *Nota:* — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
8. Mário L. — Lepra lepromatosa branqueada. Exame histológico n.º 30.393 (5/5/58): — no córion infiltração inflamatória crônica de grau moderado e aspecto involutivo,

- sem caráter específico. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
9. Guerino M. — Lepra lepromatosa branqueada. Exame histológico n.º 30.071 (23/3/54): — no córion infiltração inflamatória crônica de grau moderado, com presença de raros bacilos A. A. R., de aspecto granuloso. *Nota:* — o quadro não corresponde no das R. M. positivas.
 10. Maria C. P. — Lepra lepromatosa em reação. Exame histológico n.º 30.070 (19/3/54): — no córion infiltração inflamatória crônica, granulomatosa, não muito intensa, com bacilos A. A. R. em regular número. *Nota:* — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
 11. Bráulio V. G. — Lepra lepromatosa branqueada. Exame histológico n.º 29.254 (6/10/53): — no córion infiltrado inflamatório granulomatoso, de grau moderado, com presença de células gigantes. Pesquisa de bacilos: +++ . *Nota:* — pela quantidade de bacilos o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
 12. Leonor D. G. — Lepra lepromatosa branqueada. Exame histológico n.º 30.463 (13/5/54): — no córion infiltração inflamatória crônica, de intensidade moderada, constituída, em alguns pontos, por células redondas e em outros, menos freqüentes, apresentando aspecto semelhante ao das lesões lepromatosas em regressão (pré-existentes?). Raros bacilos A. A. R., encontrados nos dois tipos de infiltrado. *Nota:* — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
 13. Doroti G. — Lepra lepromatosa branqueada. Exame histológico n.º 30.462 (13/5/54): — no córion infiltração inflamatória crônica, de grau moderado e aspecto involutivo, sem caráter histológico de especificidade. Raros bacilos A. A. R. *Nota:* — o quadro não corresponde no das R. M. positivas.
 14. Antônio P. — Lepra tuberculóide reacional branqueada. Exame histológico n.º 30.399 (5/5/54): — no córion infiltração inflamatória crônica de grau ligeiro e aspecto involutivo, sem caráter específico. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
 15. Ana C. — Lepra tuberculóide reacional. Exame histopatológico n.º 30.409 (10/5/54): — no córion infiltração inflamatória crônica de grau moderado e aspecto involutivo, sem caráter específico. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
 16. Roberto S. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 30.244 (10/5/54): — no córion, além de infiltrados perivascularares, constituídos por células redondas, sem ureter específico, encontra-se infiltrado granulomatoso moderado, sem estrutura tuberculóide e contendo bacilos A. A. R. em número superior ao habitual nas R. M. positivas. *Nota:* — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
 17. Joaquim O. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 30.480 (14/5/54): — no córion infiltração inflamatória crônica de grau moderado, em parte granulomatosa, sem estrutura tuberculóide e contendo raros bacilos A. A. R. *Nota:* o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
 18. Antônio A. — Lepra lepromatosa branqueada. Exame histológico n.º 30.245 (10/5/54): — no córion infiltrado inflamatório crônico, de pequena intensidade, granulomatoso mas sem estrutura tuberculóide, contendo bacilos A. A. R. em número superior ao habitual das R. M. positivas. *Nota:* o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
 19. Leonilda G. — Lepra lepromatosa branqueada. Exame histológico n.º 30.408 (10/5/54): — no córion Infiltração inflamatória crônica de grau ligeiro e aspecto involutivo, sem caráter específico. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
 20. Luiz M. — Lepra lepromatosa em atividade. Exame histológico n.º 30.479 (14/5/54): — no córion infiltração inflamatória crônica de grau ligeiro e aspecto involutivo, sem nenhum caráter histológico de especificidade. Raríssimos (1 ou 2) bacilos A. A. R. *Nota:* o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
 21. Belmiro P. — Lepra lepromatosa branqueada. Exame histológico n.º 30.477 (14/5/54): — no córion ligeiríssimo infiltrado inflamatório crônico, com esclerose cicatricial da derme, sem nenhum caráter específico. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* O quadro não corresponde no das R. M. positivas.
 22. Linda M. — Lepra lepromatosa branqueada. Exame histológico n.º 30.243 (10/5/54): — no córion infiltração inflamatória crônica de grau ligeiro e aspecto involutivo, porém sem estrutura tuberculóide e apresentando raros bacilos A. A. R. *Nota:* o quadro não corresponde ao dos R. M. positivas.
 23. Bárbara P. S. — Lepra lepromatosa branqueada. Exame histológico n.º 30.404 (10/5/54): — no córion infiltração inflamatória crônica granulomatosa, de grau moderado, sem estrutura tuberculóide. Raros bacilos A. A. R. *Nota:* O quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
 24. Lázara B. — Lepra lepromatosa branqueada. Exame histológico n.º 30.407 (10/5/54): — no córion infiltração inflamatória, crônica de grau ligeiro e aspecto involutivo, sem caráter específico. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* — o quadro não corresponde ao des R. M. positivas.
 25. Antônio M. — Lepra indeterminada. Exame laistológico n.º 30.387 (5/5/54): — quadro fala a favor de se tratar de R. M. positiva. Raríssimos bacilos A. A. R.
 26. Virginia Ft. — Tuberculóide reacional (borderline branqueado?) Exame histológico n.º 30.356 (26/4/54): — no córion infiltração inflamatória crônica de grau moderado e aspecto involutivo, sem caráter específico. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.

27. Vitorina D. P. — Comunicante. Exame histológico n.º 29.870 (3/3/54): — infiltração inflamatória crônica de grau moderado, com presença de pequenas estruturas nodulares. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* o quadro fala a favor de se tratar de R. M. positiva.
28. Orlando M. — Lepra lepromatosa branqueada. Exame histológico n.º 30.474 (14/5/54): — no córion infiltrado granulomatoso, de grau moderado, com as características de um granuloma de corpo estranho, verificando-se, mesmo, a presença de corpos estranhos não identificáveis no interior de gigantócitos. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
29. Antônio F. — Lepra lepromatosa branqueada. Exame histológico n.º 30.397 (5/5/54): — no córion infiltrados peri-vasculares de pequena intensidade, histiocitários e contendo regular número de bacilos A. A. R. *Nota:* o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
30. José S. — lepra lepromatosa branqueada. Exame histológico n.º 30.383 (5/5/54): — no córion infiltrado inflamatório crônico, granulomatoso, de pequena intensidade. Raros bacilos A. A. R. *Nota:* o quadro não corresponde ao das R. M. positivos.

REAÇÃO DE MITSUDA DUVIDOSA

Exames histológicos

1. Alcides L. — Lepra lepromatosa clinicamente branqueada. Exame histológico n.º 27.825 (6/3/53) — o quadro histológico não corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
2. Antonieta T. P. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 27.195 (5/12/52): — no córion infiltração inflamatória crônica de intensidade moderada e sem caráter específico. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
3. Antônio V. A. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 27.850 (25/2/53): o quadro histológico fala a favor de se tratar de R. M. positiva. Foram encontrados bacilos A. A. R. em regular número.
4. Doviílio C. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 28.051 (10/3/53): — no córion infiltrado inflamatório crônico, granulomatoso, pouco intenso. Encontram-se bacilos A. A. R. com relativa facilidade. *Nota:* — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
5. Luiz B. — Lepra lepromatosa clinicamente branqueada. Exame histológico n.º 28.551 (18/6/53): — no córion infiltrado inflamatório crônico de grau moderado, sem caráter histológico de especificidade, com raríssimos bacilos A. A. R. *Nota:* — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
6. Luiz M. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 28.190 (25/3/53): — no córion infiltrado inflamatório crônico sem caráter específico. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
7. Nelson G. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 28.192 (25/3/53): no córion infiltração inflamatória crônica de grau pouco intenso, com tendência à formação de estruturas nodulares. Raríssimos bacilos A. A. R. *Nota:* — o quadro fala a favor de se tratar de R. M. positiva. (Fig. 6).
8. Osvaldo A. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 28.199 (25/3/53) — o quadro fala a favor de se tratar de R. M. positiva. Bacilos A. A. R. raríssimos e de aspecto granuloso.
9. Tercílio P. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 28.179 (24/3/53): no córion infiltração inflamatória crônica de grau ligeiro e aspecto involutivo, sem caráter específico. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
10. Rafael P. — Lepra lepromatosa branqueada. Exame histológico n.º 30.472 (14/5/54): no córion infiltração inflamatória crônica de grau moderado, granulomatosa, mostrando alguma tendência à formação de estruturas nodulares. Raríssimos bacilos A. A. R. *Nota:* o quadro fala a favor de se tratar de R. M. positiva.
11. Haimar A. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 30.403 (10/5/54): no córion infiltração inflamatória crônica de grau moderado, sem caráter de especificidade. Raríssimos bacilos A. A. R. *Nota:* — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
12. Maria R. — Lepra lepromatosa branqueada. Exame histológico n.º 30.401 (10/5/54): em um ponto do córion nota-se proliferação fibroblástica. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
13. Célio C. — Lepra lepromatosa branqueada. Exame histológico n.º 29.323 (12/10/53): no córion infiltração inflamatória crônica de grau moderado, sem as características histológicas das R. M. positivas. Raríssimos bacilos A. A. R. *Nota:* o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
14. Maria P. — Lepra lepromatosa incipiente branqueada. Exame histológico n.º 29.324 (12/10/53): o quadro fala a favor de se tratar de R. M. positiva. Bacilos A. A. R. relativamente raros.
15. João F. — Lepra lepromatosa branqueada. Exame histológico n.º 30.384 (5/5/54): no córion infiltrado granulomatoso de pouca intensidade, tendo se encontrado bacilos em número regular. *Nota:* — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.

16. Vitalino T. — Lepra lepromatosa branqueada. Exame histológico n.º 30.394 (5/5/54): no córion moderados infiltrados peri-vasculares, relativamente ricos em bacilos A. A. R. (++) *Nota*: — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
17. Augusto A. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 30.475 (14/5/54): o quadro histológico fala a favor de se tratar de R. M. positiva. Pesquisa de bacilos: negativa.

REAÇÃO DE MITSUDA FRACAMENTE POSITIVA (+)

Exames histológicos

1. Albano F. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 28.493 (9/6/53): — córion infiltração inflamatória crônica, granulomatosa, com áreas centrais de necrose. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota*: O quadro fala a favor de R. M. positiva, sendo de notar que o aparecimento de áreas de necrose nas R. M. é raro. (Fig. 8).
2. Alcides A. B. — Lepra tuberculóide em reação. Exame histológico n.º 26.476 (19/9/52): — no córion infiltrado inflamatório crônico, de grau moderado, com presença de estrutura nodular. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota*: o quadro fala a favor de se tratar de R. M. positiva. (Fig. 7).
3. Alcindo B. — Comunicante. Exame histológico n.º 28.424 (20/5/53): — o quadro fala a favor de se tratar de R. M. positiva. Pesquisa de bacilos: negativa.
4. Alice S. — Lepra grupo dimorfo ("borderline"). Exame histológico n.º 28.231 (27/3/53): — no córion infiltração inflamatória crônica de grau moderado, sem caráter específico. Foram encontrados raros bacilos A. A. R. *Nota*: o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
5. Alzira N. — Comunicante. Exame histológico n.º 28.382 (11/5/53): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Bacilos A. A. R. raríssimos e de aspecto granuloso.
6. Antônia C. D. — Lepra tuberculóide. Exame histológico n.º 26.420 (24/9/52): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
7. Antônio R. M. — Comunicante. Exame histológico n.º 28.282 (14/4/53): — o quadro fala a favor de se tratar de R. M. positiva. Pesquisa de bacilos: negativa.
8. Aparecida M. — Lepra lepromatosa clinicamente branqueada. Exame histológico n.º 26.477 (19/9/52): — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas. Bacilos A. A. R. raros, em parte de aspecto granuloso.
9. Azuziro H. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 27.818 (26/2/53): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Foram encontradas raríssimas granulações A. A. R.
10. Benedito G. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 28.050 (10/3/53): — quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
11. Ernesto T. — Lepra tuberculóide em reação. Exame histológico n.º 27.669 (3/2/53): — o quadro fala a favor de se tratar de R. M. positiva. Pesquisa de bacilos: negativa.
12. Florinda F. — Lepra — indeterminada. Exame histológico n.º 28.416 (15/5/53): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Bacilos A. A. R. raríssimos e de aspecto granuloso.
13. Francisco L. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 28.356 (27/4/53): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
14. Ida R. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 27.853 (25/2/53): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
15. Itie H. — Comunicante. Exame histológico n.º 28.467 (8/6/53): — o quadro fala a favor de se tratar de R. M. positiva. Raríssimos bacilos A. A. R.
16. João D. G. — Lepra tuberculóide em reação. Exame histológico n.º 28.257 (7/4/53): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Raríssimos bacilos A. A. R.
17. João P. — Lepra tuberculóide reacional (?). Exame histológico n.º 28.169 (6/4/53): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
18. João P. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 28.441 (25/5/53): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Bacilos A. A. R. raríssimos e de aspecto granuloso.
19. Manfredo F. — Lepra tuberculóide em reação. Exame histológico n.º 28.256 (7/4/53): quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
20. Josefina M. — Lepra tuberculóide em reação. Exame histológico n.º 26.066 (16/7/52): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Bacilos A. A. R. bastante raros.
21. Júlio B. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 27.820 (26/2/53): — o quadro histológico corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
22. Luiz L. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 28.362 (30/4/53): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
23. Maria C. — Comunicante. Exame histológico n.º 27.223 (26/2/53): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa. (Fig. 2).
24. Mario P. — Comunicante. Exame histológico n.º 28.235 (37/3/53): — o quadro corresponda ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
25. Mario P. — Comunicante. Exame histológico n.º 28.283 (14/4/53): — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas. Encontram-se bacilos A. A. R. em número superior ao habitual.
26. Matilde P. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 28.236 (27/3/53): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.

27. Raul S. — Comunicante. Exame histológico n.º 28.284 (14/4/53): o quadro fala a favor de se tratar de R. M. positiva. Bacilos A. A. R. raros, porém em número superior no habitual nas R. M. nitidamente positivas.
28. Sebastiana B. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 27.821 (26/2/53) : — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
29. Sebastiana M. C. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 26.473 (19/9/52): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
30. Virgínia Z. — Lepra tuberculóide. Exame histológico n.º 27.025 (10/11/52): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Foram encontrados raríssimos bacilos A. A. R.
31. Assis N. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 30.284 (3/5/54) : — o quadro fala a favor de se tratar de R. M. positiva. Pesquisa de bacilos: negativa.
32. Isolina P. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 30.215 (30/3/54): — no córion infiltração inflamatória crônica de grau moderado, sem caráter específico. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* o quadro não corresponde ao das R. M.
33. Naldemar S. B. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 28.405 (12/15/53) : — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
34. Margarida M. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 30.467 (13/5/54): — no córion infiltração inflamatória crônica, de grau moderado, granulomatosa, sem estrutura tuberculóide nítida. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* o quadro fala a favor de se tratar de R. M. positiva.
35. Ângelo S. — Comunicante. Exame histológico n.º 30.396 (5/5/54) : — o quadro fala a favor de se tratar de R. M. positiva. Pesquisa de bacilos: negativa.
36. José U. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 30.362 (26/4/54) : — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
37. Luiz A. M. C. A. — Lepra tuberculóide em reação. Exame histológico n.º 30.360 (26/4/54) : — no córion infiltração inflamatória crônica de grau moderado, sem caráter específico. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
38. Maria F. A. — Comunicante. Exame histológico n.º 30.357 (26/4/54) : — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
39. João A. F. — Lepra tuberculóide. Exame histológico n.º 28.654 (3/7/53): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
40. Filomena P. F. — Lepromatosa incipiente incipiente. Exame histológico n.º 30.237 (5/4/54) : — no córion infiltração inflamatória crônica de grau moderado, com aspecto de lepromatosa em regressão. Raríssimos bacilos A. A. R. *Nota:* o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
41. Áurea P. S. — Lepromatosa branqueada. Exame histológico n.º 29.255 (6/10/53): — no córion infiltrado inflamatório crônico de pequena intensidade, cujo aspecto histológico fala a favor de se tratar de R. M. positiva. Pesquisa de bacilos: negativa.
42. Francisco P. C. — Tuberculóide reacional (3). Exame histológico n.º 30.359 (26/4/54) : — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
43. Stela C. — Dimorfo involuído (?). Exame histológico n.º 30.466 (13/5/54): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Raríssimos bacilos A. A. R.

REAÇÃO DE MITSUDA MODERADAMENTE POSITIVA (++)

Exames histológicos

1. Antônio R. — Comunicante. Exame histológico n.º 28.278 (13/4/53): no córion infiltração inflamatória crônica cujo aspecto histológico assemelha-se ao da lepra tuberculóide reacional. Foram encontrados bacilos A. A. R. em número regular. *Nota:* — o quadro fala a favor de R. M. positiva.
2. Evanildo S. — Comunicante. Exame histológico n.º 28.281 (14/4/53): na altura do corpo papilar há infiltração inflamatória crônica cujo aspecto histológico assemelha-se ao da lepra tuberculóide reacional. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* — Embora a biopsia tenha sido muito superficial, achamos que o quadro corresponde ao das R. M. positivas.
3. Ival M. — Comunicante. Exame histológico n.º 28.280 (13/4/53): o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
4. Alcides A. C. — Comunicante. Exame histológico n.º 28.279 (13/4/53) : o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
5. Antônio B. S. — Lepra tuberculóide em reação. Exame histológico n.º 28.314 (22/4/53): o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
6. Antônio G. — Lepra tuberculóide em reação. Exame histológico n.º 28.096 (14/3/53): o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Raríssimos bacilos A. A. R.
7. Antonieta T. — Lepra tuberculóide em reação. Exame histológico n.º 26.649 (3/10/52) o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos. negativa.
8. Benedita C. G. — Lepra tuberculóide em reação. Exame histológico n.º 28.144 (7/8/52): o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.

9. Dionísio S. — Lepra tuberculóide. Exame histológico n.º 27.852 (25/2/53) — infiltrado inflamatório crônico granulomatoso, de intensidade moderada e de aspecto semelhante ao do sarcóide de Boeck. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* — o quadro fala a favor de R. M. positiva. (Fig. 9).
10. Enzael R. — Lepra tuberculóide. Exame histológico n.º 28.177 (24/3/53). — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
11. Felício A. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 26.074 (10/7/52): o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
12. Francisca P. L. — Lepra tuberculóide em reação. Exame histológico n.º 27.237 (16/12/52): o quadro histológico corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
13. Francisca P. L. — Lepra tuberculóide. Exame histológico n.º 28.233 (27/3/53): o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Raríssimos bacilos A. A. R.
14. Idalina M. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 28.313 (22/4/53): o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
15. Ilda N. — Lepra tuberculóide. Exame histológico n.º 28.234 (27/3/53): o quadro, embora se trate de biopsia muito reduzida fala a favor de R. M. positiva. Pesquisa de bacilos: negativa.
16. José H. C. — Comunicante. Exame histológico n.º 28.053 (12/3/53): o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
17. Keisuke S. — Comunicante. Exame histológico n.º 28.056 (12/3/53): o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
18. Lígia F. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 27.014 (4/11/52): no córion infiltração inflamatória crônica de grau moderado, sem caráter específico. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* - o quadro não corresponde ao das R. M. positivas. (Fig. 4).
19. Manfredo F. — Lepra tuberculóide em reação. Exame histológico n.º 28.256 (7/4/53): o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Raríssimos bacilos A. A. R.
20. Nelson M. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 28.100 (16/3/53): o quadro fala a favor de se tratar de R. M. positiva. Pesquisa de bacilos: negativa.
21. Paulo F. S. — Lepra tuberculóide. Exame histológico n.º 28.322 (22/4/53): o quadro fala a favor de se tratar de R. M. positiva. Pesquisa de bacilos: negativa.
22. Rosa G. — Lepra indeterminada. Exame histológico n.º 12.277 (15/1/48): o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
23. José G. — Indeterminada? — Exame histológico n.º 30.385 (5/5/54): o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
24. Leonor B. — Tuberculóide em reação branqueada. Exame histológico n.º 29.871 (3/3/54): no córion infiltração inflamatória crônica sub-aguda, sem caráter específico. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
25. Wilson P. — Indeterminada. Exame histológico n.º 30.068 (19/3/54): o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
26. Maria A. S. — Tuberculóide reacional. Exame histológico n.º 30.417 (11/5/54): no córion infiltração inflamatória crônica de grau moderado, sem caráter específico. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* - o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
27. Inês G. — Tuberculóide em reação. Exame histológico n.º 30.461 (13/5/54): o quadro fala a favor de se tratar de R. M. positiva. Bacilos A. A. R. raríssimos.
28. Ema S. O. — Comunicante. Exame histológico n.º 30.470 (13/5/54): no córion infiltração inflamatória crônica de certa intensidade, porém difusa e de aspecto involutivo. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
29. Gilberto L. — Indeterminada? — Exame histológico n.º 30.386 (5/5/54): o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Raríssimos bacilos A. A. R.
30. Laurinda Z. — Comunicante. Exame histológico n.º 30.406 (10/5/54): no córion infiltração inflamatória crônica de certa intensidade, porém difusa e sem estrutura tuberculóide. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* — o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
31. Maria A. M. — Indeterminada. Exame histológico n.º 30.471 (14/5/54): o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
32. Júlia P. — Indeterminada. Exame histológico n.º 30.405 (10/5/54): no córion infiltração inflamatória crônica de certa intensidade, sem estrutura tuberculóide. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
33. Angelina C. — Tuberculóide. Exame histológico n.º 30.469 (13/5/54): no córion infiltração inflamatória crônica de certa intensidade, porém difusa, vendo-se em alguns pontos certa tendência à formação de estruturas nodulares. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* — o quadro fala a favor de se tratar de R. M. positiva.
34. Flora M. — Tuberculóide reacional branqueada. Exame histológico n.º 29.885 (8/3/54): no córion infiltração inflamatória crônica predominantemente difusa, constituída por linfócitos e células epitóides. Estas últimas, em alguns pontos, tendem formação de pequenas estruturas nodulares. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* — o quadro fala a favor de se tratar de R. M. positiva.

REAÇÃO DE MITSUDA FORTEMENTE POSITIVA (+++)

Exames histológicos

1. Maria A. O. — Lepra tuberculóide em reação. Exame histológico n.º 26.280 (30/8/52): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Raríssimos bacilos A. A. R. (Fig. 1).
2. Maria H. N. — Lepra tuberculóide em reação. Exame histológico n.º 26.129 (28/7/52): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos negativa.
3. Mariana I. P. — Lepra tuberculóide em reação. Exame histológico n.º 25.867 (24/6/52): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
4. Nelson G. — Lepra tuberculóide em reação. Exame histológico n.º 26.491 (20/9/52): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
5. Pedro G. N. — Lepra tuberculóide em reação. Exame histológico n.º 27.851 (25/2/53): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
6. Sebastião B. O. — Lepra tuberculóide em reação. Exame histológico n.º 28.533 (15/6/53): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
7. Ariovaldo L. — Lepra tuberculóide em reação. Exame histológico n.º 29.949 (10/3/54): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
8. Duílio S. — Lepra tuberculóide em reação. Exame histológico n.º 30.162 (26/3/54): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
9. Dovílio C. — Lepra tuberculóide em reação. Exame histológico n.º 30.073 (23/3/54): o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Nota-se invasão por polimorfonucleares, provavelmente devido à infecção secundária. Pesquisa de bacilos: negativa.
10. Armando M. M. — Comunicante. Exame histológico n.º 30.072 (23/3/54): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
11. Eugênio S. — Lepra tuberculóide. Exame histológico 13.0.30381 (5/5/54): — o quadro corresponde ao das R. M. positivas. Pesquisa de bacilos: negativa.
12. Josué G. — Lepra indeterminada (?). Exame histológico n.º 30.395 (5/5/54): — o quadro fala a favor de se tratar de R. M. positiva. Pesquisa de bacilos: negativa.
13. Silvio A. C. — Lepra tuberculóide em reação (7). Exame histológico n.º 30.392 (5/5/54): — o quadro fala a favor de se tratar de R. M. positiva. Pesquisa de bacilos: negativa.

REAÇÃO DE MITSUDA ULCERADA SEM INFILTRAÇÃO

Exames histológicos

1. Carolina C. V. — Lepra lepromatosa clinicamente branqueada. Exame histológico n.º 26.063 (11/7/52): — lesão crostosa, vendo-se na derme infiltração inflamatória crônica de grau ligeiro, sem caráter específico. Pesquisa de bacilos: negativa. *Nota:* o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.
2. Georgina S. B. — Lepra lepromatosa clinicamente branqueada. Exame histológico n.º 25.820 (9/6/52): — na parte central do preparado vê-se uma ulceração com remoção da epiderme e fundo constituído por tecido de granulação comum. No interior de algumas células deste tecido encontram-se bacilos A. A. R. Na parte mais profunda do córion vêem-se infiltrações lepromatosas em regressão com presença de bacilos A. A. R. raros e de aspecto granuloso. *Nota:* o quadro não corresponde ao das R. M. positivas.

BIBLIOGRAFIA

1. — ALAYON, F. L. — Histologia do leprolin-test nos lepromatosos. Rev. Brasil. Leprol., 1939:7 (n. esp.) 3-7.
2. — BÜNGELER, W. & FERNANDEZ, J. M. M. — Estudo clínico e histopatológico das reações alérgicas da lepra. Rev. Brasil. Leprol., 1940:8 (2) 157; 1940:8 (3) 231; 1940:8 (4) 355 e Arch. Path. Anat., 1939: (1) 305 e 1940: (2) 306.
3. — BÜNGELER, W. & ALAYON, F. L. — Reações alérgicas na lepra. Hospital, 1942:21 (2) 151.
4. — CAMPOS, N. S. & LIMA, L. S. — Lepra na Infância. Lepromino-reação. Monografia, S. N. L., Rio de Janeiro, 1950, p. 154-156.
5. — Committee on Immunology (Madrid, 1933) — Leprosy India, 1954:16 (1) 27.
6. — DHARMENDRA & JAIKARIA — Studies of the lepromin test — 2) Results of the test lepromin in healthy persons in endemic and non endemic area. Internat. J. Leprosy, 1942:10, 164.

7. — FARIA, J. L. — Estudo da Reação à Lepromina. (Mitsuda em cães). Monografia, S. N. L., Rio de Janeiro, 1951.
8. — FELDMAN, W. H., KARLSON, A. G. & GRINDLAY, J. H. — Lepromin: Mitsuda's reaction with experimental observations in dogs. *Ann. New York Acad. Sc.*, 1951:54 (1) 53-72.
9. — HADLER, W. A. — Comportamento do cobaio e do rato, normais, injetados com "lepromina" por via intradérmica. *Rev. Brasil. Leprol.*, 1953:21 (3) 165-194.
10. — HADLER, W. A. — Influência do B.C.G. sobre a reação provocada pela lepromina no rato. *Ciência e Cultura*, 1954:6 (4) 168-169.
11. — HAYASHI, F. — Mitsuda's skin reaction in leprosy. *Internat. J. Leprosy*, 1933:1 (1) 31-38.
12. — LIMA, M. S. — Estudo crítico do "test" lepromina (R. de Mitsuda). *Rev. Brasil. Leprol.*, 1938:6 (4) 445-449.
13. — NAGAI, K. — Histopathologische Befunde nach Anstellung der Mitsuda'schen Reaktion. *Lepro*, 1939:9 (1) 26.
14. — NOLASCO, J. O. — The lepromin test in lepra reaction. — II Histology of the reaction lesions and persistence of the injected bacilli. *Internat. J. Leprosy*, 1940:8 (3) 285.
15. — PIÑEYRO RODRIGUEZ, R. — Reaccion de Mitsuda: estudio histopatológico. *Bol. Soc. Cubana Dermat. Sifil.*, 1950:7 (1) 16. Resumo *in* *Internat. J. Leprosy*, 1950:18 (3) 442-443.
16. — RABELLO, F. E. A. & ROTBERG, A. — Nota preliminar sobre a alergia histológica na lepra. *Arq. Dermat. Sif. S. Paulo*, 1937:1 (2) 140-141.
17. — ROTBERG, A. — Valor prognóstico da lepromina — Reação de Mitsuda. *Rev. Brasil. Leprol.*, 1944:12 (4) 367-377.
18. — SCHUJMAN, S. — Histopatología de la reacción de Mitsuda: Estudio progresivo y comparativo de las reacciones tisulares que provoca en las diversas formas clínicas de lepra. *Rev. Brasil. Leprol.*, 1936:4 (4) 469-475.
19. — TACHIKAWA, N. — The histological figures of two cases of tuberculoidal maculae caused sky test (Mitsuda's reaction) *Lepro*, 1939:10 (3) 55.