

**DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA DA FACULDADE  
DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

(Prof. Dr. L. da Cunha Motta)

***Sôbre a natureza da reação de Mitsuda***

**J. LOPES DE FARIA**

Livre docente.

Desejamos apresentar aqui, enquanto aguardamos a publicação definitiva, sob forma de monografia do Serviço Nacional de Lepra, um resumo de nossos trabalhos, realizados com o fim de esclarecer a natureza da reação de Mitsuda. Um dêstes trabalhos constituiu tese (17) e os outros foram comunicados na Sociedade Paulista de Leprologia nas sessões de 12-2-949 e 14-V-949.

Como se sabe, a natureza desta reação não está estabelecida. Para alguns autores, é de natureza inespecífica, independente de mecanismo antígeno-anticorpo e devida à resistência natural dos tecidos (8, 43, 16, 51, 40, 1). A maioria, entretanto, admite que seja fenômeno alérgico, atuando como sensibilizador específico o bacilo de Hansen (2, 3, 60, 58, 48) ou o de Koch (9, 22). Os seguintes fatos são contra a hipótese alérgica: a) positividade da reação nas pessoas normais, sem nenhum contacto com leproso e apresentando reação à tuberculina negativa (22, 28, 1), nas quais faltam, portanto, anticorpos específicos; b) e, demora do fenômeno de Mitsuda (3.<sup>a</sup>- 4.<sup>a</sup> semana), pois nos testes cutâneos alérgicos (hipersensibilidade do tipo tuberculínico) a intensidade máxima é às 24-48 horas.

O estudo do fenômeno de Mitsuda nos animais (53, 63, 25, 17, 64, 20) é muito importante e contribue para o esclarecimento da natureza da reação de Mitsuda no leproso. No nosso primeiro trabalho (17), emitimos a hipótese de não ser alérgica a reação à lepromina no cão, como admitiu Wade (63), e sim reação inespecífica conseqüente à resistência natural e causada principalmente pelos lípidos dos bacilos de Hansen. Esta hipótese foi confirmada por nós, pois cães adultos de comunidades não leprosas, não injetados previamente com o antígeno de Mitsuda, apresentaram reação nodular, de estrutura tuberculóide, à fração lipídica do an-

tígeno de Mitsuda, filtrada em Seitz EK (19). A fração salino-solúvel, constituída de protídes e polisacárides, não teve esta ação. E' conveniente ressaltar que os animais não ficaram sensibilizados especificamente aos lípides e que a quantidade destes que produziu a reação nodular foi a contida em 0,1 ml. do antígeno de Mitsuda.

A reação, entretanto, comparativamente a do antígeno integral (17), apareceu mais cedo, sem o período de latência após a injeção, foi menos intensa e de evolução mais rápida: nódulo de tamanho variando entre 4, 3 e 5,5 mm (21.º dia) e permanecendo até o 30º dia depois da injeção. (O nódulo de reação do antígeno integral oscilou entre 10 e 16,2 mm e se conservou até o 90.º dia). Histologicamente, a reação inflamatória granulomatosa à fração lipídica é, também, mais precoce, por se acharem os lípides livres, surgindo as células epitelióides, em regra, no quarto dia depois da injeção. Estas diferenças entre a reação à fração lipídica e ao antígeno integral, no cão, são devidas ao modo em que se encontram os lípides, isto é, livres (fração lipídica) ou ligados aos bacilos (antígeno de Mitsuda), porque são os responsáveis pela reação inflamatória granulomatosa. Se estão ligados precisam, para atuar, ser libertados, operação está que se faz lentamente, com as suas consequências: a) período de latência precedendo a reação nodular, caracterizando-se só por manifestação inflamatória microscópica, de caráter inespecífico; b) permanência por mais tempo e maior intensidade desta reação nodular, por causa do trabalho demorado de desintegração dos bacilos, que é feito pela fagocitose celular. (A menor intensidade da reação de Mitsuda foi também notada por Kitano pela destruição dos bacilos).

Noutra parte do trabalho (19), comparamos macro e microscópicamente a reação ao antígeno de Mitsuda, no cão, com a do doente de lepra tuberculóide. Observamos macroscopicamente os seguintes fatos: 1) o cão não apresenta a reação precoce; 2) a reação nodular surge mais cedo no leproso (4.º dia), que no cão (entre 7.º e 21.º dias), continúa a reação de 48 horas, sem o período de latência; 3) no cão, a ulceração do nódulo é constante, cousa rara no leproso. E, microscópicamente, notamos: 1) a reação inflamatória inicial (entre uma e 48 horas), do doente de lepra, é em parte de caráter hiperérgico, caracterizada pela maior intensidade, maior número de leucócitos eosinófilos no exsudato e mobilização macrográfica prematura (26, 55, 15, 32, 36, 33, 56, 46, 52); 2) aparecimento mais precoce de granuloma no leproso (48 horas) que no cão (4.º dia) e sua permanência por mais tempo (90.º dia) que no animal. Neste, no 90º dia, havia fibrose ou granuloma em transformação fibrosa. E' possível que o aparecimento mais precoce de granuloma seja devido à libertação mais cedo dos

lípidos dos bacilos pela reação inflamatória inicial mais intensa, de caráter hiperérgico; e a permanência por mais tempo da granuloma é conseqüente à desintegração mais lenta dos bacilos por causa de menor resistência natural do leproso. A evolução mais rápida da reação no animal é devida em parte à distribuição mais veloz dos bacilos e em parte à invasão precoce dos granulomas por leucócitos neutrófilos e formação de abcessos; 3) finalmente a fagocitose dos bacilos é menor entre uma e 48 horas e eles permanecem por mais tempo na reação do leproso (88.º dia) que na do cão (35.º dia).

Pensamos que, no leproso, só a reação precoce é de natureza alérgica (hipersensibilidade), não sendo a tardia. Esta é conseqüente à resistência natural do organismo, que é responsável pela destruição da maioria dos bacilos de Hansen e libertação dos lípidos, que incitam a reação nodular granulomatosa. (Aceitamos que uma pequena parte dos bacilos seja destruída através da reação exsudativa inicial, hiperérgica). A presença de tal resistência natural explica o fenômeno de Mitsuda no cão (63, 17) e nas pessoas normais com o teste tuberculínico negativo (1, 12); e, a sua ausência explica a falta daquele fenômeno, como por exemplo nas crianças (8, 37) e nos lepromatosos. Apóia ser a reação de Mitsuda inespecífica, independente de mecanismo antígeno-anticorpo, a sua produção com bacilos ácido-resistentes diversos (57, 59, 50, 61, 12) e com extrato de pele normal (18). É possível, entretanto, pelo menos teoricamente, aparecer, com a permanência da infecção leprosa, a imunidade ou resistência adquirida, a qual atuaria do mesmo modo que a resistência natural. Não seria este o caso da reação positiva à lepromina nos pacientes lepromatosos regredidos (29) ou curados (61)? Pode-se admitir, também, que o mesmo aconteça no doente de lepra tuberculóide, que é portador de hipersensibilidade alérgica, revelável pela reação precoce, e que desenvolva posteriormente a imunidade. (Admitimos o conceito de Toppley & Wilson que a imunidade se desenvolva depois da hipersensibilidade alérgica). Portanto, quando responsabilizamos a resistência natural pela reação tardia fazemos de um modo indireto, baseado na sua produção por agentes diversos ( bacilos ácido-resistentes, extrato de pele normal) e sua presença em pessoas normais, porque não podemos, em rigor afastar a hipótese da resistência adquirida que surgiu no decurso da infecção leprosa. Mas, de qualquer modo achamos que sejam, principalmente, os lípidos do antígeno de Mitsuda os causadores da reação tardia, de caráter granulomatoso, libertados ou à custa da resistência natural, ou da adquirida. É a libertação lenta dos lípidos, e não das proteínas como admite Dharmendra (11, 13), que explica a demora da reação de Mitsuda. Assim, discordamos de Dharmendra (12) quando atribue a um só antígeno as reações

precoce e tardia e concordamos com Harrel e Horn, quando atribuem a primeira a um antígeno solúvel (proteico ou polisacárido) e a segunda a uma fração insolúvel (lipídica). Aliás os trabalhos de Paras, Lima (39) e os nossos no cão, (19) demonstram que a reação tardia é causada pelos lípidos do antígeno de Mitsuda. Chamamos, porém, mais uma vez, a atenção para o caráter menos intenso e evolução mais rápida desta reação aos lípidos (19), comparativamente a reação ao antígeno integral, podendo ser, considerada até como negativa. O exame histopatológico, entretanto, presta grande auxílio, revelando estrutura granulomatosa nestas reações pequenas. É também importante a dose de lípidos empregada, sendo provável que Dharmendra (10, 11, 13) obtivesse resultados positivos com as frações lipídicas se as empregasse em dose maior. Além dos lípidos, atua na patogenia desta reação toda substância de difícil absorção contida no antígeno de Mitsuda (fibras colágenas (49) e elásticas, substância córnea, melanina), uma vez que a pele leprosa sem bacilo (21) e extrato de pele normal (18) são capazes de causar o fenômeno de Mitsuda. Estas substâncias dificilmente absorvíveis desencadeiam reação inflamatória granulomatosa, caracterizada pelo nódulo tardio, por meio da qual são eliminadas.

Conforme o que dissemos, explica-se a rara discordância entre a reação precoce e a tardia, isto é, uma negativa e a outra positiva, ou vice-versa (7), pela presença de resistência natural (reação tardia positiva) sem hipersensibilidade alérgica (reação precoce negativa), ou o contrário. Assim, fica clara a relação entre a reação precoce e a tardia, o que não acontecia até agora (38), indicando, a primeira, presença de hipersensibilidade alérgica e a segunda, resistência natural, ou adquirida (Rich).

Outro fato que queremos chamar atenção é sobre o critério de leitura da reação de Mitsuda. Nos casos duvidosos em que não se sabe se esta reação é positiva ou negativa, assim como nos casos anômalos, isto é, reação positiva em lepromatosos (12) e negativa em tuberculóides (14, 4, 38), é indispensável que o exame histopatológico da reação para decidir a positividade (estrutura tuberculóide), ou negatividade (estrutura lepromatosa). Este exame é o único meio seguro para a leitura da reação, pois em lepromatosos houve em nossos resultados (19) reações de 4,6 mm de diâmetro, na terceira ou quarta semana, que deveriam ser consideradas positivas (23, 4, 6) e que na verdade não são pela estrutura lepromatosa encontrada. Portanto, houve nestes nossos casos, e tal- vês nos dos demais autores, somente *pseudo-positividade*. A observação desta pseudo-positividade é muito importante porque deve ser verificada se não ocorre noutras circunstâncias: a) nos lepromatosos, com o antígeno preparado com outros bacilos ácido-re-

sistentes que não o de Hansen (35, 57, 45, 59, 12); b) nos lepromatosos regredidos (29) ou curados (61) — se a estrutura da reação for tuberculóide, houve nestes pacientes o desenvolvimento de imunidade ou resistência adquirida à lepra e assim teríamos um meio seguro para julgar a presença de resistência adquirida na lepra lepromatosa, a qual não existe até agora, segundo Rodriguez (54); c) nas crianças tornadas positivas ao teste lepromínico pela injeção BCG (27, 42) ou nos lepromatosos, também tornados positivos, pela repetição do teste de Mitsuda (34, 30, 44, 24), ou tratados com lepromina (41).

## RESUMO E CONCLUSÃO

Nêste trabalho, o autor resume suas pesquisas realizadas com o fim de esclarecer a natureza da reação de Mitsuda. Conclue que seja de natureza inespecífica, independente de mecanismo antígeno-anticorpo e devida à resistência natural do organismo.

## ON THE NATURE OF MITSUDA'S REACTION

J. LOPES DE FARIA, M. D.

**From the Department of Pathology (Prof. Dr. L. da Cunha Motta), Faculty of Medicine, University of S. Paulo, S. Paulo, Brazil**

In this short account upon the nature of Mitsuda's reaction, the author wishes to summarize the main facts gathered from his extensive study on the subject and which is presently being printed in a monograph form, in Rio de Janeiro, Brazil.

As it is known, the nature of this reaction is not established. In the opinion of a few authors, it is non-specific in nature, independent of antigen-antibody mechanism, and due to the tissues natural resistance (8, 43, 16, 51, 40, 1). The majority of the investigators, however, admits that it is an allergic phenomenon, in which Hansen's (2, 3, 60, 58, 48) or Koch's bacillus (9, 22) actuates as the specific sensitizer. Against the allergic hypothesis are the following facts: a) the positiveness of the reaction in normal persons, without any contact with leprous and with negative tuberculin reaction (22, 28, 1), and therefore without specific antibodies; b) the delay of the Mitsuda's reaction (third — fourth week), as in the cutaneous allergic tests the greatest degree of the reaction is at 24-48 hours (tuberculin type of hypersensitiveness).

The study of the Mitsuda's phenomenon in animals (53, 63, 25, 17, 64, 20) is very important and contributes to elucidate the nature of Mitsuda's reaction in the leprous patient. In my first paper (17), I advanced the hypothesis, contrary to the one of Wade (63), that the lepromin reaction in the dog, is not allergic in nature being a non-specific reaction, due to the natural resistance and caused mainly by the lipids of Hansen's bacilli. This hypothesis was confirmed by myself, as adult dogs, from non-leprous communities, not previously injected with the Mitsuda's antigen, presented a nodular reaction,

of tuberculoid structure, to the lipidic fraction of Mitsuda's antigen (19). (The water-soluble fraction, constituted by proteins and polysaccharides, had no such an action). It is noteworthy that the lipids were filtered in Seitz EK and that the animals were not sensitized specifically to them. The quantity of lipids that produced the reaction was the one contained in 0,1 ml (dose used for the lepromin test) of the Mitsuda's antigen. Comparatively to that of the whole antigen (17), however, the reaction appeared earlier, without the latent period after the injection; it was smaller and with quicker evolution. While the nodule produced by the lipidic fraction changed in size between 4.3 and 5.5 mm (21th day), and persisted until the 30th day after the injection, the nodule produced by the whole antigen changed between 10 and 16.2 mm and persisted until the 90th day. Histologically, the granulomatous reaction to the lipidic fraction was also earlier because the lipids were free, the epithelioid cells making their appearance, as a rule, on the fourth day after the injection. These differences between the reaction to the lipidic fraction and to whole antigen, in the dog, are due to the manner in which the lipids, are presented, that is, free (lipidic fraction), or bound in the bacilli, because they are the responsible substances for the granulomatous inflammation. If they are bound in the bacilli, the lenthitude of their liberation is responsible for the following facts: a) the latent period, with only microscopic manifestation, coming before the nodular reaction; b) permanence for a longer time and greater intensity of this nodular reaction, due to the delayed bacillar desintegration accomplished by cellular phagocytosis. The reduction in the degree of Mitsuda's reaction was also observed by Kitano and Inoue breaking the bacilli.

In another part of the paper (19), I compared macro-and microscopically the reaction to Mitsuda's antigen in the dog with the one in tuberculoid leprosy patient. Macroscopically I noted the following facts: 1) the dog did not present the early reaction; 2) the nodular late reaction, which followed the 48 hours reaction, appeared earlier in the leprous (4th day) than in the dog (between the 7th and 21th day), without any latent period; 3) in the dog the ulceration of the nodule was constant, but rare in the leprous. Microscopically, the following facts were observed: 1) The initial inflammatory reaction (between 1 and 48 hours) of the leprous was partially hyperergic in nature, characterized by its greater degree, higher number of eosinophil leukocytes in the exudate and early macrophagic mobilization (26, 55, 15, 32, 38, 33, 56, 48, 52). 2) The earlier appearance of granulomas in the leprous (at 48 hours) than in the dog (4th day) and its permanence for a longer time (90th day). At the 90th day the dog presented granuloma in fibrous transformation, or only fibrosis in the injected place. It is possible that the earlier appearance of granuloma is due to the earlier liberation of the lipids from the bacilli through the greater initial, hyperergic in nature, inflammatory reaction; and the permanence for a longer time of the granuloma is due to a slower bacillary desintegration which is consequent to a smaller natural resistance of the leprous patient. The quicker evolution of the reaction in the dog is partially due to a more rapid bacillary destruction and in part due to the precocious invasion of the granulomas by neutrophil leukocytes, forming abscesses. 3) The bacillary phagocytosis was smaller between one and 48 hours and the bacilli remained for a longer time in the reaction of the leprous (88th day) than in the one of the dog (35th day).

I think that in the leprous patient only the early reaction is allergic (hyper-sensitiveness) in nature. The late reaction is due to a natural resistance of the organism, which is responsible for the breaking down of the majority of Hansen's bacilli and the liberation of the lipids, that elicit the nodular granulomatous reaction. (I accept that a small part of the bacilli are broken down by the exudative, initial, hyperergic reaction). The presence of such a natural resistance explains the Mitsuda's phenomenon in the dog (83, 17) and in

the normal persons with negative tuberculin test (1, 12); and the absence of the natural resistance explains the tacking of that phenomenon, as for instance in children (8, 37) and in lepromatous cases. Supporting the view that the Mitsuda's reaction is non-specific in nature, independent of antigen-antibody mechanism, is its production with several acid-fast bacilli (57, 50, 59, 81, 12) and with a normal skin extract (18). At least theoretically, however, it is possible, to admit that an immunity or acquired resistance, which would actuate similarly to the natural resistance, might appear as a consequence of the great duration of the leprous infection this might explain, perhaps, the positiveness of the lepromin reaction in subsided (29) or healed (81) lepromatous patients. It may be possible that the same occurs in the tuberculoid leprosy patient, carrier of allergic hypersensitiveness, disclosed by the early reaction, who may later develop the immunity. (I admit the concept of Topley and Wilson that the immunity develops after the allergic hypersensitiveness). Therefore, when I consider the natural resistance as responsible for the late reaction, this is done in an indirect manner, based upon its production by several agents (acid-fast bacilli, normal skin extract) and its appearance in normal persons, because I cannot rule out with certainty the hypothesis of the acquired resistance, appeared in the course of the leprous infection. But in any way, I think that mainly the lipids of the Mitsuda's antigen elicit the late reaction, and these substances are released either through the natural or acquired resistance. It is the slow liberation of the lipids, and not of the proteins as admits Dharmendra (11, 13), which explains the lateness of the Mitsuda's reaction. So I do not agree with Dharmendra (12) when he explains the early and the late reactions on the basis of only one antigen. I agree on the other hand with Harrel and Horn, when they attribute the early reaction to a soluble (proteinic, or polysaccharidic) antigen and the late reaction to an insoluble (lipidic) fraction. Indeed the papers of Paras, Lima (39) and mine in the dog (19) demonstrate that the late reaction is caused by the lipids of the Mitsuda's antigen. I want to accentuate that the milder degree and quicker evolution of the reaction to the lipids (19), when compared to the response to the whole antigen, might even be wrongly taken as negative. Therefore the histopathological examination is very useful, showing the granulomatous structure of the reaction. It is also very important the quantity of the lipids injected; it is probable that Dharmendra (10, 11, 13) would have obtained positive results, with the lipidic fractions, if he had employed them in a larger dose. Besides the lipids all the substances of difficult absorption contained in Mitsuda's antigen (collagenous — 49 — and elastic fibers, horny substance, melanin), also actuate in the pathogenesis of Mitsuda's reaction. This assertion is based on the following observations: the leprotic skin without bacilli (21) or a normal skin extract (18) are able to produce the Mitsuda's phenomenon. These substances of difficult absorption elicit a granulomatous inflammation, which is ultimately responsible for their elimination.

The rare discordance between the early and late reactions, that is, one negative and the other positive, or vice-versa (7) is explained through the presence of natural resistance (positive late reaction) without allergic hypersensitiveness (negative early reaction), or vice-versa. If this so, it is clear the relation between the early and the late reaction, showing the first the presence of allergic hypersensitiveness and the second the presence of natural or acquired resistance (Rich). This relation had remained unknown so far (38).

Another fact I want to call attention to, is upon the criterion of reading the Mitsuda's reaction. In doubtful cases and also in anomalous cases, with positive reaction in lepromatous (12) and negative in tuberculoid patients (14, 4, 38), it is indispensable the histopathological examination of the reaction in order to decide its positiveness (tuberculoid structure), or negativeness (le-

promatous structure). This examination is the reliable manner of reading the reaction, as according to my results there are reactions, in lepromatous patients (19), with 4.8 mm in diameter at the 3rd or 4th week, which would be considered positive (23, 4, 8) and in reality they are not so, because they present lepromatous structure. Therefore there was in my results, and perhaps in that of other authors, only a pseudopositiveness. This pseudopositiveness is very important because we must verify if it does not occur in other circumstances: a) in lepromatous patients employing an antigen constituted of other acid-fast bacilli than the Hansen's bacillus (35, 57, 45, 59, 12); b) in the subsided (29) or healed (81) lepromatous patients. In these cases if the structure of the reaction is tuberculoid it means that an immunity or acquired resistance developed to leprosy and so we would have a sure way to verify the presence of acquired resistance in lepromatous leprosy; this mean was not available so far after Rodriguez (54); c) in children who became positive to the lepromin test through BCG injection (27, 42) and also in the lepromatous made positive with repetition of the Mitsuda's reaction (34, 30, 44, 24) or treated with lepromin (41).

### SUMMARY AND CONCLUSION

In this paper, the author summarized his work made in order to clear up the nature of Mitsuda's reaction. He concluded that this reaction is non-specific in nature, independent of antigen-antibody mechanism, and due to the natural resistance of the organism.

### REFERENCES

1. AZULAY, R. D.: The Mitsuda test in non-leprous persons in non-endemic country, *Internat. J. Leprosy* 15: 264, 1947.
2. BARGEHR, P.: Spezifische Hautreaaktionen bei Lepre, *Ztschr. f. Immure. u. exper. Therapie* 47: 529, 1926.
3. BARGEHR, P.: Zur Leprafrage, *Muench. Med. Wchnschr* 82: 56, 1935.
4. BASOMBRI, G. and ZAVALETA, G. A.: Concordancia entre las reacciones a la lepromina, precóz y tardia, II Conferencia Panamericana de Lepra, Rio de Janeiro, vol. 3, pag. 104, 1947.
5. BECHELLI, L M , KEIL, H. and ROTBERG, A.: Resultados da leprominoreação em países não endêmicos de lepra. (Nota preliminar). *Rev. brasil. de leprol.* 13: 21, 1945.
6. CAMPOS, N. S.: II Conferencia Panamericana de Lepra, Rio de Janeiro, vol. 3, p. 176, 1947.
7. CAMPOS, N. S. and ROTBERG, A.: Reações precoces e tardias à lepromina. Estudo de correlação, *Rev. brasil. de leprol.* 15: 29, 1947.,
8. CHIYUTO, S.: Leprolin test, *Month Bull. Philipp. Health Service* 12: 300, 1932.
9. CUMMINS, S. L. and WILLIAMS, E. M.: Cutaneous sensivity to acid- fast bacilli in suspension, *Brit. M. J.* 1: 702, 1934.



10. DHARMENDRA: Studies of the lepromin test. 5. The active principle of lepromin is a protein antigen of the bacillus Leprosy India 13: 89, 1941. Translated by Publications "Patronato de leprosos", Temas de Leprologia, ano 4, n° 13.
11. DHARMENDRA: The Immunological skin tests in leprosy. Part. I. The isolation of a protein antigen of Mycobacterium leprae, Indian J. M. Research 30: 1, 1942.
12. DHARMENDRA: The lepromin test — A review, Leprosy Rev. 18: 92, 1947.
13. DHARMENDRA and LOWE, J.: The immunological skin tests in leprosy. Part II. The isolated protein antigen in relation to the classical Mitsuda reaction and the early reaction to lepromin, Ind. J. M. Research 30: 9, 1942.
14. DHARMENDRA and SANTRA, I: A study of the course of the disease in leprosy, Leprosy India 18: 43, 1946.
15. DIENES, L. and MALLORY, T. B.: Histological studies of hypersensitive reactions, Am. J. Pathol. 8: 689, 1932.
16. DUBOIS, A.: La réaction de Mitsuda. (Notice complémentaire), Bull. Soc. path. exot. 29: 649, 1936.
17. FARIA, J. L. de: Lepromin reaction in dogs; histopathology, signification, Rev. brasil. de leprol. 15: 198, .1947 (Abstract).
18. FARIA, J. L. de: Mitsuda — **like reaction produced by a normal skin extract**. Histopathology and nature (In press, Brazil).
19. FARIA, J. L. de: **On the nature of Mitsuda's reaction. Contribution to its knowledge**. 1. Reactions in the dog to the proteinic and lipidic fractions of Mitsuda's antigen. 2. Reactions to Mitsuda's antigen in leprosy patients. 3. Comparative study between the reaction to Mitsuda's antigen in the dog and that in the tuberculoid leprosy patient (In press, Brazil) .
20. FELDMAN, A. S.; KARLSON, A. S. and GRINDLAY, J. S.: Sensitivity to lepromin of dogs in a non-leprosy area, Internat. J. Leprosy 16: 302, 1948.
21. FERNANDEZ, J. M. M.: El lepromin test, Rev. arg. dermatosif. 18: 108, 1934.
22. FERNANDEZ, J. M. M.: Sensitization to lepromin in presumably non-leprosy individuals, Internat. J. Leprosy 11: 15, 1943.
23. FERNANDEZ, J. M. M.: Importancia das reações imunológicas no exame das crianças comunicantes de leprosos, Rev. brasil. de leprol. 12: 201, 1944.
24. FERNANDEZ, J. M. M.: and MEREAU, R.: Immunology of leprosy. Antigens derived from Mycobacterium leprae in oily suspension. Internat. J. Leprosy 15: 389, 1947.
25. WIELDING, J. W.: The lepromin test in laboratory animals, M. J. Australia 1: 439, 1944.
26. GERLACH, W.: Studien ueber hyperergische Entzuendung, Virchows Arch. f. path. Anat. 247: 294-361, 1923.

27. LINES, A. R. and POLETI, J. G.: La reaction de Mitsuda en los vacunados com BCG. (Posibilidades de la vacunación BCG en la profilaxis de la lepra), Bol. Ofic. san, panam. 25: 884, 1948.
28. HARREL, G. T. and HORNE, S. F.: The reaction to lepromin of patients in general hospitals with a discussion of the mechanism of the reaction, Am. J. Trop. Med. 25: 523, 1945.
29. IGARASHI, M. and HAYASHI, F.: Observation of patients with atypical Mitsuda reactions, after an interval of ten years, Internat. J. Leprosy 8: 457, 1940.
30. IGNACIO, J. L.: Observations on the leprolin test in clinically positive-lepers, Month. Bull. Bur. Health, Manila 19: 95, 1939.
31. KITANO, H. and INOUE, T.: The Mitsuda reaction by vaccines treated with the ultra-supersonic wave, Internat. J. Leprosy 9: 29, 1941.
32. KLINE, B. S., COHEN, M. B. and RUDOLPH, J. A.: Histologic changes in allergic and nonallergic wheals, J. Allergy 3: 531, 1932.
34. LAGROSA, M.: The leprolin (Mitsuda) reaction in "negative" lepers.. I. Observations over a period of one year, Month. Bull. Bur. Health., Manila 19: 83, 1939.
35. LAIGRET, J.: Reactions des lapreux vis-a-vis de certain extraits de la lèpre des rats, Arch. Inst. Pasteur Tunis 22: 509, 1933.
36. LAPORTE, R.: Histo-cytologie des réactions locales d'hypersensibilité chez le cocaye. (Reactions allergiques à la tuberculine et réactions anaphylactiques), Ann. Inst. Pasteur 53: 598, 1934.
37. LARA, C. B.: Mitsuda's skin reaction (lepromin test) in children of leprous parents. 2. Observations on newlyborn to eighteen-month-old children, Internat. J. Leprosy 8: 15, 1940.
38. LIMA, L. S. and CAMPOS, N. S.: Immuno-biologic anomalies in leprosy, Internat. J. Leprosy 16: 9, 1948.
39. LIMA, M. S.: Lepromina; estudos experimentais, Rev. brasil. de leprol\_ (num. esoec.) 7: 27, 1939.
40. LIMA, M. S.: O teste de Mitsuda é reação alérgica ?, Rev. brasil. de leprol. 10: 305, 1942.
41. MARIANO, J.: O Mitsuda em doentes lepromatosos submetidos a tratamento pela leprolina "Souza Araujo", por via intravenosa, Arq. mineir.. leprol. 7: 65, 1947.
42. MIRANDA, A. G.: Valor de la prueba de la lepromina, Rev. sifil., leprol, y dermat. 3: 120, 1948.
43. MUIR, E.: The leprolin test, Leprosy India 5: 204, 1933.
44. NOLASCO, J. O.: The lepromin test in lepra reaction, Internat. J. Leprosy 8: 151, 1940.
45. OHTAWARA, I. and KAWAMURA, M.: Stadium der Lepra. II Mitteilung: Wie reagiert der Leprakranke auf die intrakutane Injektion von Rattenlepraazillen, Zentralbl. f. Bakt. **134**: 312, 1935.

46. PAGEL, W.: Pathologic and Histologie der allergischen Erscheinungen, Fortschritte d. Allergielehre, Basel, S. Karger, 1939, p. 73.
47. PARAS, E. M.: Chemical fractionation of leprotic nodules. Isolation of the lipid fractions, Philippine J. Sc. 66: 155, 1938.
48. PEREIRA, P. C. R.: Contribuição ao estudo da reação de Bargehr - Alergia e imunidade ativa contra a lepra. Brasil - med. 49: 576, 1942.
49. PULLINGER, B. D. and PIRIE, A.: Chronic inflammation due to implanted collagen, J. Path. & Bact 54. 341. 1942.
50. RABELLO, J.: Novas observações sobre a infecção tuberculosa na lepra, Rev. brasil. de leprol. 5: 465, 1937.
51. RADNA, R.: Note sur la réaction de Mitsuda chez des sujets indemnes de lèpre, Ann. Soc. Beige de Med. Trop. 18: 63, 1938.
52. RICH, A. R.: The pathogenesis of tuberculosis, Springfield, Illinois, Charles C. Thomas, 1944, p. 355, 499.
53. RODRIGUEZ, J. N.: Observations on the leprolin (Mitsuda) reactions, Internat. J. Leprosy 6: 11, 1938.
54. RODRIGUEZ, J. N.: Observations on the classification of leprosy, Internat. J. Leprosy 15: 274, 1947.
55. ROESSLER, R.: Die geweblichem Aeusserungen der Allergie, Wien. klin. Wchnschr. 45: 609, 648, 1932.
56. ROESSLE, R.: Die nosologische Stellung des Rheumatismus, klin. Wchnschr. 15: 809, 1936.
57. ROTBERG, A.: Contribuição para o estudo da cuti-reações alérgicas na lepra (Reação de Mitsuda-Hayashi). Tese, São Paulo. 1934.
58. ROTBERG, A.: Some aspects of immunity in leprosy and their importance in epidemiology, pathogenesis and classification of forms of the disease; based on 1529 lepromin tested cases. Rev. brasil. de leprol. 5: 45, 1937 (n° especial).
59. SCHUJMAN, S.: Discordancia observada en los enfermos de lepra, entre la intradermorreaccion con lepromina (emulsion de lepromas) y antigenos de los supuestos cultivos de lepra, Rev. arg. dermatosif. 23: 832, 1939.
60. STEIN, A. A. and STEPERIN, M. I.: The specific allergy in lepers, Urol. & Cut. Rev. 38: 860, 1934.
61. TISSEUIL, J.: Essai d'interpretation de la réaction de Mitsuda, Bull. Acad. de med., Paris 130: 499, 1948.
62. TOBPLEY, W. W. C. and WILSON, G. S.: The principles of bacteriology and immunity, Baltimore, William & Wood Co., sec. ed. 1938, p. 1044.
63. WADE, H. W.: The lepromin reaction in normal dogs; preliminary report, Internat. J. Leprosy 9: 39, 1941.
64. WADE, H. W.: Sensitivity in dogs induced by the lepromin reaction, Internat. J. Leprosy 16: 301, 1948.

# ***Profenamin = Composto***

- ANTISPASMÓDICO
- ANALGESICO
- SEDATIVO

*representa a mais completa*

**THERAPÊUTICA DA DOR  
SEM OS INCONVENIENTES DOS  
OPIÁCEOS**

**LABORATÓRIO SINTÉTICO LTDA.**

**Rua Tamandaré N.º 376 — Tel.: 6-4572 — SÃO PAULO**

**ESTERILIZAÇÃO DO TRACTUS  
INTESTINAL PELO DERIVADO  
FTÁLICO DA SULFA**

# **ANASEPTIL - FTALIL**

*(Ftalil - Sulfatiazol)*

Absorção praticamente nula, alcançando grande  
concentração no conteúdo intestinal

**DISENTERIAS**

**COLIBACILOSES**

**ENTEROCOLITES**

**COMPANHIA FARMACÊUTICA BRASILEIRA  
VICENTE AMATO SOBRINHO S/A.**

**Praça da Liberdade, 91**

**São Paulo**