

LEPRA TUBERCULÓIDE E ALERGIA (*)

ROTBERG, A.
Médico do Serv. de Profilaxia de Lepra,
São Paulo

A lepra tuberculóide é atualmente considerada a forma alérgica da infecção leprosa. Na revisão que fazemos do assunto acompanharemos os estudos que deram origem e corpo a essa conclusão. Serão necessariamente repassados trabalhos referentes a alérgenos inespecíficos, como a tuberculina. Dêsse modo, como aliás se poderia prever dado a natureza do tema que nos coube relatar, torna-se impossível deixar de invadir ocasionalmente o tema da patogenia da lepra tuberculóide, que constitui terreno alheio na presente reunião.

E' ainda opinião generalizada que a lepra tuberculóide é o tipo da moléstia em que o organismo revela a sua resistência máxima ao bacilo de Hansen, o que significaria um estado imunitário, se definirmos por imunidade o "estado de resistência adequada aos agentes patogênicos" (SULZBERGER). Deixando pois de lado as discussões sobre a existência ou grau de interdependência entre fenômenos alérgicos e imunitários, parece-nos que na lepra, como em algumas outras infecções, tais fenômenos têm uma essência comum e decorrem paralelamente. Em toda a literatura leproológica observa-se, aliás, o uso indistinto das expressões "reação de alergia" e "reação de imunidade" com referência a um mesmo fato.

OS PRIMEIROS CASOS DESCRITOS DE LEPRA TUBERCULÓIDE E AS PRIMEIRAS HIPÓTESES PATOGÊNICAS

Apenas dois tipos bem caracterizados de lesões *cutâneas* são descritos até fins do século XIX como podendo existir em doentes de lepra; são eles, em linhas gerais: a infiltração nodular, apresentando células vacuolizadas ao exame histológico e bacilos abundantes à bacterioscopia-caracterizando a chamada forma tuberosa — e a mácula, anestésica, de tonalidades e configurações variadas, com infiltração

(*) Tema de relação apresentado à VI Reunião Anual do S. P. Lepra, S. Paulo, Dez. 1940.

linfocitária-conjuntival mais ou menos acentuada e número variável de bacilos, caracterizando a forma máculo-anestésica.

Com características clínicas e histológicas muito particulares é então descrita por JADASSOHN um novo tipo de lesão, a que chamou "tuberculóide", observado em casos de lepra. A natureza leprosa das lesões, defendida pelo autor, não é, porém, aceita sem discussão.

Tal tipo de lesão foi posteriormente verificado por KLINGMÜLLER, DARIER, PAUTRIER e BOEZ, RABELO e mais tarde por numerosos outros autores, não restando mais dúvida sobre sua origem leprosa.

O caso princeps de JADASSOHN ilustra bem a surpresa que representos esse novo tipo de lesão e marca o início das hipóteses patogênicas a ele referentes Sem entrar em pormenores desse caso, apresentado ao 6.º Congresso dos Dermatologistas Alemães em 1898, lembraremos que ele já tinha sido levado por GEMY à Sociedade de Dermatologia de Paris com o diagnóstico de "lupus eritematoso disseminado". Apresentava o doente, concorrentemente, lesões maculosas planas róseo-amareladas, lesões maculosas de centro azulado deprimido e bordos róseos salientes, lesões papulosas esparsas e um nódulo amarelado em meio de mácula eritematosa. Cór, consistência e vitropressão lembravam bastante o lupus vulgar. A sífilis foi afastada pela ineficácia do tratamento anti-luético e JADASSOHN confessou que o caso seria de diagnóstico difícil se não existissem ainda outros sintomas, e que eram a anestesia mais ou menos completa das lesões maculosas e um espessamento acentuado e doloroso do nervo cubital direito. Com estes sintomas presentes afirmou JADASSOHN a natureza leprosa das lesões desse homem, europeu que viveu largos anos no meio endêmico da Algeria, mas insistiu em se criar um novo tipo de lepra tuberosa. Não foi possível encontrar, aliás, senão raríssimos germes nos cortes, e o quadro histológico disposição folicular, células epitelióides e gigantes, focos de necrose tornava ainda mais clara a diversidade de processos, afastando o caso igualmente das leprides maculosas anestésicas banais. Para distingui-lo mais seguramente do lupus, referiu JADASSOHN os resultados negativos da inoculação de tecido em cobaio.

NEISSER negou, contudo, que tais lesões fossem de fato leprosas e disse que a histologia não afastava a hipótese de "lesões tuberculosas em individuo leproso". O fato da inoculação negativa nada provaria, pois que o líquen escrofuloso, seguramente tuberculoso, também não é inoculável. Mas JADASSOHN reafirmou seu ponto de vista, acentuou as diferenças histológicas entre as lesões em estudo e a tuberculose verdadeira e disse que o líquen escrofuloso não é inoculável porque não apresenta bacilo algum, ao passo que as lesões do caso não eram inoculáveis, apesar de apresentarem um bacilo ou outro, que não seria portanto o de KOCH. Insistiu em se tratar, na verdade, de *lesões leprosas modificadas pelo terreno, pois que na lepra, como na tuberculose, devem ser admitidas diferenças de reatividade dos órgãos e organismos aos germes, embora tais diferenças não se possam no momento explicar.*

INTRODUÇÃO DO CONCEITO DE ALERGIA

O conceito de alergia veio confirmar a previsão de JADASSOHN.

ROBERT KOCH tinha observado que o cobaio já tuberculizado reagia de um modo particular a uma inoculação posterior com bacilos da tuberculose. Enquanto que a inoculação inicial em animal novo

produzia urna úlcera tuberculosa tórpida após 10-15 dias de evolução, a reinfeção determinava em poucos dias uma reação inflamatória violenta que conduzia à necrose central e à cicatrização completa em pouco tempo (fenômeno de KOCH). A essa alteração adquirida do modo de reagir deu VON PIRQUET mais tarde a denominação de "alergia". No caso presente estaríamos exemplificando a alergia infecciosa.

Essas manifestações clínicas da alergia são acompanhadas, melhor, têm por fundamento, uma alteração também no modo de reação celular enquanto que o organismo virgem reage com uma estrutura inflamatória incaracterística onde pululam os agentes infectantes, o organismo já infectado reage à nova inoculação com a imagem histológica do folículo tuberculoso, com as três zonas clássicas de VIRCHOW — corôa linfocitária, células epitelióides e gigantes, em torno de massa central caseosa onde os germes são raros ou inexistentes. Esta *estrutura folicular*, por muito tempo considerada patognomônica da tuberculose, é, para JADASSOHN, apenas a *representação histológica da alergia*, observável não só na tuberculose como em diversas outras infecções desde que o organismo tenha chegado ao período alérgico.

A interpretação de JADASSOHN da estrutura tuberculóide como índice de alergia e de defeza foi confirmada por vários autores para outras infecções próprio observou a estrutura tuberculóide e a raridade de treponemas em certas lesões da sífilis a que chamou "sifilides lupóides", enquanto que outros patologistas, LUBARSCH por exemplo, já tinham observado células gigantes do tipo LANCHANS nas gomas da lúes terciária, periodo eminentemente alérgico da infecção sífilítica, contrastando com a abundância de treponemas no tecido não tuberculóide dos condilomas planos da lúes secundária, anérgica. Fatos idênticos vieram a ser demonstrados por BLOCH e MASSINI na tricoficea profunda, por KYELE e REENSTIERNA na leishmaniose, por GOUGEROT, DE BEURMANN e JESSNEE na esporotricose, por RAMEL na blastomicose européia.

LEWANDOWSKY reproduziu experimentalmente em cobaio todas as fases clínicas e histológicas da infecção e da reinfeção tuberculosa e confirmou e completou a hipótese de JADASSOHN com o enunciado da lei biológica hoje conhecida como *lei de JADASSOHN-LEWANDOWSEY*; *Quando os agentes patogênicos crescem em grande número e sem impedimento, determinam uma reação inflamatória banal da parte do organismo; quando, pelo contrário, os germes sucumbem lentamente sob ação de anticorpos específicos, o organismo reage com a produção de tecido tuberculóide.*

Êsse conceito de alergia que se originou a partir dos trabalhos de KOCK e VON PIRQUET veio dar assim um nome e uma interpretação àquela "reatividade diferente" que JADASSOHN previa nos organismos apresentando as lesões anátomo-clínicas da lepra tuberculóide. A necessidade de etiologia tuberculosa, defendida por NEIS-

SER, caiu por terra com a demonstração da estrutura tuberculóide em numerosas outras infecções, e, inversamente, com a inexistência dessa estrutura em lesões seguramente tuberculosas (anérgicas).

A estrutura tuberculóide ficou sendo considerada como a representação da alergia e da tendência defensiva dos organismos contra as infecções — *A lepra tuberculóide, a forma alérgica e de defeza à infecção pelo bacilo de Hansen.*

Uma outra série de conhecimentos sôbre a estrutura tissular das reações de alergia derivou dos trabalhos de ROSSLE e sua escola, citados por BÜNGELER & FERNANDEZ, estudando os quadros microscópicos observados nas lesões inflamatórias intensas, por vezes necrosantes, produzidas em coelhos pelas injeções subcutâneas repetidas de sôro de cavalo (fenomeno de ARTHUS). As lesões histológicas observadas foram particularmente o edema mucoso, a degeneração e a necrose fibrinóides, com formação de nódulos histiocitários — o que se verificou em numerosas manifestações alérgicas como no reumatismo poliarticular agudo, na pneumonia lobar e na tuberculose. Desses focos de necrose fibrinóide e nódulos histiocitários se originam, a custa de células epitelióides, os folículos típicos do tecido tuberculóide; tais fatos degenerativos fibrinóides do córion são assim nina fase da lesão alérgica posteriormente representada pelo quadro tuberculóide típico.

BÜNGELER e FERNANDEZ demonstraram que tal "*injuria do tecido conjuntivo*" de ROSSLE ocorre igualmente na forma tuberculóide de lepra, se tiver o cuidado de estudar os fenômenos iniciais da constituição das lesões. Não se a observará na lepra tuberculóide clássica, em repouso, onde os infiltrados tuberculóides a base de células epitelióides e gigantes alcançaram seu desenvolvimento pleno, mas sim nas lesões recentes da lepra tuberculóide, na "reação leprosa tuberculóide" de WADE e no halo eritematoso fugaz que circunda as lesões antigas reativadas durante esse surto, onde os bacilos de Hansen se encontram com frequência. O estudo histológico progressivo mostra a transformação posterior em tecido tuberculóide típico, sem bacilos, atravez da fase de organização dos focos de necrose fibrinóide a custa dos elementos histiocitários.

Uma consideração especial deve ser feita a uma hipótese desses autores a propósito das reações leprosas tuberculóides provocadas artificialmente pela injeção subcutânea maciça de lepromina. Enquanto que nas lesões recentes da reação espontânea observam-se bacilos com relativa frequência, que desaparecem à medida que se organiza

o tecido tuberculóide, de acôrdo com a lei de JADASSOHN-LEWANDOWSKY, nas lesões provocadas pela injeção de germes mortos nunca se observam bacilos nem formas de desintegração bacilar. Como todos os fatos falam a favor de um fenômeno alérgico específico (injúria do conjuntivo com imbibição mucofibrinóide, necrose fibrinóide e formação secundária de nódulos; impossibilidade de determinar tais reações com agentes inespecíficos como leite, albuminas, toxinas bacterianas; impossibilidade de determina-las também com a própria lepromina nos casos anérgicos, lepromatosos) dever-se-ia admitir essas lesões do conjuntivo como *a expressão histológica de uma reação de hipersensibilidade as toxinas do bacilo de Hansen*, a acrescentar à produzida pelo próprio corpo bacilar.

CUTI-REAÇÕES ALÉRGICAS NA LEPRO

O organismo previamente infectado e alergizado reage diferentemente não somente às reinfeções posteriores como também às inoculações de material relativo ao agente infectante; o organismo sensibilizado por uma infecção ao bacilo de KOCH, p. ex., passa a reagir de um modo particular ao seu produto que é a tuberculina, introduzido por qualquer modo ou via. É lógico que esse conhecimento tenha resultado nas técnicas biológicas atuais de diagnóstico das infecções alergizantes.

Levados tais conhecimentos ao terreno da lepra, houve dificuldades na técnica e surpresas nos resultados. Por impossibilidade de cultura não se puderam empregar as suspensões bacilares puras nem seus produtos em meios líquidos, à semelhança da tuberculina ou da tricofitina, donde o se recorrer aos mais diversos métodos de extração das próprias massas lepromatosas.

Os resultados foram, porém, decepcionantes. Casos lepromatosos francos, que se esperava alergizados ao bacilo de Hansen, não reagiram a tais preparações.

Todo o interesse girava em torno do problema diagnóstico, e a questão da lepra tuberculóide e de sua hoje demonstrada reatividade particular, não preocupou os pesquisadores, dos primeiros 30 anos deste século. Em 1923, MITSUDA fez saber que com sua suspensão de triturado de lepromas, continuavam negativas as reações em casos francos de lepra tuberosa, mas, fato curioso, reagiam bem mais numerosa e nitidamente os casos mácula-nervosos, o que levou o A. a suspeitar de uma imunidade particular desses casos, revelável pela intradermo-reação que propunha. Tal imunidade não existiria nos casos tuberosos, donde a negatividade das reações; existiria, pelo contrário, bem acentuada nos indivíduos são não contaminados após longo tempo de serviço em leprosários, que reagiam fortemente a seu alergeno. Tais fatos e

conclusões obtiveram confirmação posterior com os trabalhos de BARGEHR, DE LANGEN, MARIANI, HAYASHI, e mais recentemente, os de CUMMINS LYLE, ADANT, SOUZA ARAUJO, NEGRO, DUBOIS & DEGOTTE, DUBOIS, TTEIN & STEPERIN, RAO, BHATTACHERIJI, NITTO, BONCINELLI, PARMAESON, RADNA, BURNET e os nossos

Estabeleceu-se assim um valor imunitário à intradermo ou à cuti-reação com material lepromatoso, que se assimilou cedo a um valor prognóstico, provado que ficou que os casos "imunes", isto é, positivos à reação da lepromina, se conservavam em boas condições clínicas e bacteriológicas durante prolongada observação posterior.

Nota-se assim que, em matéria de cuti-reações na lepra, passou-se de unia fase "diagnóstica" para uma fase "imunitária e prognóstica". Permanecia ainda descuidado, no entanto, o problema das manifestações tuberculóides da lepra e de sua natureza alérgica prevista pela escola de JADASSOHN.

CUTI-REAÇÕES ALÉRGICAS NA LEPPA TUBERCULÓIDE

O progresso verificado, nestes 10 últimos anos, da observação clínica e histopatológica dos casos de lepra, principalmente dos da chamada forma másculo-anestésica, fez ressaltar o número de casos tuberculóides, que deixavam de ser uma curiosidade para se tornar um tipo de achado relativamente frequente. Estando-se ademais em plena vigência dos estudos sobre as reações cutâneas aos alérgenos lepromatosos, não tardou a confirmação prática da correlação prevista entre lesões tuberculóides, estados alérgicos e cuti-reações positivas. Verificou-se que os casos tuberculóides reagiam intensamente à injeção intradérmica de lepromina numa proporção que se aproximava dos 100%.

Revido as publicações referentes, parece-nos que coube a Muni assinalar pela primeira vez a correlação esperada entre lesões tuberculóides e positividade à lepromina. Em suas pesquisas publicadas em 1933 reafirma esse A. o fato já conhecido das reações negativas nos casos tuberosos e das reações positivas nos casos maculosos e nervosos, mas chama a atenção para as *"reações mais fortes nas casos com lesões anestésicas eritematosas do tipo nervoso, isto é, as chamadas lesões tuberculóides de KLINGMÜLLER"*. Mais tarde, o mesmo A. afirma que a falta de reatividade ao bacilo, que pode ser comparada com a negatividade às intradermoreações com material lepromatoso, dá em resultado a vacuolização, distensão e destruição celular (célula leprosa), enquanto que nos casos que reagem fortemente, originam-se das células endoteliais as células epitelióides, que constituem o chamado tipo tuberculóide de lepra e que pode chegar à caseificação.

Trabalhos com conclusões análogas se publicaram a partir de 1934 e foram de autoria de FERNANDEZ, SCHUJMAN e nossa.

A CUTI-REACÃO NO DIAGNÓSTICO DA LEPRO TUBERCULOÍDE E UM ESTUDO RETROSPETIVO

Tendo ficado provado que nos casos tuberculóides a positividade à lepromina quase atinge a frequência de 100%, lógico e interessante seria pesquisar-se a relação inversa, isto é, em quantos casos de lepra com lepromino-reação positiva se encontrariam lesões foliculares típicas e, portanto, até que ponto a positividade à lepromina poderia contribuir para o diagnóstico da lepra tuberculóide.

Não conhecemos estudo dirigido particularmente nesse sentido mas, racionando sobre os fatos conhecidos e sobre hipóteses fundadas, é possível pressupor os resultados aproximados. Presume-se que, na maioria das vezes, o estado individual de alergia precede as manifestações clínicas da moléstia, condicionando sua evolução para o lado tuberculóide ou para o lado lepromatoso, conforme haja hiperergia ou anergia ao bacilo de Hansen. A reação leprominica nos indivíduos adultos são de países endêmicos de lepra, permite distinguir a parte alérgica da população (maioria), que reage fortemente à lepromina, da parte anérgica.

A positividade leprominica da população sã seria consequência, a nosso ver, de uma infecção alergizante mas prontamente abortada, cuja lesão primária residual estaria por se identificar em um ponto qualquer do organismo. Como tal positividade é muito frequente seria preciso admitir, como fizemos, uma difusão muito maior da lepra, à semelhança do que sucede para a infecção tuberculosa. Quanto aos casos anérgicos, interpretamo-los como igualmente infectados mas incapazes, por motivos desconhecidos, provavelmente ligados a condições herdadas, de reagir com a imuno-alergia à infecção. As debilitações por moléstias várias e as superinfecções maciças determinariam nesses casos anérgicos as manifestações clínicas da lepra, de tipo lepromatoso.

Os bacilos de Hansen assestados sobre um ponto qualquer do tegumento de um individuo especificamente alergizado determinariam unia lesão cujas características clínicas e histológicas, seriam as da lesão tuberculóide, desde que tenha havido tempo de evolução suficiente para a constituição final de tal lesão. Compreende-se que seja possível surpreender uma fase intermediária ou incipiente dessa evolução e observar assim os quadros clínicos e histológicos incaracterísticos ou pre-tuberculóides, mesmo nos casos lepromino-positivos.

Desde que, para se definir a lepra tuberculóide, se necessite não de um estado de imuno-alergia apenas, mas também de lesões clínicas e histológicas perfeitamente constituídas, não se poderia portanto

afirmar que a intradermo-reação positiva à lepromina seja diagnóstica da lepra tuberculóide mas apenas que, o que aliás se pode deprender do conjunto de trabalhos dos últimos 6 anos, é possível dizer-se que a *lepromino-reação o positiva permite prever com grande probabilidade a existência de lepra tuberculóide num determinado caso clínico com lesões plenamente desenvolvidas*. Podem-se observar, como dissemos, estruturas pre-tuberculóides ou incharacterísticas; até hoje, porém, não observamos nem vimos referido um só caso com lesões lepromatosas típicas e estáveis em uno individuo leprominopositivo, tendo-se em vista particularmente as características essenciais para se julgar da positividade da lepromino-reação.

Adatando agora, num estudo retrospectivo, esse conhecimento moderno aos resultados dos autores que trabalharam em cuti-reações em épocas em que não estavam amadurecidos os estudos sobre a lepra tuberculóide, parece-nos licito dizer que:

a) Os resultados negativos na chamada lepra nodular ou tuberosa, índice de não resistência ao bacilo, são confirmados. O prognóstico é mau e corresponde ao prognóstico da forma lepromatosa em geral.

b) Os 40 a 60% aproximado de casos lepromino-positivos entre as formas "maculosas" ou "máculo-anestésicas" se refeririam em grande número aos casos tuberculóides, até então confundidos por insuficiência do estudo anátomo-clínico, com os casos maculosos banais. O mau prognóstico dos casos maculosos lepromino-negativos se prenderia ao mau prognóstico geral das máculas não tuberculóides, em cujo estudo anátomo-clínico evolutivo se observa com relativa frequência a passagem para lesões típicas da lepra lepromatosa.

c) Os 70 a 85% aproximados de casos lepromino-positivos entre as chamadas "formas nervosas puras" se refeririam aos casos em que unia biopsia contemporânea dos troncos nervosos afectados teria revelado muito frequentemente a estrutura tuberculóide em um grau qualquer de intensidade, desde as infiltrações pre-tuberculóides discretas até os fenômenos de caseose. Os casos "nervosos" negativos teriam apresentado, pelo contrário, uma estrutura lepromatosa, também em qualquer grau de intensidade, desde os infiltrados discretos com alguns bacilos até os lepromas típicos com células vacuolizadas e bacilos abundantes.

ESTUDOS HISTOLÓGICOS DA LESÃO DE REAÇÃO LEPROMYNICA DA LEPPA TUBERCULÓIDE

O estudo da natureza alérgica da lesão tuberculóide de lepra foi recentemente completado com a observação histológica das lesões produzidas pela intradermo-reação de MITSUDA.

Sabe-se que a estrutura tuberculóide aparece no organismo alérgico não somente em resposta à reinfeção espontânea ou experimental, mas também à introdução do alérgico correspondente ao agente infeccioso. Como exemplo, lembraríamos a estrutura tuberculóide dos nódulos de reação tuberculínica positiva (PAUTRIER),

ou da reação de FREI em doentes de linfogranulomatose inguinal alergizados (RABELO JR.). A estrutura tuberculóide é também encontrada nos nódulos produzidos pela reação do organismo leproso alergizado aos bacilos de Hansen, mortos embora, que nele são injetados.

Deve-se a MARIANI o primeiro estudo pormenorizado da questão, em 1924, quando a lepra tuberculóide ainda era um achado clínico e os estudos da alergia na lepra estavam nos primórdios. Não usou esse autor, propriamente, os alergenos como são preparados hoje, isto é, esterilizados, mas sim a massa de lepromas, triturada e fresca, que inoculou no derma de poucos doentes das formas tuberosa e nervosa.

Obteve entre os primeiros, lesões papulo-nodulares com aréola eritematoponfóide, que evoluíam rapidamente e alcançavam logo seu desenvolvimento máximo, apresentando em 15 dias a estrutura caracterizada por infiltrações linfocitárias difusas dermo-hipodérmicas em tórno de centro necrótico, com elementos polinucleares e dilatações dos vasos sanguíneos e espaços linfáticos, às vezes uma ou outra célula gigante, tipo corpo estranho, sem relação com demais elementos, faltando sempre uma verdadeira estrutura granulomatosa. Nos nódulos de evolução lenta da lepra nervosa, observou, pelo contrário, a formação de tecido granulomatoso típico constituído de células linfocitárias, epitelióides, gigantes, fibroblastos, "muito semelhante, portanto, ao lupoma e ao que se observa", dizia o A., "na chamada lepra tuberculóide, com o significado de alergia, sensibilização e defeza do organismo contra o agente patogênico". No ano seguinte trouxe MARIANI novas confirmações desse estudo.

Entre os trabalhos recentes referentes ao assunto, já com os alérgenos hoje empregados para a lepromino-reação, isto é, com material esterilizado, vamos encontrar achados idênticos. Cnrvlrro, em 1932, refere ter obtido estrutura tuberculóide nos nódulos de reação positiva à lepromina em doentes de lepra, o que não observa nas reações de contróle com leite e tuberculina. SCHUJMAN faz um estudo progressivo e comparativo das lesões observadas nas diversas formas clínicas de lepra.

Na lepra tuberculóide e na lepra nervosa pura, observou SCHUJMAN nos cortes de lepromino-reação positiva, um processo inflamatório muito agudo no 2.º dia, com infiltração de neutrófilos e eosinófilos, edema dérmico e fenômenos de cromatorrexis e cromatólise, processo esse que dá lugar, no 8.º dia, a um tecido inflamatório do tipo crônico com infiltração dérmica intensa de linfócitos, células epitelióides e gigantes, por vêzes em disposição folicular. Contemporaneamente, desaparecimento total dos bacilos do alérgeno injetado. Na lepra cutânea observou idêntica inflamação aguda no 2.º dia, um tanto mais fraca e com os bacilos melhor conservados; o período agudo está terminado no 8.º dia sem que se tenha formado aquela estrutura tuberculóide.

Esses estudos anteriores foram completados muito recentemente por BUNGELER e FERNANDEZ, que demonstraram que, além das alterações de tipo tuberculóide já anteriormente descritas, há também outras lesões precoces do tecido conjuntivo fibrilar do córion, que

são a representação histológica dos estados hiperérgicos descrita por ROSSLE e sua escola.

Já nas 24 horas seguintes à injeção intradérmica de lepromina observam-se, ao lado dos infiltrados leucocitários, não característicos-nódulos circunscritos de tumefação fibrinóide do tecido conjuntivo com tumefação dos núcleos celulares, em tecido colágeno intensamente edematizado, tumefeito e fracamente corado. No 2.º dia há começo de necrose fibrinóide circunscrita em pequenos nódulos na adventícia dos pequenos vasos e no tecido conjuntivo frouxo peri-glandular, cujo aspecto e qualidades tintoriais reproduzem as alterações descritas por KLINGE como típicas das reações alérgicas do conetivo. Inicia-se o afluxo de elementos histiocitários. No 8.º dia, os infiltrados nodulares se compõem de células linfóides, redondas, fibroblastos e elementos histiocitários, bem como alguns eosinófilos. O quadro histológico reflete uma constituição análoga das alterações pre-tuberculóides descritas por WADE. Já no 12.º dia se observam nos nódulos, ao lado das células epitelióides, células gigantes do tipo LANCRANS e no 30.º dia, nódulos de centro claro quase que exclusivamente formados de células epitelióides de protoplasma abundante, geralmente com uma ou mais células gigantes do tipo LANCHANS, no centro ou proximidades.

Só com a lepromina se obtém tais quadros; a filtração torna o produto incapaz de produzir essa estrutura tuberculóide, mas apenas um infiltrado agudo leucocitário com eosinófilos, de regressão completa.

Tais lesões histológicas das primeiras horas têm um reflexo clínico. É a "reação precoce à lepromina" observada por RODRIGUEZ, mas só recentemente bem estudada e caracterizada por FERNANDEZ, Consiste num eritema em halo, geralmente infiltrado, em torno do ponto de introdução da lepromina, presente nas primeiras 24-48 horas com acme em 48-72 horas da injeção. Coincide com a reação positiva clássica tardia de MITSUDA em 95 % das vezes.

"LEPRA TUBERCULÓIDE REACIONAL"

Designa-se com essa expressão um surto de início insidioso e decurso sub-agudo, sem quebra da resistência geral orgânica nem fenômenos gerais conspícuos, caracterizado pelo aparecimento de lesões de aspecto clínico e histológico tuberculóide, alterado pela adição dos elementos próprios das lesões reativas-eritema congestivo mais intenso, infiltração clínica e histológica marcada. Durante tal surto, também chamado "reação leprosa tuberculóide", tanto podem aparecer elementos de tamanhos e configurações variadas em pele anteriormente sã como reativar lesões tuberculóides antigas em repouso.

Do ponto de vista alérgico pouco podemos acentuar. O aspecto clínico, a estrutura tuberculóide (WADE, FERNANDEZ, SCHUJMAN, RYRIE) e os fenômenos de injúria do conetivo das fases inflamatórias precoces (BUNGELER & FERNANDEZ) acusam o estado alérgico que a

reação à lepromina confirma; positividade franca em perto de 100% dos casos. (SCHUJMAN, FERNANDEZ).

Restaria saber-se a causa intermediária que dá origem a essa reação alérgica súbita. FERNANDEZ defende a hipótese da disseminação aguda de bacilos de Hansen, por via hemática com localização consequente no tegumento alergizado e determinação de uma lesão tuberculóide. Falam a favor, dessa hipótese os achados, referidos pelo A., de bacilos encontrados com frequência nas lesões recentes da lepra tuberculóide reacional e mesmo no sangue circulante durante o surto.

Um outro fato observado durante o surto reacional da lepra tuberculóide é a reativação, assinalada por FERNANDEZ, das lesões residuais deixadas por lepromino-reações positivas anteriores no indivíduo. Em um de nossos casos aquela primeira lepromino-reação tinha sido tão pequena que foi mesmo considerada negativa; seu resquício cicatricial se transformou meses mais tarde em um nódulo típico de reação de MITSUDA positiva, durante um surto reacional de que o paciente foi vítima. As dificuldades de interpretação de tais casos foram externadas por ocasião da sua publicação.

QUESTÕES CONTROVERSAS E FATORES DESCONHECIDOS

Difícilmente poderíamos esperar que neste, como nos demais problemas da biologia, se pudessem impôr regras fixas traçando origem, evolução e correlação definitiva dos diversos fenômenos observados. E' bastante, por exemplo, perpassar a enorme literatura concernente às afecções cutâneas ou gerais, ligadas à tuberculose, à sífilis, às moléstias tropicais, sob o ponto de vista da alergia, para verificar a complexidade do assunto e a dificuldade de solução de diversas questões.

Na lepra, igualmente, se temos de uma parte quadros perfeitamente estabelecidos clínica, histológica, bacteriológica e imunologicamente — os casos bem caracterizados das formas antagonicas, lepromatosa e tuberculóide — temos também as formas clínicas atípicas, os quadros histológicos indecisos, os achados bacterioscópicos discordantes, que o estudo da imunologia não consegue aclarar. Há ainda a assinalar a existência de lesões histológicas, mais ou menos típicas das estruturas lepromatosa e tuberculóide num mesmo caso, ou a passagem de um tipo lesional par outro, dentro de período por vezes bem curtos, dificultando enormemente uma apreciação exata dos fatores em jôgo, pelo menos no momento atual em que apenas se inicia o estudo dos casos e de sua evolução em relação com o grau de alergia individual.

Expondo algumas das dúvidas que nos ocorreram no decorrer da leitura dos trabalhos referentes e da nossa observação pessoal sobre os fenômenos alérgicos na lepra, estaremos fazendo possivelmente uma confissão da incapacidade pessoal de as resolver com os dados a nosso dispor.

A) *Lesões tuberculóides não alérgicas, inspecíficas.*

Não se porá em dúvida naturalmente, depois das demonstrações clínicas e experimentais de JADASSOHN e sua escola, que a estrutura tuberculóide seja a representação morfológica da alergia. Poder-se-á, no entanto, adotar essa afirmação com caráter absoluto?

Para SULZBERGER não há modificações orgânicas, alterações tissulares, complexos sintomáticos ou quadros clínicos, que sejam em si ou por si sós patognomônicos da alergia. A eosinofilia, por exemplo, é comum em certas formas de alergia (urticária, etc.) enquanto que falta em outras (alergia tuberculínica, eczematosa, etc.) — e inversamente, a eosinofilia é frequente em certas reações tissulares que não se podem considerar alérgicas (vergões da urticária pigmentosa, reações urticariformes diretas primárias a certos estímulos como morfina, atropina, histamina). Destas e de outras considerações se vale SULZBERGER para dizer que o curso ou a morfologia de uma moléstia ou reação, observada clínica e histologicamente "não pode provar ou excluir a natureza alérgica do mecanismo em estudo" — embora, com dados estatísticos, se possa suspeitar da natureza alérgica de certas alterações com semelhanças clínicas e morfológicas a alterações já anteriormente provadas alérgicas; e que, inversamente, se pode concluir que quase tôdas as manifestações mórbidas podem ser claramente alérgicas, num caso, em quanto que um quadro em tudo ou quase tudo semelhante pode ser baseado, em outro caso, em mecanismos não alérgicos. Podem-se obter, p. ex., alterações tissulares iguais ou muito parecidas tanto em lesões cutâneas seguramente alérgicas, por sensibilização experimental a certos produtos químicos, como em lesões não alérgicas de irritação primária aos cáusticos ou agentes físicos.

Aplicando tais reservas à *estrutura tuberculóide diz o A. que ela é talvez a mais característica das reações de alergia, mas é provável que até mesmo esse tipo estrutural ou um muito semelhante possam ser ocasionalmente produzidos por mecanismos não alérgicos* como corpo estranho, depósito de lipóides, etc..

A esses exemplos acrescentariamos, dentro da nossa esfera, a estrutura tuberculóide observada por FLANDIN em reações locais produzidas pela injeção intradérmica de óleo de chaulmugra em doentes de lepra.

Tais considerações e ressalvas podem interessar em lepra quando se trata de interpretar a natureza das estruturas tuberculóides que ocorrem, se bem que não frequentemente, nos casos bacilíferos, às vezes nos francamente lepromatosos e até mesmo lado a lado de lesões lepromatosas com as típicas células vacuolizadas de VIRCHOW. Caberia indagar se tais lesões tuberculóides têm por base um mecanismo não alérgico qualquer ou alérgico inespecífico, visto ocorrerem no

organismo evidentemente anérgico ao bacilo de Hansen como o é o dos casos lepromatosos; agiriam inespecificamente os lipóides das próprias globias bacilares?

O mesmo raciocínio cabe aqui aos achados tuberculóides nas lesões produzidas pela injeção intradérmica, de lepromina nos casos lepromatosos. E' sabido que as reações à lepromina em tais casos, nas poucas ocasiões em que se manifesta, nunca alcançam as características de forma, tamanho e evolução, que se observam nos casos tuberculóides. Têm sido elas interpretadas como reações inespecificas de corpo extranho, ou de sensibilização protéica ou aos ácido-resistentes em geral, (co-sensibilização pelo à de KOCH), e sua estrutura histológica é banal-exceto em alguns casos, onde se podem observar estruturas tuberculóides. (RABELO JR & ROTBERG) e aos quais se aplicarão as mesmas dúvidas: reação primária inespecífica (talvez aos próprios germes) ou alérgica inespecífica (ao b. de KOCH, p. ex.?)

B) *"Insuficiência" alérgico-defensiva, coexistência de lesões lepromatosas e tuberculóides, passagem de estrutura tuberculóide para lepromatosa.*

Poder-se-á contestar, porém, que tais quadros tuberculóides em casos lepromatosos sejam irritativos ou alérgico-inespecificas. Admitiriamos então, que eles sejam representação de alergia específica, mas em grau muito pequeno, "insuficiente", segundo o conceito geral de SAMUEL, citado por RABELO JR. para constituir um estado defensivo real contra o bacilo de Hansen, donde as lesões lepromatosas coexistentes que poderão mais tarde dominar completamente o quadro clínico. Observariamos assim a passagem de um tipo lesional para outro, num determinado momento da evolução.

De nossa parte, dentro de 92 casos clínica e histologicamente tuberculóides, observamos a reação de MITSUDA nitidamente positiva em 90, o que está de acôrdo com a regra. O que dizer porém dos outros dois casos, com lesões tuberculóides e MITSUDA negativo? Um deles apresentava periodicamente *descargas* bacilares e talvez pudesse ser considerado um "caso lepromatoso com lesões tuberculóides", em que essas lesões tuberculóides dominassem, o quadro clínico, pelo menos por ocasião do exame. O outro, porém, nada apresentava que o distinguisse da lepra tuberculóide clássica, exceto a negatividade persistente à lepromina. Só a observação posterior permitirá afirmar uma opinião.

C) *Lesão lepromatosa, alergizaça"o posterior e passagem para lesão tuberculóide. Coexistência de lesões dos dois tipos.*

Pode-se supôr ainda que, ao contrário da hipótese por nós formulada e reproduzida atrás, em que o bacilo de Hansen se instala num organismo já previamente infectado e alergizado, se observe

uma invasão bacilar do tegumento como manifestação de primo-infecção, antes que esteja estabelecida a reatividade alérgica do organismo. As lesões, determinadas no organismo ainda indiferente, poderiam assumir certos aspectos anátomo-clínicos que um estado hiperérgico posterior viria alterar. Não se explicariam dessa forma os casos anérgicos à lepromina, com lesões lepromatosas, em que se verificam as passagens para as lesões tuberculóides com contemporânea positividade da lepromino-reação de MITSUTA? E num determinado período dessa passagem não se observariam lado a lado estruturas "mixtas" tuberculóide e lepromatosa, na mesma lesão, à semelhança do nódulo esporotricósico?

D) *Reações tuberculínicas, co-sensibilização tuberculosa.*

Para completar o assunto das reações cutâneas na lepra tuberculóide frizaremos não só que nesse tipo de lepra a positividade à lepromina se observa em perto de 100% dos casos, como também que *só com a lepromina se obtém porcentagem tão elevada*. Em outras palavras, a hiperérgia da lepra tuberculóide seria específica para a lepromina e para o bacilo de Hansen, e nada teria que ver com urna "hiperérgia geral da lepra a todos os antígenos específicos e inespecíficos" como foi sugerido por alguns autores, com base em número a nosso ver bastante reduzido de casos.

Já BRUUSGAARD observara ausência completa de reação geral e local, em casos de lepra tuberculóide à injeção sub-cutânea de 5mg de tuberculina. A proporção de reações positivas ao soro de cavalo e ao antígeno de FREI (observações pessoais não publicadas) não é maior entre os doentes de lepra tuberculóide que entre os lepromatosos ou a população sã em geral. Tomando mais particularmente o caso da tuberculina, veremos que até a esse alérgeno, tão proximamente relacionado, o comportamento é indiferente. Em trabalho anterior referimos que em 27 casos tuberculóides com reação de MITSUTA positiva a proporção de positivities à tuberculina 1/10.000 foi de 33,3% apenas, explicando-se essa frequência baixa em relação à média da população sã pela preponderância dos menores de 15 anos no grupo.

Comparando reações tuberculínicas com reações lepromínicas, observamos idêntica descorrelação de resultados. Em ambos os grupos, Mitsuda positivo e Mitsuda negativo, as porcentagens de reações de MANTOUX positivas se aproximavam sensivelmente entre si e das médias observadas na população sã em geral, nos mesmos grupos de idades.

Discordância entre as duas reações em muitos casos é apontada também por FERNANDEZ, nos indivíduos doentes de lepra e nos contactos.

Se nos for permitido concretizar com um exemplo pessoal, diremos que em todos os doentes de lepra tuberculóide menores de 9 anos, num total de 7 casos, em quem praticamos conjuntamente as reações à lepromina e à tuberculina, os resultados foram 100% e 0% de positivities respectivamente, e que isso fala contra a interferência

do fator co-infecção tuberculosa e alergia cruzada na determinação das lesões tuberculóides de lepra.

Se isso se pode admitir, na nossa opinião, para as crianças e, provavelmente, para a grande maioria dos casos tuberculóides em geral, não se pode deixar de lado, principalmente nos adultos, uma possível influência da infecção pelo b. de KOCH e da alergia tuberculinica sôbre o decurso da lepra. BIELING, citado por FERNANDEZ, admite que a substância alergizante do bacilo de KOCH pode influenciar não só infecções homólogas posteriores, como também o decurso de infecções outras, como a lepra. Em favor dessa hipótese refere FERNANDEZ suas experiências pessoais, com as quais mostrou que, em certos casos, crianças negativas à lepromina passam a apresentar reações positivas após a vacinação pelo B.C.G.

Com o esclarecimento dessa influência, ainda mesmo que parcial apenas, dos fenômenos de sensibilização tuberculosa sôbre a patogenia da lepra, tão frequentemente considerados por RABELO JR., talvez muitas das dúvidas que ocorrem atualmente no estudo patogênico da lepra tuberculóide venham a ter uma explicação que a sensibilização pura e restrita ao bacilo de Hansen não pode dar atualmente.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — ADANT M. — Quelques recherches sur la lèpre. Ann. de la Soc. Beige de Med. Trop. 12:411-427, 1932.
- 2 — BARGEHR, P — Spezifische Hautreaktionen bei Lepra. Zts. f. Immun. u. exper. Therapie 47:529-531, 1926.
- 3 — BARGEHR, P. — Die Selbstheilung der Lepra. Munch. Med. Woch. 73:2209-2210, 1926.
- 4 — BAHGEHR, P. — Kuenstliche lepraspezifische Allergie and aktive Immunisierung gegen Lepra. Zts. f. Immun. u. exper. Therapie 49:346-353, 1926.
- 5 — BHATTACHERJI, K. — Experiments with leprolin. Leprosy in India 7:79-82, 1935.
- 6 — BLOCH, BR. — Liter. em Jadassohn W., Die Immunbiologie der Haut. Handbuch d. Haut u. Geschlkr, J. Jadassohn, vol. 12:353-478, 1932. Edit. J. Springer, Berlin.
- 7 — BONCINELLI, U. — Ricerche ed osservazioni sully reattività cutanea dei lebbrosi alie cosidete "lepromine". Giorn. Ital. di Derm. e Sifil. 78:630-651, 1937.
- 8 — BRUUSGAARD E. — Beitrag zur Kemitnis der tuberculoiden Lepra. Arch. f. Derm. v. Syph. 129:225-232, 1921.
- 9 — BUNGELER, W. & FERNANDEZ J. M. M. — Estudo clinico e histopatológico das reações alérgicas na lepra. I — Investigações clínicas e histológicas sobre a reação à lepromina (R. de Mitsuda) Rev. Brasil. de Leprologia 8:157-170, 1940.

- 10 — BÜNGELER W. & FERNANDEZ J. M. M. — Id. Id. II — Investigações clínicas e histopatológicas sôbre a reação espontânea da lepra tuberculóide. Rev. Brasil. de Leprologia 8:232-241, 1940.
- 11 — BÜNGELER W. & FERNANDEZ J. M. M. - Id. Id. III — Investigações clínicas e histopatológicas sôbre a reação artificialmente provocada na lepra tuberculóide mediante injeções sub-cutâneas de leprolin. Rev. Bras. de Leprol. 8:355-367, 1940.
- 12 — BURNET ET — La réaction á leproline chez tin groups lépreux en Tunisie. Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis 27:341-359, 1938.
- 13 — CHIYUTO S. — Leprolin test. Month. Bull. Philipp. Health Service 12:300-307, 1932.
- 14 — CUMMINS S. LYLE— Tubercle 11:299-303, 1930, apud Zentrbl. f. Haut u. Gesch 35:72, 1932.
- 15 — DARIR J. — Les tuberculoides de la lépre. III — Conf. Intern. de la Lâpre Strasburgo 1923. Edit. Baillièrre Fils, Paris, 1924, 171-182.
- 16 — DE BEURMANN & GOUGEROT — Les Sporotrichoses. Edit. F. Alvan., Paris 1912, 712-729.
- 17 — DE LANGEN C. D. — Specific skin-reactions in cases of leprosy. Mededeelingen van den dienst der Volksgez. in Nederl. Indie 18:113-119, 1929.
- 18 — DUBOIS, A. — La réaction de Mitsuda (Note complémentaire) Bull. de la Soc. Path. Exotique 29:649-651, 1936.
- 19 — DUBOIS A. & DEGOTTE — La réaction de Mitsuda dans la lépre. Bull. de la Soc. de Path. Exotique 27:802-805, 1934.
- 20 — FERNANDEZ J. M. M. — El leprolin test. Revista Argentina de Dermato-Sifilologia 18:108-128, 1934.
- 21 — FERNANDEZ J. M. M. — La reaccion leprosa tuberculoide. Rev. Brasileira de Leprologia 5:419-463, 1937 e Rev. Medica de Rosario 28:105132, 1938.
- 22 — FERNANDEZ J. M. M. — Estudio comparativo de la reaccion de Mitsuda con las reacciones tuberculínicas. Rev. Argentina de Dermatosif. 23:425453, 1939.
- 23 — FERNANDEZ J. M. M. — The early reaction induced by lepromin. Intern. Jour. of Leprosy 8:1-14, 1940. (Vide também Bimgeler & Fernandez).
- 24 — FLANIN CH. — Recent advances in leprosy and the methods adopted for dealing with the problem in France. British Jour. of Derm. 50:399411, 1938.
- 25 — HAYASHI F. — Mitsuda's skin reaction in leprosy. Internat. Journal of Leprosy 1:31-38, 1933.
- 26 — JADASSOHN, J. — Uber tuberkuloide Verânderungen in der Haut bei nicht tuberôser Lepra. Deutsch Dermatologische Ges. Strassbourg, 1898., pag. 508. (Tradução existente na Bibl. Lepra S. Paulo). Resumo em Ann. Der. Syph. 10:429-430, 1899.
- 27 — JESSNER M. — Liter. em Jadassohn, vol. 2:353-478, edit. J. Springer Berlin, 1932.
- 28 — KLINGE — Liter, em Büngeler & Fernandez, op. cit.
- 29 — KLINGMULLER, V. — Uber tuberkuloseâhnliche Verânderungen der Haut mit Auftreten von epitheloiden, Riesen-Zellen and Nekrose bei Lepra Máculo-anestética. Lepra 1:30-37, 1900.

- 30 — KOCH, R. — Liter. em Blumenthal Fr., Cutaneous tuberculosis, Archives of Derm. and Syph. 35:1037-1050, 1937.
- 31 — KYRIE, J. — Liter. em Meyer M. & Nauck E. G. Leishmaniosen der Haut u. Schleimhäute. Handbuch d. Haut u. Ges., J. Jadassohn, vol. 12/1:120-179, edit. J. Springer, Berlin, 1932.
- 32 — LEWANDOWSKY, F. — Experimentelle Studien über Hauttuberkulose. Arch. f. Derm. u. Syph. 98:335-398, 1909. Tambem liter. em Blumenthal F. Cutaneous tuberculosis, Arch. of Derm. and Syph. 35:1037-1050, 1937.
- 33 — MASSINI — Liter. em Jadassohn W. Die Immubiologie der Haut Handbuch d. Haut u. Ges., J. Jadassohn, vol. 2:353-478. Edit. Springer, Berlin 1932. (Bloch & Massini).
- 34 — MARIANI, G. — Lepra tuberculoides sperimentale nell'uomo. Pathologica, 16:471-477, 1924.
- 35 — MARIANI G. — Osservazioni sopra una forma speciale di allergia cutanea nella lebbra. Giom. Ital. di Derm. e Sif. 66:402-425, 1925.
- 36 — MITSUDA K. — Les lépreux maculo-nerveux, d'une part, les tuberculeux d'autre part, se comportent différemment à la suite d'une inoculation d'émulsion de tubercule lépreux. III Conf. Internationale de la Lèpre. Paris, 1924 :219.
- 37 — MUIR, E. — The leprolin test. Leprosy in India 5:204-218, 1933.
- 38 — MUIR, E. — Cellular reaction to Bacillus leprae. Leprosy Review 7:104-111, 1936.
- 39 — NEGRO, E. — Contribucion al estudio de la alergia en la lepra. Trabajos del Sanat. Nac. de Fontilles 1:179-202, 1932-1933.
- 40 — NITTO, S. — Studien über die Hautreaktion and Allergie bei Lepra. La Leprosy 8:35, 1937.
- 41 — PARMAKSON P. — Über die Hautreaktion mit Leprolin bei Leprakranken and ihre klinische Verwertung. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg 42:117-123, 1938.
- 42 — PAUTRIER L. M. — Les lésions histologiques des intradermo-réactions à la tuberculine. Bull. Soc. Franç. de Derm. et Syph. 41:1826-1838, 1934.
- 43 — PAUTRIER L M & BOEZ, L. — Cas de lépre tuberculoides. III Conf. Intern. de la lépre, Strasbourg 1923. Edit. Bailliere & Fils, Paris 1924 pgs. 182-191.
- 44 — PIRQUET CH. VON — Liter. em Sulzberger, op. cit.
- 45 — RABELO E. — Discussão sobre lepra tuberculóide. III Conf. Intern. de la lépre, Strasbourg 1923. Edit. Bailliere & Fils, Paris 1924, pgs. 187-188.
- 46 — RABELO JR. — Forma clinica e alergia de tecido em dermatologia tropical. Bol. Soc. Med. Cir. Rio de Janeiro 18:111, 1934.
- 47 — RABELO, Jr. — A alergia histológica na moléstia de Nicolas-Favre. Rev. Med. Cir. do Brasil. 43: n.º 1, 1935.
- 48 — RABELO, Jr. — Novos achados e indagações no tema — Imunobiologia da Lepra. Folha Medica 17:349-356, 1936.
- 49 — RABELO Jr. & ROTBERG A. — Nota preliminar sobre a alergia histológica na lepra. Rev. Bras. de Leprol. 5:123, 1937.
- 50 — RADNA R. — Note sur la réaction de Mitsuda chez des sujets indemnes de lépre. Ann. Soc. Beige Med. Trop. 18:63-72, 1938.

- 51 — RAMEL, E. — Des relations existant entre les manifestations cliniques et histologiques de l'allergie dans certaines maladies infectieuses chroniques. *Rev. Med. de la Suisse Romande* 45:257, 1925.
- 52 — RÁO, G. R. — The leprolin test in early neural cases. *Leprosy in India* 7:75-77, 1935.
- 53 — REENSTIERNA G. — Liter. em Meyer M. & Nauck E. G. *Leishmaniosen Haut u. Schleimhäute. Handbuch d. Haut. u. Ges., J. Jadassohn, Edit. J. Springer, Berlin, 1932. Vol. 12/1:120-179.*
- 54 — RODRIGUEZ, J. N. — Observation on the leprolin (Mitsuda) reaction *Month Bull, of the Bur. of Health, Manila* 17:389-408, 1937.
- 55 — ROSSLE E — Liter. em Bimgeler & Fernandez, op. cit.
- 56 — ROTBERG A. — Contribuição para o estudo das cuti-reações alérgicas na lepra. (Reação de Mitsuda-Hayashi) Tese Fac. Med. S. Paulo, 1933. Edit. 1934.
- 57 — RORBERG, A. — Some aspects of immunity in leprosy and their importance in epidemiology, pathogenesis and classification of forms of the disease. *Rev. Bras. de Leprol.* 5: n.º especial 45-97, 1937.
- 58 — ROTBERG, A. — Estudo sobre as cuti-reações tuberculínicas na lepra. *Rev. Bras. de Leprol.* 6:245-272, 1938.
- 59 — ROTBERG, A. — Considerações imunológicas em torno de um caso de reação leprótica tuberculóide. *Rev. Bras. de Leprologia é: n.º especial*, 127-134, 1938.
- 60 — RYRIE, G. — Acute ulcerative or sloughing tuberculoid leprosy *Intern. Journal of Leprosy* 6:153-159, 1938.
- 61 — SCHUJMAN, S. — Histopatología de la reaction de Mitsuda. Estudio (progressivo y comparativo de las reacciones tisulares que provoca en las diversas formas clinicas de lepra. *Rev. Bras. de Leprol.* 4:469-478, 1936.
- 62 — SCHUJMAN, S. — Tuberculoid lepra reaction. *Internat Jorra of Leprosy* 5:77-86, 1937, original em *Revista Argent. de Dermat* 19:411-433, 1935.
- 63 — SOUZA ARAUJO, H. C. — A cuti-reação de Bargehr na lepra (nota preliminar) *Medicamenta* 11:2-6, 1932.
- 64 — STEIN, A. A. & STEPERIN, M. I. — The specific allergy in lepers. *The Urologic and Cutaneous Rev.* 38:860-863, 1934.
- 65 — SULZBERGER M. — *Dermatologic Allergy.* Edit. Ch. Thomas, Springfield, Baltimore, 1940.
- 66 — WADE H. W. — Tuberculoid changes in leprosy. II. Lepra reaction in tuberculoid leprosy. *Intern. Jour. of Leprosy* 2:279-292, 1934.