

REVISÃO DOS ESTUDOS EXPERIMENTAIS SÔBRE A REAÇÃO À LEPROMINA RELACIONADOS COM A NATUREZA DESTA REAÇÃO

J. LOPES DE FARIA (*)

Convidados pelo Dr. A. Rotberg, Presidente da Sociedade Paulista de Leprologia, ao qual agradecemos, para participar do "simpósio" sôbre o progresso realizado pela leprologia nas duas últimas décadas, "simpósio" este organizado por esta Sociedade para comemorar o seu vigésimo aniversário de fundação, em 18 de agosto de 1953, coube-nos falar sôbre o tema com o título acima. Seguindo a orientação proposta pelo Sr. Presidente, aqui apresentaremos os resultados de trabalhos experimentais mais importantes sôbre o assunto, realizados neste espaço de tempo e que contribuíram para o melhor conhecimento da natureza e o mecanismo da reação à lepromina ou reação de Mitsuda. Gostaríamos de dar destaque especial aos estudos realizados no Brasil e especialmente em São Paulo, em homenagem a esta Sociedade. Porém, isto é desnecessário, porque os trabalhos feitos aqui são tão originais que se destacam por si mesmos entre os demais. Alguns trabalhos serão analisados criticamente e os pontos que precisam ser investigados serão mencionados.

As pesquisas feitas nas duas últimas décadas sôbre a reação à lepromina podem ser agrupadas nos seguintes itens: 1) substâncias responsáveis pela reação; 2) sua histopatologia; 3) histopatologia comparada; e 4) natureza e mecanismo da reação.

Uma revisão da literatura sôbre a reação à lepromina torna-se aqui desnecessária e fizera-se noutros trabalhos ^{12,9}, convindo aqui ainda citar um de Wade ⁵⁸ em que investiga a origem da reação de Mitsuda.

1. SUBSTÂNCIAS RESPONSÁVEIS PELA REAÇÃO À LEPROMINA

Como a lepromina (ou antígeno de Mitsuda) é uma emulsão de lepromas, sua composição é complexa. E' constituída principalmente de bacilos de Hansen, mas também de tecido e células inflamatórias e dos constituintes da pele normal. A primeira etapa para saber que substância (ou substâncias) da tão complexa lepromina era responsável pela reação foi realizada por Hayashi (1933). Êste autor observou que, se a lepromina era fil-

(*) Livre Docente e Assistente do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Prof. Dr. L. da Cunha Motta).

trada não desencadeava a reação de Mitsuda (R.M.), cuja intensidade máxima é a na terceira ou quarta semana, mas uma reação eritematosa fugaz. Fernandez (1940) confirmou este resultado e chamou a atenção para a reação, que é denominada reação precoce (ou reação de Fernandez) (*). Daí a conclusão que se impunha era a de que os constituintes da lepromina que produzem a R.M. são retidos no filtro. Dentre eles estão em primeiro lugar os bacilos pelo seu extraordinário número. As incertezas reinantes quanto ao cultivo do bacilo de Hansen constituem sério obstáculo para se investigar que constituinte químico do bacilo é responsável pela R.M. As poucas pesquisas existentes para se isolar o princípio ativo foram feitas na própria lepromina, em lepromas, ou em bacilos purificados da lepromina. Como resultado destas pesquisas responsabilizam-se pela reação ora substâncias protídicas, ora lipídicas. Rabelo, Villela e Tostes foram os únicos que obtiveram reações idênticas às da lepromina integral usando uma fração protídica extraída do leproma por Villela. Dharmendra e Lowe, entretanto, criticam severamente esta fração preparada por Villela, dizendo que deveria conter bacilos. Os demais autores^{26,8} não obtiveram reação do tipo Mitsuda com a fração protídica da lepromina, assim também nós no cão usando a sua fração salino-solúvel (próides mais polisacárides)¹⁴. Resultados positivos, porém, foram conseguidos com substâncias lipídicas por Paras (cêras), Souza Lima (frações do leproma-álcool-, ou clorofórmio- solúveis)³¹ e por nós no cão¹⁴. Souza Lima ainda observou reação semelhante à de Mitsuda pela lecitina³¹ e fraca reação a tecidos e gânglios de pessoas sãs³⁰. Infelizmente não mencionou que espécies de tecidos foram estes. Nagai também notou que a lecitina a 1% com alguns bacilos não ácido-resistentes (*coli*, *proteus*, etc.) desencadeava reação fraca, semelhante à de Mitsuda. Estes resultados de Souza Lima e de Nagai são muito importantes e mostram que outras substâncias contidas na lepromina (ver acima), além dos bacilos, desempenham algum papel etiológico na gênese da R.M. Outros fatos em favor desta afirmativa são as reações, semelhantes à de Mitsuda, a antígeno preparado de pele leprosa sem bacilo¹⁷, ou a extrato de pet, normal (E.P.N.). As reações ao E.P.N., obtido segundo técnica de preparação da lepromina, foram observadas primeiramente por Rotberg⁴⁸ e melhor estudadas por nós¹⁴. Elas, porém, como aliás se deveria presumir, são inconstantes e de menor intensidade.

(*) Além das reações de Fernández e de Mitsuda, a lepromina causa uma outra reação eritematosa, às 4-6 horas, observada por nós em 1943, principalmente em casos tuberculóides, quando iniciámos o nosso estudo sobre a lepromino-reação na Colônia Santa Isabel (Minas Gerais)¹⁴. O diâmetro do eritema variou entre 15,7 e 46 mm, eritema este elevado nas reações mais intensas. Reação semelhante foi também observada em alguns casos tuberculóides à injeção de extrato de pele normal¹⁴. Independente de nós, descreveu Medina (citado por Pardo), num tipo de lepra lepromatosa, a chamada lepra de Lúcio, reação semelhante que é conhecida como reação de Medina. A reação que observamos precisa ser melhor estudada para se saber a sua natureza. Parece-nos, entretanto, que é inespecífica, sem mecanismo antígeno-anticorpo¹⁴.

Parece-nos que os resultados de Dharmendra ⁸ com as substâncias lipídicas dos bacilos de Hansen, e interpretados por ele como negativos, não são totalmente negativos, pois diz que a reação a estas substâncias não foi *significante*. Ora, expressando-se dêste modo, parece ter havido alguma reação, a qual não podemos avaliar a intensidade por faltarem, em seu trabalho, os protocolos da experiência, e pode ser que a reação não fôsse *significante* sob o ponto de vista prático, mas o era sob o teórico por ser positiva, ainda que muito fracamente, positividade esta talvez só revelada ao exame histológico. Se admitirmos, entretanto, que o seu resultado foi mesmo totalmente negativo, é possível que tal fôsse devido à pequena dose de substância usada para o teste (0,02 mg). Em nosso estudo no cão¹⁴ empregámos uma dose de substância lipídica que variou entre 0,745 mg e 2,287 mg, quantidade esta contida em 0,1 ml de lepromina, que é a dose usual para o teste. E' possível que também Paras obtivesse evidente reação positiva usando dose superior a 1 mg das frações fosfatídica e acetona-solúvel. Paras diz que, com estas frações, seus resultados foram *praticamente negativos*, indicando esta sua expressão *praticamente* que deveria haver algum indício de positividade ao exame macroscópico das reações, que se examinadas microscópicamente talvez já seriam nitidamente positivas.

Esta questão da dose é muito importante, pois não sendo as reações às substâncias lipídicas por mecanismo hiperérgico, segundo nossos resultados no cão, a dose injetada, maior ou menor, desencadeará reação também maior ou menor. Mesmo na dose empregada por nós, as reações à fração lipídica foram muito menos intensas, de evolução mais rápida e sem aumento progressivo do nódulo, comparativamente às reações à lepromina integral, tornando-as até de positividade duvidosa só ao exame macroscópico. Por isto o critério de positividade, ou negatividade da reação, baseado só no aspecto macroscópico, não é seguro e torna-se necessário o exame histológico do nódulo, que revelará, se positiva, estrutura tuberculóide. O enfraquecimento das reações é devido à natureza do material injetado, pois poupa-se ao organismo a reação celular para a desintegração dos bacilos e conseqüente libertação dos lípides. Esta libertação é lenta e progressiva e por isto formam-se novos granulomas, que são responsáveis pelo aumento de volume progressivo da reação¹⁴, verificado clinicamente. Este aumento falta nas reações à fração lipídica por esta atuar de uma única vez e novos granulomas não se formam. A simples fragmentação dos bacilos causa enfraquecimento da R.M., como observaram Kitano e Dharmendra ⁹.

Do exposto admitimos, que a principal substância da lepromina, responsável pela R.M., seja os lípides dos bacilos. Também Harrell e Horn admitem que esta reação seja causada pela fração lipídica da lepromina.

2. HISTOPATOLOGIA DA REAÇÃO DE MITSUDA

O estudo histológico da R.M. em tempos diversos de sua evolução, tanto em lepromatosos ^{1,2,14}, como em tuberculóides ^{51, 45, 4, 14} foi a contribuição

mais importante. A nossa, neste particular, foi ponderável, não só pela minúcia do estudo, como também pelo exame de reações abaixo de 24 horas de evolução, permitindo tirar conclusões diversas das de Büngeler e Fernandez, cujo trabalho é considerando básico. Estes descreveram, pela primeira vez, focos de degeneração e necrose fibrinóides nas reações de 24 e 48 horas de evolução, assegurando que, se estivessem presentes, poder-se-ia fazer, já neste tempo, o diagnóstico de positividade da reação, porque consideraram a alteração fibrinóide como característica de inflamação alérgica e a R.M. seria para eles de natureza alérgica.

Não confirmamos¹⁴ o encontro da alteração fibrinóide nas reações à lepromina, como fenômeno ocorrente dentro das fibras colágenas, assim descrito por Klinge na febre reumática e aceito por Büngeler e Fernandez. O que encontramos foram depósitos intersticiais, verificados a partir das reações de 6 horas, tanto nas reações de casos tuberculóides como lepromatosos, constituídos pela lepromina injetada e plasma extravasado. Mais tarde, principalmente do quarto dia em diante, estes depósitos, ou a lepromina depositada nos interstícios, eram invadidos por macrófagos, que se transformavam em células epitelióides e assim se constituíam granulomas tuberculóides. Os granulomas em formação eram frouxos e mostravam o centro pobre em núcleos, formado principalmente pelos prolonçamentos das células macrofágicas unidos em rede e restos de lepromina, ainda não fagocitada. Nos casos lepromatosos não havia absorção da lepromina através de granulomas tuberculóides, mas de reação macrofágica difusa, caráter que distinguia a reação destes casos da dos tuberculóides, em que, às vezes, já às 24-48 horas, há focos histiocitários^{4,14}.

As fibras colágenas em si não apresentavam alterações, segundo os nossos resultados. Como a alteração fibrinóide também possa ser causada por fibrina depositada nos interstícios teciduais por homogeneização e modificação de suas reações tintoriais^{35,15} é possível que numa ou noutra reação ocorra o fibrinóide com esta origem, se bem que não o encontrássemos em nosso material humano, mas apenas, ocasionalmente, no do cão. Porém, não se pode conferir à alteração fibrinóide a significação dada por Büngeler e Fernandez, isto é, que seja característica de inflamação alérgica, pois ocorre em reações não alérgicas (ver citações em nosso trabalho anterior, 1951). Na reação à lepromina, os granulomas tuberculóides originam-se pela ação excitante dos bacilos e, principalmente, das substâncias lipídicas deles libertadas, sobre as células do sistema macrofágico. Os granulomas aparecem cedo, raramente já às 24-48 horas, e são formados durante todo o tempo em que observamos a evolução da R.M. (até o terceiro mês), surgindo os novos granulomas na periferia da reação. Outros fatos revelados pela histopatologia da R.M., para os quais se deve chamar a atenção, serão mencionados na histopatologia comparada.

Nos estudos das reações à lepromina em lepromatosos merece destaque o fato já referido que, nas reações de 24 e 48 horas, os histiócitos existen-

tes na periferia da reação não se agrupam em focos, como na reação dos casos tuberculóides, mas distribuem-se difusamente. Outro fato importante, revelado pela histopatologia, sobre o qual chamamos atenção, é a pseudopositividade, isto é, reações que pelo tamanho são positivas e no entanto, histologicamente, são negativas pela estrutura lepromatosa que apresentam¹⁴. E' para se pesquisar se esta pseudo-positividade não ocorre nas reações dos lepromatosos consideradas positivas aos bacilos de Stefansky, Koch e bacilos ácido-resistentes saprofitas ^{48,9} (outras referências em nosso trabalho de 1953). Também, se são reações pseudo-positivas as dos lepromatosos regredidos ²⁵, curados ⁵³, tratados pela lepromina, ou nos quais a lepromino-reação se torna positiva pela repetição do teste (citações em nosso trabalho anterior, 1953) . O exame histopatológico, como já acentuamos ¹⁴, deve ser sempre feito nos casos de reações de Mitsuda duvidosas ou anômalas, isto é, positivas em lepromatosos ⁹ e negativas em tuberculóides ²⁹, assim também para evitar as dificuldades de leitura da R.M. conseqüentes à falta de standardização da lepromina e à reatividade variada do organismo ²⁰.

Outro fato interessante na reação dos lepromatosos, registrado por Alayon ² e confirmado por nós, é do maior afluxo de leucócitos eosinófilos nos focos lepromatosos pré-existentes, fato talvez dependente, como admitimos, de uma hipersensibilidade tecidual local ¹⁴.

8. HISTOPATOLOGIA COMPARADA

O estudo comparativo entre a reação à lepromina no cão e a no doente de lepra tuberculóide, em que pese a diversidade de espécie, permitiu tirar algumas conclusões que só o estudo da reação no leproso não permitiria ¹⁴. Assim é que a reação inicial exsudativa dêste tem, comparativamente à do animal, um componente hiperérgico, como já admitido clinicamente, manifestado pela sua maior intensidade, maior número de leucócitos eosinófilos no exsudato e, pode-se ajuntar segundo Rössle, formação mais precoce de granuloma (a partir de 24 e 48 horas). Estes caracteres são peculiares às inflamações hiperérgicas (citações no nosso trabalho de 1951). Büngeler e Fernandez acrescentaram ainda a alteração fibrinóide, que acharam decisivo para sustentar a natureza hiperérgica da reação (ver acima). Atribuimos o aparecimento mais precoce de granuloma à destruição maior dos bacilos à custa de reação inflamatória mais intensa. No animal a reação exsudativa é menos intensa e a formação de granulomas mais tardia, após um período variável, entre 4 e 15 dias, no qual os bacilos e outros componentes da lepromina são desintegrados. Dos primeiros libertam-se neste tempo os lípides que estimulam a formação de granulomas. Se se injetam no cão os lípides livres (fração lipídica da lepromina), os macrófagos vacuolados provenientes da fagocitose dos lípides aparecem mais cedo e a reação granulomatosa é, geralmente, mais precoce (quarto dia). (Comparar as figuras 6a e 6b de nosso trabalho anterior, 1953).

A fagocitose dos bacilos é do meu grau tanto no paciente tuberculóide como no cão, às vezes, porém, é menor no primeiro. Os bacilos desaparecem muito mais depressa nas reações do cão (35° dia) que nas do homem (88° dia). A evolução das reações no animal é mais rápida, com ulceração constante, desaparecendo a reação granuloma tosa às vezes já no segundo mês (fibrose), graças à invasão mais precoce dos granulomas por neutrófilos e formação de abscessos. No leproso sempre havia granuloma tuberculóide nas reações do terceiro mês (ao lado de fibrose).

4. NATUREZA E MECANISMO DA REAÇÃO DE MITSUDA

E' bem conhecido pelos leprologistas o valor desta reação, que indica, quando positiva, certa resistência do organismo à lepra. Não há, porém, acôrdo entre os mesmos sôbre a sua natureza e seu mecanismo, que em última análise são os mesmos daquela resistência. Duas são as hipóteses: a alérgica e a não alérgica. Na primeira está implícito que a reação é do tipo antígeno-anticorpo. Aí o termo alergia precisa ser compreendido no sentido amplo de von Pirquet, em que abrange tanto a hipersensibilidade (ou hiperergia) como a imunidade adquirida, porque a R.M. revela boa reatividade do organismo e portanto imunidade relativa à lepra. E' preferível dizer, como Rich, na tuberculose, em vez de imunidade, resistência adquirida, por não implicar na ação de anticorpos. Esta resistência adquirida é que seria responsável pela R.M. porque a hipersensibilidade causa apenas a reação de Fernandez, como prova a lepromina filtrada. (A relação entre hipersensibilidade e imunidade foi discutida em nosso trabalho anterior, 1951).

A hipótese alérgica é aceita por muitos ^{49,19,9} e teria apóio nas pesquisas de Dharmendra com as substâncias lipídicas dos bacilos, na histopatologia ⁴ e talvez nos estudos recentes sôbre a relação entre BCG e leprominoreação. As pesquisas de Dharmendra e a histopatologia já analisamos criticamente acima. Voltaremos mais adiante sôbre os estudos com o BCG. Contra a hipótese alérgica, porém, há fortes argumentos: inespecificidade da R.M., pois aparece tanto em pessoas normais, sem prévio contacto com o bacilo de Hansen ^{3a,23} como em animais indenes de lepra ¹²; inespecificidade da lepromina (ver antes) ; e demora da reação, não se encontrando outra reação alérgica com tal retardamento entre os testes cutâneos alérgicos⁹. A reação de pessoas normais foi de início explicada por prévia sensibilização do organismo ao bacilo da tuberculose, que o sensibilizaria também ao bacilo da lepra. Mais tarde, porém, verificou-se reação de Mitsuda positiva mesmo em pessoas com reação à tuberculina negativa^{3,9} Wade ⁵⁶ explica a reação do cão à lepromina pela sensibilização específica que se desenvolve à própria lepromina durante o período de latência da reação. Esta mesma explicação é dada por Fernandez ¹⁹ para a reação das pessoas normais. As pesquisas sôbre a inespecificidade da lepromina, isto é, reações do tipo Mitsuda por substâncias outras que não a lepromina são

ainda em pequeno número^{30,38,31,14}. Aqui merece ainda menção o trabalho de Mom e Basombrio em que reportam reações semelhantes à lepromina com o 2-4 dinitroclorobenzeno. As pesquisas recentes de Sagher e colaboradores, apesar de serem em doentes de lepra lepromatosa, podem estar relacionadas com a inespecificidade da lepromina. Notaram que a injeção intradérmica de vacina de leishmânia, leite ou peptona, desperta reação de células espumosas, típica para o diagnóstico de lepra. Resta saber se em pacientes de lepra tuberculóide estas substâncias desencadeariam reação tuberculóide, como acontece com o extrato de pele normal, ou com o 2-4 dinitroclorobenzeno.

A demora da R.M. é explicada por Dharmendra ⁸ pela liberação lenta das prótidos.

A hipótese não alérgica é a que atribui a R.M. à resistência natural do organismo ou imunidade natural, resistência esta que estaria presente tanto no doente de lepra, como nas pessoas normais e no cão (além de outros animais). Esta interpretação é sustentada por Souza Lima³² e por nós ¹⁴ Porém, a interpretação de outros autores que nos precederam^{6,11,37,43} é em essência esta, estando em primeiro lugar o próprio Mitsuda. Este, citado por Dharmendra⁹, considerou a reação como indicadora de resistência dos tecidos aos bacilos de Hansen e independente de sensibilização específica. A hipótese não alérgica é apoiada sobre alguns fatos experimentais, já citados anteriormente: inespecificidade da lepromina, revelada por reação semelhante à lecitina, ou a extratos de tecidos; natureza e mecanismo da reação à lepromina no cão.

Os nossos estudos da reação à lepromina no cão ^{12,14} permitiu-nos concluir que neste animal a reação é inespecífica, independente de mecanismo antígeno-anticorpo e devida à resistência natural. E' esta resistência responsável pela eliminação da substância estranha injetada (lepromina) através de reação celular granulomatosa. Wade, como referido antes, Feldman e colaboradores, entretanto, admitem que a reação do animal seja por mecanismo de sensibilização específica. Apoiar a hipótese destes autores o aparecimento mais precoce do fenômeno de Mitsuda a uma segunda injeção de lepromina, assim como a sua intensificação por injeções repetidas de lepromina^{57,16}. Não se pode negar a sensibilização específica do animal pelas injeções repetidas da lepromina. Entretanto, parece-nos que esta sensibilização tem o mesmo papel que a do doente de lepra tuberculóide revelada pela reação de Fernandez, não sendo responsável pela reação nodular à lepromina, pois a última aparece na ausência da primeira, como provam as reações nodulares à fração lipídica da lepromina¹⁴, em que não há sensibilização específica a esta fração. (Esta sensibilização foi pesquisada pelas reações imediata e do tipo tuberculínico à injeção intradérmica da fração lipídica).

No doente de lepra tuberculóide, o problema em verdade é mais complexo porque está presente a hipersensibilidade alérgica (revelada pela rea-

cão precoce), que segundo Topley e Wilson levaria a imunidade ou resistência adquirida. Saber, porém, se neste doente a R.M. é devida a esta resistência, ou a natural, não é possível no estado atual dos conhecimentos e opinamos em favor da resistência natural baseando-nos nos meios indiretos supracitados, sobretudo nas pesquisas realizadas no cão. Também é questão por resolver, se se admitir no doente de lepra a resistência adquirida, se esta é mesmo específica ou inespecífica, isto é, se é por mecanismo antígeno-anticorpo, ou não. Que uma forma de resistência, específica ou inespecífica, aparece no decurso da lepra é inegável como prova os casos lepromatosos transformados em tuberculóides¹³, ou o aparecimento de reações de Mitsuda positivas em lepromatosos, quer espontaneamente, quer pelo tratamento^{25,53,34,52}. Entretanto, não se pode aceitar sem reserva estas reações positivas em lepromatosos, porque não foram examinadas histologicamente exceto em casos raros^{13,52}, e podem ser reações pseudo-positivas, como já chamamos a atenção¹⁴.

Em conclusão parece-nos que na maioria dos doentes de lepra tuberculóide a R.M. é devida a uma resistência que existiria antes da infecção leprosa; numa minoria deles, provenientes de casos lepromatosos, a resistência responsável pela reação desenvolver-se-ia no curso da lepra.

Os estudos realizados ultimamente sobre a relação entre BCG e reação à lepromina, em crianças, particularmente os feitos em São Paulo por Rosemberg, Souza Campos e Aun, são de extraordinária importância. Ainda não se fez estudo histopatológico cuidadoso destas reações de Mitsuda provocadas pela ação do BCG, mas somente casos isolados das mesmas foram examinados microscopicamente. Pelo exame destas, que por sinal eram reações duvidosas clinicamente⁴⁶, e pelo exame macroscópico das demais, é indiscutível que o BCG influi na reação à lepromina e a converte de negativa em positiva. Aí surgem duas questões importantes, que precisam ser investigadas: uma, de ordem prática, de finalidade profilática, já lançada por outros²², a de saber se esta resistência adquirida através do BCG tem o mesmo valor e durabilidade que a ocorrida no doente de lepra, ou espontaneamente, quer em pessoas normais, quer em animais. Alguns resultados de Motestruc e Blaché e de N. Souza Campos, citados por Lowe, permitem responder afirmativamente. A outra questão é saber o mecanismo porque age o BCG, se específica ou inespecificamente, isto é, se através, ou não, de mecanismo antígeno-anticorpo. A ação inespecífica é sustentada pelas pesquisas de Valls, Comas e Sala em que obtiveram positividade da reação à lepromina por excitantes de espécies diferentes (vacinas antivariólica, antitífico-paratífico, antidiftérica e antitetânica).

RESUMO E CONCLUSÕES

O autor faz uma análise crítica dos trabalhos experimentais realizados nas duas últimas décadas, que contribuíram para o conhecimento da natureza e o mecanismo da reação de Mitsuda. Ao mesmo tempo assinala os pontos obscuros que pre-

cisam ser investigados. Analisa os trabalhos sôbre os seguintes aspectos: substâncias responsáveis pela reação de Mitsuda, histopatologia, histopatologia comparada, natureza e mecanismo desta reação. Os estudos realizados no cão permitiram-no concluir que neste animal a reação é devida à resistência natural e causada pela fração lipídica da lepromina. No estado atual dos conhecimentos não é possível dizer se a reação de Mitsuda, apresentada pelo leproso tuberculóide, é devida à resistência natural, ou à resistência adquirida, quer específica, quer inespecificamente. Admite que, na maioria dos casos de lepra tuberculóide, a resistência não depende da infecção leprosa e exista antes desta.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

Critical review of the literature on experimental results obtained in the last two decades, which have contributed to the knowledge of the nature and mechanism of Mitsuda's reaction. Simultaneously, obscure problems are listed which require investigation. The following topics are also discussed: substances held as responsible for the Mitsuda's reaction, histopathology of the reaction, comparative histopathology, nature and mechanism of the lepromin reaction. The writer's studies on the lepromin reaction in dogs have shown that in this animal the reaction is due to a natural resistance and is caused by the lipidic fraction of lepromin. In the present state of knowledge it is not possible to say whether or not the Mitsuda's reaction in tuberculoid leprosy cases is due to a natural or acquired (specific or non-specific) resistance. The writer believes that, in the majority of tuberculoid patients, the resistance is independent of the leprous infection and is present before it.

BIBLIOGRAFIA

1. Alayon, F. L. — Histologia do lepromin-test em lepromatosos. Rev. Brasil. de Leprol. (número especial), 7:3, 1939.
2. Alayon, F. L. e Lima, L. S. — Sôbre a histologia da reação de Mitsuda em lepromatosos. Nova contribuição ao seu estudo. Rev. Brasil. de Leprol., 8:367, 1940.
3. Azulay, R. D. — The Mitsuda test in non-leprous persons in non-endemic country. Int. J. Leprosy, 15:264, 1947.
- 3a. Bechelli, L. M., Keil, H. e Rotberg, A. — Resultados da lepromino-reação em países não endêmicos de lepra (nota preliminar). Rev. Brasil. de Leprol., 13:21, 1945.
4. Büngeler, W. e Fernandez, J. M. M. - Estudo clínico e histopatológico das reações alérgicas na lepra. 1ª parte: Investigações clínicas e histológicas sôbre a reação à lepromina (reação de Mitsuda). Rev. Brasil. de Leprol., 8: 157, 1940.
5. Campos, N. S. — O emprêgo das sulfonas nos comunicantes Mitsuda-negativos. Interpretação imuno-biológica de sua ação positivante. Rev. Brasil. de Leprol., 16:89, 194.8.
6. Chiyuto, S. — Leprolin test. Month Bull. Philipp. Health Service, 12:300, 1932.
7. Dharmendra — Studies of the lepromin test. 5. The active principle of lepromin is a protein antigen of the bacillus. Lep. in India, 13:89, 1941. Traduzido por Publicaciones "Patronato de Leprosos", Temas de Leprologia, ano 4, n° 13.

8. Dharmendra - The immunological skin tests hi leprosy. Part. I. The isolation of a protein antigen of Mycobacterium leprae. Indian J. Med. Res., 30:1, 1942.
9. Dharmendra - The lepromin test. A review. Leprosy Rev., 18:92, 1947.
10. Dharmendra e Lowe, J. - The immunological skin tests in leprosy. Part III. The isolated antigen in relation to the antigens used by other workers. Indian J. Med. Res., 30:17, 1942.
11. Dubois, A. - La reaction de Mitsuda (Notice complémentaire). Bull. Soc. Path. Exot., 29:649, 1936.
12. de Faria, J. L. - Estudo da reação à lepromina (Mitsuda) em cães; histopatologia, significação. Tese para concurso de livre docência de Anatomia Patológica, 1947. Rio de Janeiro, Departamento de Imprensa Nacional, 1951. Resumo em: Rev. Brasil. de Leprol., 15:195, 1947.
13. de Faria, J. L. - Valor da reação de Mitsuda para revelar resistência adquirida à lepra. Rev. Brasil. de Leprol., 17:237, 1949.
14. de Faria, J. L. - Contribuição ao conhecimento da natureza da reação de Mitsuda. Monografia. Parte I. Natureza do fenômeno de Mitsuda no cão normal. Parte II. Estudo comparativo entre a reação à lepromina no cão e a no doente de lepra. Parte III. Reação semelhante à de Mitsuda causada por um extrato de pele normal. Tese, Bahia, 1949. Rio de Janeiro, Departamento de Imprensa Nacional, 1953. Resumo em Rev. Brasil. de Leprol., 17:237, 1949.
15. de Faria, J. L. - Cor pulmonale in Manson's schistosomiasis. II. Schistosomal pulmonary endarteritis; nature of the intimal fibrinoid change and pathogenesis of the schistosomal pulmonary hypertension. (No prelo).
16. Feldman, W. H., Karlson, A. G. e Grindlay, J. H. - Lepromin: Mitsuda's reaction with experimental observations in dogs. Ann. N.Y. Acad. Sci., 54:53, 1951.
17. Fernandes, J. M. M. - El lepromin test. Rev. Arg. Dermatosisif., 18:108, 1934.
18. Fernandez, J. M. M. - The early reaction induced by lepromin. Int. J. Leprosy, 8:1, 1940.
19. Fernandez, J. M. M. - Sensitization to lepromin in presumably non-leprous individuals. Int. J. Leprosy, 11:15, 1943.
20. Fernandez, J. M. M. e Castro, N. O. - Estandarización de la lepromin Rev. Argent. Dermatosisif., 25:435, 1941.
21. Fernandez, J. M. M. e Castro, N. O. - La reacción precóz provocada por la lepromina. Investigaciones efetuadas con diversos antigenos derivados del Mycobacterium leprae. Rev. Arg. Dermatosisif., 26:556, 1942.
22. Fernandez, J. M. M. - El empleo del BCG en la profilaxis de la lepra. Bol. Soc. Cubana Dermat. y Sif., 8:137, 1951.
23. Harrell, G. T. e Home, 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.
24. Hayashi, F. - Mitsuda's skin reaction in leprosy. Int. J. Leprosy, 1:31, 1933.
25. Igarashi, M. e Hayashi, F. - Observation of patients with atypical Mitsuda reactions, after an interval of ten years. Int. J. Leprosy, 8:457, 1940.
26. Joint Committee on Leprosy Skin Tests - Int. J. Leprosy, 8:263, 1940.
27. Kitano, H. - The Mitsuda reaction by vaccines treated with the ultra-supersonic wave. Int. J. Leprosy, 9:29, 1941.

28. Klinge, F. — Der Rheumatismus. Pathologische-anatomische and experimentell-pathologische Tatsachen and ihre Auswertung fuer das aertzliche Rheumaproblem. *Ergebn. cl. Allg. Path. u. Path. Anat.*, 27:1-351, 1933.
29. Lima, L. S. e Campos, N. S. — Immuno-biologic anomalies in leprosy. *Int. J. Leprosy*, 16:9, 1948.
30. Lima, M. S. — Estudo critico do "test" lepromina. *Rev. Brasil. de Leprol.*, 6:443, 1938.
31. Lima, M. S. — Lepromina: estudos experimentais. *Rev. Brasil. de Leprol. (número especial)*, 7:27, 1939.
32. Lima, M. S. — O teste de Mitsuda é reação alérgica? *Rev. Brasil. de Leprol.*, 10:305, 1942.
33. Lowe, J. — Tuberculosis and Leprosy: immunological studies in healthy persons. *Brit. Med. J.*, 2:579, 1953.
34. Mariano, J. — O Mitsuda em doentes lepromatosos submetidos a tratamento pela leprolina "Souza Araujo", por via intravenosa. *Arq. Min. de Leprol.*, 7: 65, 1947.
35. Meyer, W. W. — Zum Gewebsbild der Thromboangiitis obliterans insbesondere über die entzündlich Entstehung and weitere Umwandlung der Fibrinablagerungen in der Intima. *Virchows Arch. f. path. Anat.*, 314:681, 1947.
36. Mom, A. M. e Basombrio, J. — Estudios de reactividade cutanea en lepra. VII. Las intradermoreacciones provocadas por la lepromina y el 2-4 dinitroclorobenceno. *Rev. Arg. Dermatosisif.*, 29:120, 1945.
37. Muir, E. — The leprolin test. *Leprosy India*, 5:204, 1933.
38. Nagai, K. — Lecethin and Mitsudasche Reaktion. *La Leprosy*, 9:25, 1988.
39. Paras, E. M. — Chemical fractionation of leprotic nodules. Isolation of the lipid fractions. *Philippine J. Sc.*, 66:155, 1938.
40. Pardo, O. A. — La reacción de lepromina. Estado actual y su estudio en 138 enfermos no leproso. *Bol. Soc. Cubana Dermat. y Sif.*, 8:87, 1951.
41. Pirquet, C. E. — Allergy. *Arch. Int. Med.*, 7:259, 383, 1911.
42. Rabello, Jr., Villela, G. G. e Tostes, J. — Recherches sur la fraction antigénique spécifique de l'antigène lépromateux de Mitsuda. *Bull. Soc. Franc. de Dermat. et Syph.*, 46:1386, 1939.
43. Radna, R. — Note sur la reaction de Mitsuda chez des sujets indennes de lèpre. *Ann. Soc. Beige de Med. Trop.*, 18:63, 1938.
44. Rich, A. R. — The pathogenesis of tuberculosis. Springfield, Illinois, Charles C. Thomas.
45. Rodriguez, J. N. — Observations on the leprolin (Mitsuda) reaction. *Int. J. Leprosy*, 6:11, 1938.
46. Rosemberg, J., N. S. e Aun, J. N. — Estado atual do conhecimento da inversão da reação de Mitsuda por efeito do BCG oral. *Hospital, Rio de Janeiro*, 44:33, 1953.
47. Roessle, R. — Die geweblichen Aeusserungen der Allergie. *Wien. Klin. Wchschr.*, 45:609, 648, 1932.
48. Rotberg, A. — Contribuição para o estudo das cutirreações alérgicas na lepra (reação de Mitsuda-Hayashi). Tese. Sao Paulo, 1934.
49. Rotberg, A. — Some aspects of immunity in leprosy and their importance in epidemiology; pathogenesis and classification of forms of the disease; based on 1,529 lepromin tested cases. *Rev. Brasil. de Leprol.*, 5:45, 1937 (número especial).

50. Sagher, F., Liban, E. e Kocsard, E. — Specific tissue alteration in leprous skin III, Specific reaction due to various agents. . 1. *Investig. Dermatol.*, 20: 343, 1953.
51. Shujman, 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. de Leprol.*, 4:469, 1936.
52. Shujman, S. — Estudio evolutivo del estado inmunológico en los casos lepromatosos beneficiados con diversos medicamentos antileprosos (chaumogra y sulfonas). *Bol. Soc. Cubana Dermat. y Sif.*, 9:43, 1952.
53. Tisseuil, J. — Essai d'interpretation de la réaction de Mitsuda. *Bull. Acad. Med.*, 130:499, 1946.
54. Topley, W. W. e Wilson, G. S. — *The principles of bacteriology and immunity*, Baltimore, William & Wood Co., sec. ed., 1938.
55. Valls, F. D., Comas, J. M. e Sala, C. D. — Influencia de la BCG y otras vacunas en la leprominreacción. *Actas Dermo-Sifiliog.*, 42:505, 1951.
56. Wade, H. W. — The lepromin reaction in normal dogs; preliminary report. *Int. J. Leprosy*, 9:39, 1941.
57. Wade, H. W. — Sensitization of dogs by the lepromin reaction. Preliminary report. Memoria del V Congreso Internac. de la Lepra, Cuba, Editorial Cenit, 1949, p. 617.
58. Wade, H. W. — Cross immunity in leprosy and tuberculosis. *Internat. J. Leprosy*, 19:217, 1951.
59. Villela, G. G. — Sur la fraction active de l'antigène de Mitsuda. *Bull. Soc. Franç. de Dermat. et Syph.*, 46:1387, 1939.