

## REAÇÃO DE MITSUDA E SEU ANTÍGENO — SUBSÍDIOS PARA A BIBLIOGRAFIA

Jorge MICHALANY <sup>1</sup>  
Nilceo Schwery MICHALANY <sup>2</sup>  
Valéria PETRI<sup>3</sup>

**RESUMO** — São apresentados alguns subsídios, sobretudo históricos, para a literatura da reação de Mitsuda e de seu antígeno, bem como sobre os resultados e significado dessa extraordinária reação. Apesar dos grandes progressos da moderna imunologia, a reação de Mitsuda constitui ainda o melhor método para o diagnóstico das formas da hanseníase e para o prognóstico da moléstia, tanto em doentes como em indivíduos sadios.

**Palavras chave:** Reação de Mitsuda. Antígeno de Mitsuda.

### 1 HISTÓRICO

Até 1952, ainda havia certa confusão a respeito de como surgiu a reação de Mitsuda quando então, o hansenologista e patologista norte-americano Wade<sup>29</sup>, editor do *International Journal of Leprosy*, conseguiu um encontro com os dois cientistas japoneses pioneiros da reação, os Drs. Yoshinobu Hayashi e Kensuke Mitsuda, para esclarecer as dúvidas.

De acordo com o depoimento de Yoshinobu Hayashi a Wade<sup>13</sup>, suas pesquisas iniciaram-se em 1914 para obter culturas puras de bacilos de Hansen. Usando como meio de cultura

a solução de Ringer e colocando no meio diversos fragmentos de nódulo leproso, incubava a solução a 34° — 37°C durante 3 a 5 semanas. Depois desse período, o meio, quando agitado, tornava -se turvo, com aparência de leite. Um esfregaço dessa suspensão revelava grande número de agregados de bacilos de Hansen, bem maiores do que aqueles observados no nódulo original. As tentativas para obter colônias dessa cultura em meio artificial (agar ou glicerina) foram negativas. Desse modo, Hayashi acreditava que o bacilo de Hansen podia reproduzir-se *in vitro* <sup>13</sup>.

Diante disso, ele tentou obter um teste de reação cutânea com um anti-

(1) Professor Titular do Departamento de Anatomia Patológica da Escola Paulista de Medicina e Médico da Divisão de Hansenologia do Instituto de Saúde.

(2) Professor Assistente.

(3) Professora Adjunta da Disciplina de Dermatologia, Escola Paulista de Medicina.  
Endereço: Departamento de Anatomia Patológica, Escola Paulista de Medicina.  
Rua Botucatu, 740. CEP: 04023. São Paulo. SP. Brasil.

geno assim preparado. A suspensão da cultura de bacilos de Hansen era aquecida a 60°C durante 30 minutos, a qual adicionava quantidade igual de solução de Ringer com 0,5% de fenol. As inoculações feitas com 0,1cc na pele do abdômen de 5 cobaias foram, absolutamente, negativas.

Em seguida, realizou o mesmo teste cutâneo no braço de 60 doentes de lepra, dos quais 44 eram do tipo lepromatoso e 16 do tipo nervoso. Das lepromatosos, em 12 (27,3%) a reação foi positiva e em 32 (72,7%) negativa; em 12 dos casos do tipo neural (17%) a reação foi positiva e em 4 (25%), negativa. De acordo com esses resultados, o tipo neural deu elevada frequência de reação positiva, ao passo que no tipo lepromatoso houve algumas reações positivas e muitas negativas.

Conforme relata Hayashi<sup>13</sup>, os resultados foram totalmente diferentes daqueles que ele esperava, isto é, reação fortemente positiva nos lepromatosos, discretamente positiva nos tipos nervosos e negativa nos indivíduos sadios. Afirma também que, por não ter realizado a reação em pessoas sadias, ele não podia discutir o valor da reação para o diagnóstico de lepra. Infelizmente, devido ao seu trabalho como executivo no leprosário, não pôde continuar essa pesquisa, aliás publicada em 1918<sup>13</sup>, antes daquela de Mitsuda. Este último publicou-a em 1919<sup>21</sup> e não em 1916, como afirmou Fumio Hayashi, no seu artigo publicado em 1933<sup>12</sup>.

Mitsuda<sup>21</sup> investigou o problema de outra maneira. Empregou três antígenos preparados de lepromas, dos quais um era o sobrenadante da suspensão de leproma fresco, o qual, depois de separado, foi aquecido a 60°C e fenolizado. O segundo, que corresponde ao protótipo da lepromina usada até há pouco tempo, era a sus-

pensão de leproma, fervido durante 2 horas em soro fisiológico e o terceiro, o fluido no qual o leproma fora fervido, mas que continha poucos bacilos. Mitsuda inoculou esse material em 403 enfermos, dos quais 279 (69,24%) eram de lepra tuberosa e 124 (30,76%) correspondiam a casos de lepra nervosa e maculosa. Ademais, fez testes também em 8 crianças, filhos de hanseianos e em 10 adultos sadios. Em 3 casos de lepra nervosa executou o exame histológico da reação, tornando-se assim o pioneiro do estudo histopatológico do fenômeno. O quadro histológico correspondia ao da estrutura tuberculóide.

Mitsuda<sup>21</sup> acompanhou os efeitos da inoculação depois de 24 horas — o que corresponderia à reação de Fernandez — e descobriu que, após algumas semanas (20 a 24 dias), havia característica reação tardia ao *inoculum*, que corresponde àquela conhecida pelo seu nome.

A reação, a partir das 24 horas, foi classificada em forte, moderada, fraca e negativa. Na reação forte, havia erupção maior do que 2cm de diâmetro; nos casos negativos, o eritema desaparecia depois de 2 a 3 dias. A reação fortemente positiva, observada 20 a 24 dias após a inoculação, apresentava-se como um nódulo ulcerado.

De acordo com Mitsuda, a reação foi negativa em grande número de enfermos. No entanto, foi negativa entre 15 a 65% dos casos de lepra tuberosa e de 8 a 21% na lepra nervosa e maculosa. Ademais, esse brilhante pesquisador japonês fez a extraordinária afirmação de que, como a reação foi, às vezes positiva em casos de não leproso, ela não tinha valor absoluto para o diagnóstico da lepra.

A importante descoberta dos autores japoneses só se tornou conhecida no mundo ocidental quatro anos depois, por ocasião da III Conferência Inter-

nacional da Lepra realizada em Strasburg, em julho de 1923<sup>20</sup>. Mitsuda relatou a mesma experiência, agora com o título "Os leprosos maculonevrosos, de uma parte, os tuberosos, de outra parte, se comportam diferentemente após a inoculação da emulsão de tubérculo leproso".

Nessa comunicação, Mitsuda apresentou outra extraordinária conclusão ao afirmar que "num doente de lepra maculosa e nervosa, tal como no indivíduo são, a resistência frente ao bacilo da lepra tem grande papel do ponto de vista de defesa contra a invasão bacilar, enquanto que o leproso tuberoso, estando já esgotado na luta contra o bacilo, mostra apenas fraca resistência"<sup>20</sup>.

Logo depois da comunicação de Mitsuda em Strasburg, surgiram as publicações de Mariani na Itália, em 1924 e 1925, a respeito da inoculação de bacilos de Hansen em dez leprosos e num indivíduo não leproso acometido de câncer incurável<sup>16,17</sup>.

O material para inoculação foi retirado de um nódulo leproso, liberado de epiderme, rico em bacilos vivos. Depois de fragmentado e triturado, transformou-se numa pasta homogênea que, ao exame microscópico, revelou numerosos bacilos bem conservados, isolados ou amontoados. A inoculação de bacilos vivos no peritônio e tecido subcutâneo de cobaias e ratos foi absolutamente negativa. Além dessa pasta bacilar virulenta, preparou também extratos aquosos e alcoólicos (bacilos avirulentos).

Mariani<sup>16,17</sup> demonstrou que, nos 8 leprosos nodulares mistos, a reação era fugaz e inicial, ao passo que nos 2 casos de lepra nervosa e no indivíduo não leproso, foi nodular e tardia, com quadro histológico de estrutura tuberculóide.

Pesquisas semelhantes às de Mariani mas sem exame histológico, foram realizadas em 1926 por Bargehr em Java, nas então Índias Holandesas, por meio de inoculações de bacilos de Hansen vivos ou de bacilos mortos pela ebulição<sup>4,5</sup>. Empregando o método percutâneo como na reação de von Pirquet, ele inoculou a substância saída de um nódulo leproso, o qual chamou de lepromina, em 100 casos de hanseianos e de indivíduos sadios. A reação foi negativa em 82% dos casos e positiva nos casos crônicos e estacionários, bem como em alguns sadios. Segundo Dharmendra<sup>15</sup>, o método percutâneo de Bargehr foi logo abandonado por ter mostrado menos eficiência do que a inoculação intradérmica de Mitsuda.

Os trabalhos de Mariani<sup>16,17</sup> e de Bargehr tiveram pouca repercussão, a não ser nas Índias Holandesas onde, em 1929, Langen<sup>14</sup> e Vogel<sup>28</sup> confirmaram os resultados de seu compatriota. Ademais nenhum desses autores fez qualquer menção ao nome de Mitsuda, devendo-se supor que não tinham conhecimento das pesquisas do autor japonês. Seja como for, o mérito dessa importante descoberta só cabe, como se verá adiante, aos autores japoneses, não só por causa do pioneirismo como também pelo aperfeiçoamento e interpretação da reação.

Realmente, a descoberta de Mitsuda só teve a devida repercussão internacional quando o seu jovem assistente, Fumio Hayashi, retomou o problema. Apresentou seus resultados em conferências sobre a lepra no Japão em 1929, 1930 e 1931, que foram reunidos em seu clássico trabalho publicado em 1933 no *International Journal of Leprosy*, intitulado: "A reação cutânea de Mitsuda na lepra"<sup>12</sup>.

O antígeno, ou melhor, a "vacina" preparada por Hayashi, foi um pouco diferente do que os antígenos de

Mitsuda. Fervia nódulos frescos em soro fisiológico durante 30 a 60 minutos e triturava-os num almofariz. Para 1g desse material triturado, ajuntava 20cc do soro fisiológico usado na fervura; adicionava, quanto necessário, soro fisiológico novo para completar o volume desejado e filtrava-o numa gaze. O filtrado era depois aquecido a 60°C durante 1 hora e ajuntava fenol na quantidade correspondente a 0,5 por cento da solução. Desse material, assim preparado, um décimo de centímetro cúbico era usado para a injeção intracutânea.

Hayashi<sup>12</sup> fazia a leitura da reação no 8.º, 16.º, 24.º dia depois da injeção, já que as reações tardias não apareciam antes da 2.ª ou 3.ª semanas.

A reação negativa na lepra nodular apresentava leve eritema que durava, em geral, 2 a 4 dias, nunca mais de oito. Para a leitura das reações positivas, Hayashi estabeleceu valores em cruces, conforme o diâmetro da área infiltrada: (+) 0,3 a 0,5 cm; (++) 0,5 a 1,0 cm; (+++) acima de 1,0 cm ou com formação de pus.

Hayashi estudou a reação de Mitsuda em 192 enfermos, dos quais 64 eram neuromaculares e 125 nodulares. Nos primeiros, a reação foi positiva em 97% dos casos, ao passo que nos nodulares sucedeu o inverso, 91% negativos<sup>12</sup>.

Além da leitura clínica, esse autor relatou que suas observações sobre as alterações microscópicas da reação coincidiam com as de Mitsuda, porém não referiu o número de casos examinados.

Das conclusões de Hayashi<sup>12</sup> sobre o significado da reação, destacam-se três fatos importantes : 1 — Não há qualquer reação nos doentes nodulares com proliferação ilimitada de bacilos ; 2 — a reação positiva só apareceu em indivíduos normais resistentes à lepra e

em doentes do tipo neuromacular nos quais se presume haver um certo grau de resistência; 3 — não havia reação negativa em indivíduos normais.

Depois da publicação de Hayashi<sup>12</sup>, em 1933, a reação de Mitsuda ficou consagrada na hansenologia internacional. Embora já se soubesse que o grau da reação não era muito influenciado por variações moderadas do número de bacilos no antígeno, procurou-se estandarizá-lo para se obter a contagem bacilar. Mas havia duas dificuldades para isso : o antígeno proveniente do esmagamento dos nódulos leprosos, mesmo depois de triturados e filtrados, apresentava impurezas por causa dos restos celulares e os bacilos, embora numerosos, ficavam agrupados nas globias, o que dificultava a contagem.

Graças aos trabalhos de Dharmendra realizados na Índia em 1940, 1941 e 1942<sup>8,9,10,12,15</sup> que conseguiu extrair os bacilos dos nódulos leprosos pelo clorofórmio, foi possível obter uma lepromina bacilar que continha 15 milhões de bacilos por centímetro cúbico.

O antígeno de Mitsuda ou a lepromina de Bargehr que, por convenção internacional, é chamada atualmente de lepromina integral (tipo Mitsuda ou *leprominum integrale*) consiste, portanto, numa suspensão estéril de bacilos de Hansen mortos, extraídos mecanicamente dos hansenomas, depois de fervidos em solução isotônica de cloreto de sódio.

Inconveniente dessa lepromina integral é a eventual presença de partículas estranhas aos bacilos, como filamentos de algodão acaretados na filtração da lepromina ou matéria córnea da epiderme dos hansenomas que, quando inoculados, determinam a formação de granuloma de corpo estranho. A interpretação histológica da reação de Mitsuda nessas condições torna-se

difícil, às vezes impossível, pois não se sabe se a reação granulomatosa foi provocada pelos bacilos ou pelos corpos estranhos, concomitantemente injetados<sup>6</sup>.

Com a descoberta da infecção experimental no tatu, surgiu a lepromina integral A (A = armadillo) para diferenciá-la da humana, atualmente denominada de lepromina integral H, conforme a Organização Mundial da Saúde<sup>30</sup>. O uso da lepromina integral A está se generalizando, pois além de estarem rareando os hansenomas sem tratamento, a lepromina do tatu não contém tantas impurezas teciduais quanto a humana.

Segundo Lowe & Dharmendra<sup>15</sup>, embora o conteúdo bacilar na lepromina tenha sido estandardizado em 1936, o método de sua preparação era variado. Em vista disso, o grupo da WHO (OMS) denominado IMMLEP (Scientific Group on the Immunology of Leprosy) estabeleceu, recentemente<sup>30</sup>, algumas recomendações a fim de uniformizar a preparação do antígeno para obter resultados mais uniformes nos vários países, bem como afastar a possibilidade de impurezas que possam alterar o resultado da reação. Das recomendações de interesse para o resultado histológico, estão a remoção da epiderme e da gordura dos nódulos e filtração em gaze de nylon, porquanto a matéria córnea e a gaze de algodão podem deixar partículas estranhas, alterando o resultado. Ademais, o número usual de bacilos ácido-resistentes na lepromina integral (tipo Mitsuda) deve ficar entre  $4,0 \times 10^7$  e  $1,6 \times 10^8$  por mililitro

## 2 RESULTADOS E SIGNIFICADO DA REAÇÃO DE MITSUDA

Desde a descoberta da sua reação, Mitsuda<sup>21</sup> já constataria que ela era

negativa na maioria dos casos de lepra tuberosa (virchowiana) e positiva na lepra nervosa e maculosa (tuberculóide). Afirmou também que, pelo fato de a reação ser, às vezes, positiva em indivíduos não leproso, ela não tinha valor absoluto para o diagnóstico de lepra. Por aí se vê que a reação de Mitsuda, embora uma reação de diagnóstico das formas polares da hanseníase, tem extraordinário valor para o prognóstico da enfermidade. Realmente, nos casos de hanseníase indeterminada, em que a reação pode ser positiva ou negativa, ela indica, imediatamente, a resistência ou não do doente ao bacilo de Hansen e sua tendência para as formas polares tuberculóide (Mitsuda positivo) ou virchowiana (Mitsuda negativo).

Os resultados discordantes da reação de Mitsuda encontram-se nos casos de hanseníase tuberculóide reacional e dimorfa, isto é, no grupo interpolar de Souza<sup>25</sup>. Nesse grupo, a positividade eventual é efêmera, pois segundo a experiência da "escola paulista de patologia da hanseníase"<sup>18,19</sup> os doentes acabam tornando-se quase invariavelmente Mitsuda negativos, porquanto progridem para a forma virchowiana.

A reação de Mitsuda tem comportamento semelhante (positivo, negativo ou duvidoso) nos indivíduos sadios, tanto naqueles em contato com hansenianos (comunicantes) como nos que nunca tiveram qualquer relação com a moléstia (não comunicantes). Ademais, sabia-se, já de longa data que, ao contrário da sífilis, os recém-nascidos de mães hansenianas não portavam a moléstia e só reagem ao antígeno de Mitsuda depois da primeira infância<sup>26,27</sup>.

Das várias pesquisas epidemiológicas sobre a reação de Mitsuda em comunicantes destaca-se a realizada em São Paulo por Quagliato<sup>23</sup>, em

1962. Dividindo o total de indivíduos (4.817) em dois grupos — de 0 a 15 anos (1.566 casos) e acima de 15 anos (3.251 casos) — verificou que a reação foi positiva em mais da metade dos casos entre 0 e 15 anos (57%) e aumentando no grupo de mais idade (70%). A reação negativa predominou no grupo mais jovem (37%), pois no grupo de idade maior foi apenas 25%. Os resultados duvidosos foram respectivamente semelhantes nos dois grupos, 6% e 5%.

A reação da lepromina em não-comunicantes foi pesquisada imediatamente após a divulgação da descoberta de Mitsuda por Hayashi, tanto na Inglaterra por Cummins & Williams<sup>7</sup>, em 1934, como na Bélgica por Dubois<sup>11</sup>, em 1936, em doentes mentais com resultados positivos, negativos e duvidosos, mas sem predomínio dos positivos. Em São Paulo, Rotberg & Campos<sup>24</sup>, em 1948, realizaram o teste de Mitsuda em 161 adultos e, divergindo dos autores europeus acima citados, encontraram 98,1% de positivos, apenas 1,9% de negativos e nenhum duvidoso.

Considerando que, além do contato com o *Mycobacterium leprae*, a reação de Mitsuda deve ser influenciada pela existência do *Mycobacterium tuberculosis*, Azulay em 1962 estudou a reação nos índios Karajás, na Ilha do Bananal, GO, que, provavelmente, teriam tido mínimo contato com esses dois bacilos ácido-resistentes<sup>3</sup>. As reações tardias em 48 indivíduos com idades variando de 2 a 60 anos demonstraram retardo de sua positividade: negativa entre 2 a 20 anos, isto é, reagindo como os recém-nascidos das cidades. Os indivíduos acima de 20 anos reagiram como as crianças de 0 a 5 anos de idade, porquanto só houve 21,87% de positividade e nenhuma reação fortemente positiva, apenas (+) e (++), com predominância da última.

Fato importante a respeito da reação de Mitsuda é o resultado não se alterar durante anos, mesmo com tratamento. Isto foi bem demonstrado por Alchorne<sup>1</sup> e por Alchorne *et al.*<sup>2</sup> num estudo sobre a evolução imunológica, clínica e baciloscópica de 38 enfermos de hanseíase, em sua maioria tratados com sulfonas, observados 23 a 35 anos antes da repetição de outras reações de Mitsuda. Das conclusões desse estudo destacam-se :

— A reação de Mitsuda manteve-se, em geral, inalterada ou com variações pouco expressivas no sentido do aumento, diminuição ou desaparecimento da reatividade.

— Do ponto de vista de classificação, só se observou no grupo indeterminado, cujos componentes evoluíram para o tipo virchowiano (35,2%) ou tuberculóide reacional (23,5%) ; 41,1% conservaram-se no mesmo grupo. Permaneceram inalterados em sua classificação inicial os componentes dos tipos virchowiano e tuberculóide (tórvido e reacional) e do grupo dimorfo (tórvido e reacional).

— Todas as reações de Mitsuda clinicamente positivas apresentaram quadro histológico também positivo (18 casos), embora tenha havido divergências entre os graus de intensidade de ambos os tipos de leitura.

— A localização da reação inflamatória em relação ao seu nível no derma determina divergências de intensidade entre a leitura clínica e o exame histológico das reações positivas.

Uma das últimas pesquisas sobre a reação de Mitsuda foi realizada em 1982, em 100 indivíduos sadios não comunicantes de hanseíanos, com estudo clínico acompanhado de exame histológico<sup>19,22</sup>. Das conclusões desse trabalho destacam-se:

— Os indivíduos sadios não comunicantes de hanseíanos apresentam a

reação de Mitsuda positiva em 97% dos casos.

— A reação de Mitsuda clinicamente negativa pode corresponder a uma reação histologicamente positiva.

— Os resultados obtidos com a lepromina integral A nesses indivíduos indicam que não deve haver diferenças com aqueles obtidos com a lepromina integral H.

Em linhas gerais, talvez sejam esses alguns dos mais importantes subsídios bibliográficos a respeito do antígeno e do significado da reação de Mitsuda, uma reação que, apesar dos grandes avanços da imunologia atual, constitui ainda o melhor método laboratorial para o diagnóstico das formas de hanseníase e para o prognóstico da moléstia tanto em doentes como em indivíduos sadios.

ABSTRACT — Some references of the history of Mitsuda reaction and its antigen, as well as for the results and significance of this unique reaction are presented. In spite of the great advances of modern immunology. Mitsuda reaction is still the best method for the diagnosis of the forms of hanseniasis and for the prognosis of the disease in patients and in healthy persons.

**Key words:** Mitsuda reaction. Mitsuda's antigen.

#### REFERÊNCIAS

- 1 ALCHORNE, M.M.A. *Evolução da hanseníase em 38 enfermos submetidos a reação de Mitsuda há 23 e 35 anos. Valor prognóstico da reação.* Recife, 1974. 157p. [Tese — Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco]
- 2 ALCHORNE, M.M.A.; ROTBERG, A.; MICHALANY, J.; VARGAS, P.O.; CASSIANO, T.P. Prognostic considerations based on a study of 38 hanseniasis patients submitted to Mitsuda tests 23 to 35 years previously. *Hansen. Int.*, 3 (1) :511, 1978.
- 3 AZULAY, R.D. Lepromino-reação em coletividades indenes de lepra. *Bol. Serv. Nac. Lepra*, 21 (n.esp.) :353-360, 1962.
- 4 BARGEHR, P. Künstliche lepraspezifische Allergie and aktive Immunisierung gegen Lepra. *Z. Immun.-Forsch.*, 49:346-353, 1926.
- 5 BARGEHR, P. Spezifische Hautreaktionen bei Lepra. *Z. Immun. Forsch.*, 49:529-531, 1926.
- 6 BECHELLI, L.M.; SOUZA, P.R.; QUAGLIATO, R. Correlação entre os resultados da leitura clínica e do exame histopatológico da reação de Mitsuda. *Rev. Bras. Leprol.*, 25(1): 21-58, 1957.
- 7 CUMMINS, S.L. & WILLIAMS, E.M. Cutaneous sensitivity to acid-fast bacilli in suspension. *Brit. Med. J.*, 1:702-703, 1934.
- 8 DHARMENDRA. Studies of the lepromin test. 3. Preparation and standardization of lepromin. *Lepr. India.*, 13:77-88, 1941.
- 9 DHARMENDRA. Studies of the lepromin test .9. A bacillary antigen standardised by weight. *Lepr. India.*, 14(4):122-129, 1942.
- 10 DHARMENDRA & JAIKARIA, S.S. Studies of lepromin test .2. Results of the test lepromin in health persons in endemic and non-endemic area. *Lepr. India.*, 18 (1) :40-47, 1941.
- 11 DUBOIS, A. La réaction de Mitsuda. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 29 (6) :649-651, 1936.
- 12 HAYASHI, F. Mitsuda's skin reaction in leprosy. *Int. J. Lepr.*, 1(1):31-38, 1933.
- 13 HAYASHI, Y. Skin testing with leprosy bacillus suspensions. *Int. J. Lepr.*, 21(3) :370-372, 1953.
- 14 LANGEN, C.D. Spezifische Hautreaktionen bei Lepra. *Meded. Dienst. Volksgezdh. Nederl.-Indie.*, 18:113-119, 1929.

- 15 LOWE, J. & DHARMENDRA. Studies of the lepromin test. 1. A review of the literature and a discussion of the lines of future work. *Lepr. India*, 12(4):121-137, 1940.
- 16 MARIANI, G. Nuove osservazione sulle reazioni provocate sperimentalmente con materiale lebbroso nell'uomo. *G. Ital. Derm. Sif.*, 66:402-426, 1925.
- 17 MARIANI, G. Osservazioni sopra una forma speciale di allergia cutanea nella lebbra: lepra tuberculoide sperimentale nell'uomo. *Pathologica*, 16: 471-477, 1924.
- 18 MICHALANY, J. *Granulomas*: 3.º curso de férias de anatomia patológica. São Paulo, Escola Paulista de Medicina, 1972.
- 19 MICHALANY, N.S. *Histopatologia da reação de Mitsuda em adultos sadios não comunicantes de hansenianos*. São Paulo, 1983. 124p. [Tese (mes-tre em anatomia patológica) — Escola Paulista de Medicina]
- 20 MITSUDA, K. Lex lépreux maculo-nerveux, d'une part, les tubéreux, d'autre part, se comportent differemment à la suite d'une inoculation d'émulsion de tubercule lépreux. In: CONFÉRENCE INTERNATIONALE DE LA LÈPRE, 2., Strasbourg, 1923. *Communications et débats*. Paris, Baillièrre et Fils, 1924. p.219-220.
- 21 MITSUDA, K. On the value of a skin reaction to suspension of leprous nodules. *Int. J. Lepr.*, 21 (3) :347-358, 1953.
- 22 PETRI, V. *Comparação entre as leituras clínica e histológica da reação de Mitsuda em indivíduos sadios não comunicantes de hansenianos*. São Paulo, 1982. [Tese — Escola Paulista de Medicina]
- 23 QUAGLIATO, R. Interpretação das reações limitrofes ou duvidosas do teste leprominico. *Bol. Serv. Nac. Lepr.*, 21 (n.esp.) :13-34, 1962.
- 24 ROTBERG, A. & SOUZA CAMPOS, N. Lepromino-reações em indivíduos sãoes em S. Paulo, não comunicantes. *Rev. Bras. Leprol.*, 16(4) :267-275, 1948.
- 25 SOUZA, P.R. Contribuição ao estudo histopatológico da lepra dimorfa (borderline). *Rev. Bras. Leprol.*, 28 (2) :70-76, 1960.
- 26 SOUZA, P.R. & BECHELLI, L.M. Correlação entre as reações leprominica e tuberculínica em crianças de 0 a 4 anos. *Rev. Bras. Leprol.*, 28(4): 203-210, 1960.
- 27 SOUZA CAMPOS, N.; LESER, W.; BECHELLI, L.M.; QUAGLIATO, R.; ROTBERG, A. Viragem da lepromino-reação em função de diferentes estímulos. Influência da idade, nessa viragem, no grupo etário de 6 a 43 meses. *Rev. Bras. Leprol.*, 30(1/2) : 3-20, 1962.
- 28 VOGEL, W. de apud LOWE, J. & DHARMENDRA. Studies of the lepromin test .1. A review of the literature and a discussion of the lines of future work. *Lepr. India.*, 12 (4) :121-137, 1940.
- 29 WADE, H.W. The original publications on the Mitsuda test. *Int. J. Lepr.*, 21(3) :363-364, 1953.
- 30 WORLD HEALTH ORGANIZATION. Recommended safety requirements for the preparation of lepromin: a WHO memorandum. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 57(6) :921-923, 1979.

---

Recebido para publicação em julho de 1983; aceito para publicação em agosto de 1983.