

# DA RELAÇÃO IMUNOBIOLOGICA ENTRE TUBERCULOSE E LEPRA

X — Estudo comparativo dos resultados da lepromino-reação em indivíduos submetidos a injeções seriadas do antígeno de Mitsuda, a curto prazo, e vacinados com BCG oral.

JOSÉ ROSEMBERG\*  
NELSON SOUZA CAMPOS\*  
JAMIL NICOLAU AUM\*  
MANOEL CAETANO DA ROCHA PASSOS FILHO\*

O presente trabalho tem por finalidade averiguar a exata capacidade da simples injeção do antígeno de Mitsuda, seriada a curto prazo — cada 3 meses — de determinar a viragem da lepromino-reação, comparativamente com o que tem sido por nós verificado com o BCG oral em nossos publicações anteriores <sup>3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11</sup>.

## MATERIAL, ORIENTAÇÃO DE TRABALHO E RESULTADOS

Foram utilizadas 63 crianças descendentes de pais doentes de lepra, isoladas desde o dia do nascimento, tôdas vivendo internadas na Creche Carolino Mota e Silva, da Associação Santa Terezinha, São Paulo. Nesta instituição as crianças crescem em meio fechado, absolutamente isentas de contágio tuberculoso ou leproso.

Quando o presente estudo foi iniciado, as idades das crianças variavam de 3 dias a 12 meses e 6 dias. As observadas foram divididas por meio de sorteio em três grupos, de maneira a torná-los muito aproximados sob o ponto de vista estatístico, no que se refere à idade e sexo e ao número total de cada lote, como está registrado no quadro 1.

Conforme se verifica no quadro I podemos, para os três grupos, dizer em síntese o seguinte:

*Grupo A* — 21 crianças submetidas a injeções lepromínicas repetidas, sendo 14 do sexo masculino e 7 do feminino, com idade média de 6 meses e 9 dias.

*Grupo B* — 21 crianças vacinadas com BCG oral, sendo 14 do sexo masculino e 7 do feminino, com a idade média de 6 meses e 21 dias.

*Grupo C* — 21 crianças conservadas como testemunhos, das quais 9 meninos e 12 meninas, com idade média de 6 meses e 24 dias.

---

\* Da Divisão de Tuberculose, do Departamento de Saúde do Estado de São Paulo.

Todos os menores componentes dos grupos relatados estavam em idênticas condições, o mesmo regime alimentar de acordo com a idade, acrescentando-se que as enfermeiras e todo o pessoal auxiliar só é admitido ao trabalho após exame radiológico e clínico negativo, no que respeita especialmente à tuberculose.

### QUADRO 1

#### Demonstração por idade e sexo dos três grupos: A — Submetidos a injeções lepromínicas reeptidas. B — Vacinados com BCG oral. C — Testemunhos

Grupo	Sexo	I D A D E					Total
		0 a 3 meses	3 a 6 meses	6 a 9 meses	9 a 12 meses	+ de 12 meses	
A	Masculino ..	5	2	3	4	—	14
	Feminino ...	0	4	1	2	—	7
	Total .....	5	6	4	6	—	21
B	Masculino ..	4	3	3	3	1	14
	Feminino ...	0	3	1	3	—	7
	Total .....	4	6	4	6	1	21
C	Masculino ..	2	3	1	2	1	9
	Feminino ...	2	3	3	4	—	12
	Total .....	4	6	4	6	1	21

O Grupo A, recebeu 4 injeções lepromínicas\*, sendo a segunda 93 dias após a primeira, a terceira 102 dias depois da segunda e a quarta 84 dias depois da terceira.

O Grupo B, foi vacinado com três doses de BCG oral com intervalos de uma semana. As doses foram de 0,10 g para as crianças com idade menor de três meses, totalizando 0,30 g de vacina e de 0,20 g para as maiores completando estas portanto, 0,60 g de BCG\*\*. Este grupo recebeu a primeira e única injeção de lepromina, nesta primeira parte do nosso trabalho, nove meses após a primeira dose de BCG.

O Grupo C, reservado como grupo testemunho, não foi vacinado e só recebeu uma primeira e única injeção lepromínica no final da observação.

Provas tuberculínicas de Mantoux foram feitas nos três grupos e serão comentadas mais adiante.

\* Empregou-se o antígeno integral preparado pelo Dr. Murilo Pacca, do Laboratório de Bioquímica do Departamento de Profilaxia da Lepra da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo.

\*\* O BCG foi preparado pelo Laboratório do Instituto Butantã, da Secretaria da Saúde, e empregado com 48, 96 e 144 horas após a sua preparação. Cuidados de conservação da vacina e das normas de administração correta do BCG oral, foram rigorosamente observados.

A experimentação deste trabalho é dividida em duas partes, sendo que a seqüência da primeira está registrada no quadro 2, ficando a segunda para ser comentada mais abaixo.

QUADRO 2

**Seqüência da primeira parte da experimentação nos três grupos**

GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
1.º Mitsuda em 25/ 3/57	1.ª dose de BCG 26/3/57	
2.º Mitsuda em 25/ 6/57	2.ª dose de BCG 2/4/57	
3.º Mitsuda em 3/10/57	3.ª dose de BCG 9/4/57	
Mantoux em 5/11/57		Mantoux em 5/11/57
4.º Mitsuda em 26/12/57	1.º Mitsuda em 26/12/57	1.º Mitsuda em 26/12/57
	Mantoux em 1/2/58	

Passamos agora a relatar os resultados gerais da primeira parte de nossa observação, no que se refere à reação de Mitsuda, observação essa terminada em 27 de março de 1958. No Grupo A, sobre 21 crianças, obtivemos 7 casos negativos, 5 duvidosos, 2 positivos ++ e 7 com +++. No Grupo B, sobre 20 casos, houve 2 casos negativos, 1 positivo de + e 17 com +++. Finalmente, no Grupo C, sobre 20 crianças houve 18 negativos e 2 duvidosos. Esses dados vão sintetizados no quadro 3.

QUADRO 3

**Resultados gerais da reação de Mitsuda nos três grupos**

Grupos	Número de casos	M I T S U D A				
		—	±	+	++	+++
A — Retestagem da Lepromina	21	7	5	0	2	7
B — Becegeizados	20	2	0	1	0	17
C — Testemunhos	20	18	2	0	0	0

Deve ser esclarecido que os resultados da reação de Mitsuda discutidos neste trabalho se referem sempre à leitura tardia de 30 dias e remota de 90 dias, visto não ter sido focalizada a reação precoce de Fernandez lida às 48 horas.

O critério de positividade foi o adotado no Congresso de Madri, com exceção da designação de "pigmentação", incluiria entre os resultados negativo e duvidoso, quando, sem existir qualquer nódulo, todavia restava uma pigmentação, residual, no local da inoculação. Praticamente um resultado negativo.

Para apreciação dos resultados positivos ou negativos, adotamos o critério de considerar apenas os casos com ++ e +++, e negativos os de + e ±, pigmentação e |—|. Isso foi adotado para que se evitasse discussão quanto aos resultados de +, cujo valor prognóstico tem sido posto em dúvida ultimamente, muito embora esposemos opinião diversa. Para nós, êsses casos, no momento, apresentam uma capacidade menor de reatividade e não uma ausência. Novos estímulos, no decurso do tempo, farão com que êles reajam posteriormente com maior intensidade.

Como no Grupo A realizaram-se 4 injeções lepromínicas, como foi visto, há interesse em relatar os resultados das leituras de cada uma das reações praticadas de modo a poder ser apreciada a evolução dos resultados parciais. Êstes estão registrados no quadro 4 e serão sintetizados mais adiante quando

QUADRO 4

**Evolução dos resultados da reação de Mitsuda no decurso das 4 injeções do antígeno lepromínico, realizadas nos componentes do Grupo A**

Resultados	1.º Mitsuda em 25/3/57		2.º Mitsuda em 25/6/57		3.º Mitsuda em 3/10/57		4.º Mitsuda em 26/12/57		Resultado final 90 dias	Total %
	30 a 90 dias	30 a 90 dias	30 a 90 dias	30 a 90 dias	30 a 90 dias	30 a 90 dias	30 a 90 dias	30 a 90 dias		
—	19	14	5	5	5	7	0	3	3	57,1%
Pigmentação	2	7	11	7	3	0	3	4	4	
±	0	0	1	5	5	6	4	5	5	
+	0	0	4	4	5	5	6	0	0	
++	0	0	0	0	3	3	4	2	2	
+++	0	0	0	0	0	0	4	7	7	

NOTA: O critério de leitura das reações e de sua positividade está discutida no texto.

fizermos as considerações gerais sôbre a presente pesquisa. Acentuaremos desde logo que no final da experimentação, após 4 injeções de antígeno lepromínico, a leitura da última reação deu um resultado global de 57,1% de respostas negativas e duvidosas e 42,9% de respostas de ++ e +++.

No Grupo B, vacinado com BCG, os resultados do Mitsuda da única prova lepromínica realizada 9 meses após a becegeização foram de 15% de respostas negativas e de + e 85% de respostas +++. Esses dados estão registrados no quadro 5.

QUADRO 5

**Resultados da única reação de Mitsuda realizada 9 meses após a becegeização e sem que se tenha feito nenhuma prova lepromínica anterior**

Resultados	MITSUDA		Resultado final 90 dias	Total e %
	30 dias	90 dias		
—	0	2	2	3
Pigmentação	2	0	0	
±	0	0	0	
+	1	1	1	15%
++	0	0	0	17
+++	17	17	17	85%

No Grupo C, testemunho, que não recebeu BCG e só fez uma prova de Mitsuda no final da observação, houve apenas 2 resultados duvidosos.

Comparando os resultados finais nos Grupos A, B e C, chegamos à conclusão seguinte:

Retestagem lepromínica: negativos, pigmentação e duvidosos 12 casos (57,1%); duas e três cruzes, 9 casos (42,9%).

BCG: negativos, pigmentação e duvidosos e urna cruz, 3 casos (15%); três cruzes, 17 caso3 (85%).

Testemunhos: 18 casos negativos e 2 duvidosos (100%).

Do ponto de vista da análise estatística esses dados são significativos. Os resultados gerais, assim como todo o trabalho em conjunto, foi apreciado pelo Prof. Walter Leser, da Escola Paulista de Medicina, que assim concluiu:\*

\* Ao Prof. Walter Leser apresentamos os nossos agradecimentos pela valiosa cooperação.

"Submetemos estes dados ao tratamento exato de Fischer para um quadro 2 x 2, encontramos para  $P$  um valor igual a 0,006, o que significa que a probabilidade de ocorrerem, por acaso, resultados que discrepam dos esperados (na hipótese de não haver diferença entre os grupos), tanto ou mais que o observado, é igual a 0,6%. Diante desse resultado podemos rejeitar a hipótese acima referida de não haver diferença entre os dois grupos, com risco de erro menor que 1%. O valor de  $X^2 = \frac{1,284,489}{16,800} = 7,841$ ."

16,800

É importante acentuar que além das apreciáveis diferenças de percentual de respostas positivas do Mitsuda obtidas com a vacinação BCG em comparação com a retestagem da lepromina, também as reações desencadeadas com a becegeização, foram mais intensas (17 casos de respostas necróticas) que as observadas somente com a repetição do antígeno (1 caso). Essas diferenças podem ser apreciadas no documentário fotográfico anexo das figuras 1 e 2, onde há exemplos de diversos casos dos Grupos A e B.

Terminado o relato dos resultados da reação de Mitsuda da primeira parte de nossa experiência, passamos a expor o verificado em relação à reação de Mantoux. Fora previsto que, se no decurso da experimentação fôssem verificados resultados positivos do Mitsuda em componentes do Grupo A, seria procedida a prova de Mantoux, apesar das condições de segurança de nossos observados em relação à infecção tuberculosa. No aludido Grupo A, como se verifica pelo quadro 4, ao se realizar a leitura da terceira prova lepromínica, observa-se pequeno número de casos com resposta positiva. Realizou-se então, nesse grupo, a reação de Mantoux a 1 por 1.000 e 1 por 10. Quatro casos a 1 por 10 revelaram infiltrações respectivamente com 5, 7, 8 e 13 milímetros.

Nessa mesma ocasião, para se fazer a contraprova da indenidade em relação à infecção tuberculosa no ambiente em que trabalhamos, realizamos a reação de Mantoux nos testemunhos do Grupo C, sendo todos negativos.

Para maior segurança foram abreugrafadas tôdas as crianças que apresentaram infiltração de qualquer intensidade ao Mantoux, sendo o resultado negativo. Como foi mencionado no início desta contribuição, o pessoal que trabalha no estabelecimento, além das provas abreugráficas de entrada, foi e é, radiografado periódicamente, não tendo sido encontrado nenhum caso de tuberculose.

Vemos, portanto, que a sensibilização tuberculínica no Grupo A foi insignificante, e esteve ausente no grupo testemunho.

Nos indivíduos becegeizados, provados ao Mantoux no final da observação, encontramos, como é óbvio, um contingente apreciável de alérgicos, conforme está anotado na relação nominal do Grupo B.

Passaremos, agora, a relatar a seqüência do que chamamos de segunda parte de nosso trabalho.

Verificado que foi das 21 crianças do Grupo A, que 12 permaneceram negativas ao Mitsuda, após a quarta injeção lepromínica, vacinamos tôdas elas com 4 doses semanais de 0,20 g de BCG. Uma quinta injeção de lepromina foi realizada 36 dias depois da última ingestão de BCG. Os resultados desta última, com a leitura de 30 dias, nesses 12 casos becegeizados foram: 5 com +++, 2 com ++ e 5 com +. Revendo esses resultados com uma nova leitura aos 90 dias notou-se apenas a modificação de um caso de + para negativo e de outro ++ para +, permanecendo os demais inalterados. Depreende-se, dessa forma, que o BCG constitui um estímulo mais eficiente que a retestagem lepromínica.

Das 21 crianças do Grupo B, calmetizadas, duas permaneceram negativas e uma respondeu com +, ao único Mitsuda realizado 9 meses após a beceização. Foram elas revacinadas com 4 doses semanais de 0,20 g de BCG. Uma segunda prova lepromínica procedida 36 dias após a última ingestão

vacínica, produziu resposta ao Mitsuda de +++ em dois casos e + no restante.

Para finalizar este relato dos resultados da segunda parte de nossas observações, informamos que novas reações de Mantoux até 1 por 10 foram realizadas nas 4 crianças do Grupo A, que revelaram algum tipo de reação tuberculínica. Essas novas provas foram feitas 12 meses após a 4.<sup>a</sup> injeção de lepromina, sendo os resultados negativos em todas elas, demonstrando-se com isso a transitoriedade da discreta sensibilidade tuberculínica surpreendida nos casos em tela.

Todos os casos encontram-se registrados nas relações nominais anexas dos observados dos 3 grupos experimentados. Durante a observação faleceu de pneumonia um menor do Grupo A e outro do Grupo B foi transferido para outro Preventório.

#### CONSIDERAÇÕES GERAIS

A exposição do material e dos fatos apresentados na primeira parte deste trabalho, confirma plenamente nossas experiências anteriormente publicadas de que o BCG administrado por via oral é capaz de positivar a reação de Mitsuda ocasionando reações intensas do tipo necrótico na imensa maioria dos casos. Assim é que das 20 crianças becegeizadas com 3 doses administradas com intervalos semanais, 17 responderam, nove meses após, com reação necrótica (+++) ao teste lepromínico (85%), quer na leitura de 30 como na leitura de 90 dias. Um caso respondeu com + e dois permaneceram negativos. Estes três últimos foram revacinados com 4 doses semanais de 0,20 g de BCG, sendo que uma nova prova lepromínica procedida um mês depois da ingestão da última dose, produziu reações de Mitsuda do tipo necrótico (+++) em duas crianças, elevando a 19 o número final de positificações nítidas do Mitsuda ou seja (95%). O caso restante respondeu com + e não é, portanto, incluído entre os que positivaram o Mitsuda.

É importante assinalar que todas essas crianças não fizeram nenhum teste lepromínico anterior à vacinação BCG. A primeira prova lepromínica foi realizada 9 meses após aquela. Esse fato é de grande interesse, porque demonstra definitivamente a capacidade do BCG oral de desencadear a viragem da reação de Mitsuda, não havendo lugar para dúvidas, algumas vezes levantadas, de que o estado de capacidade reacional orgânica indutor da resposta positiva à lepromina não seja devido à ação da vacina e sim resultante dos efeitos de uma primeira injeção de lepromina.

Aliás, desejamos relembrar de passagem que essa demonstração já estava contida em nossa experiência anterior<sup>6</sup> quando, a crianças isoladas desde o dia do nascimento, em ambiente fechado, administramos na mesma data, simultaneamente, BCG oral e lepromina intradérmica. Esta produziu respostas do Mitsuda em 100%. Em crianças testemunhos, não vacinadas, vivendo nas mesmas condições ambientais das primeiras, a lepromina injetada no mesmo dia não deu resposta positiva em nenhum caso.

A experiência ora realizada comprova pois, por outro procedimento, o mesmo fato. Digamos de passagem que das 17 crianças tornadas positivas ao Mitsuda, só 14 se alergizaram (respostas ao Mantoux a 1/10), restando pois 3 negativas à tuberculina. Este fato é mais uma confirmação do que já discutimos exaustivamente em trabalhos anteriores<sup>4,5</sup> que, a falta do aparecimento da sensibilidade tuberculínica nos becegeizados não significa falta de absorção da vacina, absorção essa que nos três casos mencionados ficou comprovada pela resposta positiva ao Mitsuda.

A demonstração da ação positivante do Mitsuda produzida pelo BCG oral é tanto mais eloqüente se considerarmos que, na presente pesquisa, também deixamos como testemunhos um grupo de igual número de crianças no mesmo ambiente, às quais não se ofereceu o BCG. Nestas, o teste lepromínico

foi praticado no mesmo dia em que foi realizado no lote becegeizado. Enquanto que no lote vacinado tivemos 85% de positividade do Mitsuda, neste grupo testemunho todos os casos foram negativos.

Deve ainda ser aduzido que a segurança desta experimentação reside no fato importante de se tratar de crianças que são isoladas em ambiente fechado logo nas primeiras 24 horas de vida e assim crescem em meio absolutamente isento de infecção por tuberculose ou lepra.

A resultante dessa situação é que neste grupo testemunho nenhuma criança teve resposta positiva ao Mantoux a 1/10. No grupo becegeizado 15 crianças se alergizaram (71,4%) como foi dito.

É essa condição verdadeiramente privilegiada de experiência, que nos permitiu paralelamente às pesquisas acima, averiguar sem a interferência de causas intercorrentes que podem influir nos resultados, qual a capacidade da própria lepromina de provocar no organismo condições de resposta positiva ao Mitsuda nos testes subseqüentes.

Este assunto já tem sido ventilado e na presente contribuição seguimos um grupo de 21 crianças nas mesmas condições ambientais de experimentação das outras acima referidas, sendo que estas não foram vacinadas, porém submetidas a 4 injeções lepromínicas com intervalos médios de 3 meses.

Acompanhando a evolução dos resultados na leitura aos 30 dias observamos o seguinte:

No 1.º teste: nenhum caso positivo.

No 2.º teste: 4 casos de +.

No 3.º teste: 5 de + e 3 de ++.

No 4.º teste: 6 de +, 4 de ++ e 4 de +++.

A leitura dessas reações foi revista aos 90 dias, em vista de objeções que têm sido argüidas a respeito de variação de resultados nas leituras mais tardias. Sobre esse ângulo ressaltaremos aqui apenas os resultados da quarta prova, por serem os referentes ao final de nossa observação. Assim é que, dos 6 casos de uma cruz aos 30 dias, aos 90 dias 5 se negativaram e 1 se intensificou para +++.

Dos 4 casos com ++, 2 permaneceram inalterados e 2 se intensificaram para +++.

Os 4 casos com +++ assim permaneceram.

Cingindo-nos tão somente aos percentuais finais de respostas positivas apurados no presente trabalho, poderemos resumir como segue:

GRUPO	A	— Retestado com lepromina.....	42,9%
GRUPO	B	— Vacinado com BCG.....	85,0%
GRUPO	C	— Testemunho.....	0%

A análise desses resultados, como foi visto atrás, é estatisticamente significativa, dando um  $X^2 = 7\ 841$ .

Cabe agora considerar que no grupo submetido a provas lepromínicas repetidas a curto prazo, ao contrário do observado no lote becegeizado, onde as viragens do Mitsuda foram em massa e de grande intensidade (respostas necróticas), houve aqui uma lenta progressão de casos positivos, que no final da experimentação totalizaram 9 em 21 dos experimentados, os quais reagiram com ++ e +++.

Não houve respostas necróticas do Mitsuda senão em um caso e assim mesmo de muito menor extensão que a verificada com o BCG, conforme pode muito bem ser apreciado pela documentação fotográfica.

Em nossas experiências anteriores os intervalos entre os diversos testes lepromínicos eram, via de regra, de um ano e, quando menores, não havíamos submetido os indivíduos à repetição de tantas injeções de lepromina. Tivemos



mesmo ocasião<sup>7</sup> de estudar casos de indivíduos persistentemente negativos ao Mitsuda, submetidos 3, 4, 5 e até 6 vezes à prova lepromínica com intervalo anual, cuja resposta, entretanto, se tornou positiva graças ao curso da vacinação BCG.

Nessa pesquisa, como em outras, não tivemos, portanto, oportunidade de introduzir em curto espaço de tempo, com intervalos menores, uma quantidade maior de lepromina, como agora o fizemos.

Verifica-se que com este último procedimento, um certo contingente de indivíduos pode passar a responder ao Mitsuda, pela simples acumulação de quantidades maiores de lepromina.

Que a lepromina pode permanecer na derme, sem sofrer reabsorção, durante muito tempo, já o havíamos demonstrado ao constatar as positivas desencadeadas pela ingestão do BCG, positivas essas que denominamos de "remotas", em sítios da pele onde, um, dois e até três anos antes, se havia injetado lepromina com resultado negativo<sup>9</sup>.

A possibilidade da lepromina poder inverter o Mitsuda em organismos nos quais se consegue somar maiores quantidades de antígeno pela repetição de testes a curto prazo, encontra explicação no fato comparável ao da obtenção do fenômeno de Koch, à custa da injeção intradérmica de bacilo tuberculoso morto ou de BCG morto.

Ora, a lepromina contém quantidades diversas de bacilos de lepra mortos, variáveis segundo as técnicas de seu preparo. Evidentemente, que se o experimentador puder manipular grandes quantidades do "micobacterium leprae", desembaraçados os corpos bacilares mortos dos tecidos e demais elementos de que é constituída a lepromina, para inoculá-los em doses mais elevadas, por várias vezes, as respostas tardias (reação de Mitsuda) poderão ser mais intensas.

Na infecção leprótica, como na infecção tuberculosa, há a considerar as propriedades biológicas, antigênicas, dos constituintes físico-químicos da célula bacteriana, independente do fator vida.

Restaria comprovar se as respostas positivas ao Mitsuda à custa da retestagem lepromínica, têm a mesma expressão imunitária daquela dos indivíduos tornados Mitsuda positivos à custa da infecção virulenta ou da vacinação BCG.

Na imunologia da tuberculose, já se acumularam conhecimentos de que a imunização só é verdadeiramente eficiente quando realizada com germes vivos. Entretanto, somente u'a maior soma de pesquisas no campo da leprologia poderá, no futuro, indicar se a imunidade antileprótica está realmente adstrita às mesmas características biológicas da tuberculose.

Evidentemente, admitindo que se venha a comprovar o poder imunizante de germes mortos, no campo da leprologia, a aplicação prática do procedimento de testes lepromínicos repetidos nas campanhas profiláticas é inteiramente inexecuível, pelo longo prazo necessário para se atingir um percentual útil de positividade, como igualmente pela dificuldade cada vez maior de obtenção de antígeno para qualquer campanha.

Seja lembrado que nas 21 crianças submetidas a 4 injeções de antígeno, no final de um ano, 12 restavam com Mitsuda negativo. Nestas foi possível positivar então rapidamente o Mitsuda em 50% dos casos, graças à becegeização que então foi feita.

Antes de finalizar, desejamos nos deter sobre um aspecto de sumo interesse referente à capacidade do bacilo de Hansen desenvolver alergia tuberculínica.

Vários Autores noticiaram o aparecimento da sensibilidade tuberculínica, verdadeira alergia cruzada, por efeito da inoculação de lepromina. Os trabalhos mais rigorosos, por serem experimentais, por exemplo, de Melsom<sup>2</sup> — emprêgo de lepromas macerados e suspensos em água — de Hadler e Zitti<sup>1</sup>.

— emprêgo de bacilos leprosos extraídos dos lepromas com cloroformio — indicam que a sensibilidade tuberculínica, assim desencadeada, é do tipo hipogênico e de curso transitório, esvaindo-se ao cabo de algum tempo.

Aliás, sabe-se que, com bacilos tuberculosos virulentos e mortos, ou com BCG morto, pode-se obter tanto em "anima nobile" como em "anima vile", estados alérgicos de duração variável.

No Grupo A, que foi submetido à retestagem lepromínica, 4 casos reagiram ao Mantoux a 1/10 realizado um mês após a terceira inoculação de lepromina. Todos eles já estavam novamente negativos à tuberculina, quando provados ao Mantoux, um ano após o quarto e último teste.

Reputamos a presente verificação do desenvolvimento, em crianças, de alergia transitória desencadeada pela inoculação de lepromina repetida a curto prazo, de valor praticamente comparável às verificações experimentais acima aludidas, devido às condições especiais de nossa observação, em ambiente fechado, de indivíduos isolados desde o primeiro dia de vida.

Relembramos que o grupo vacinado desenvolveu, como é óbvio, alergia em um contingente bem maior, e que o grupo testemunho não vacinado e submetido a um único teste de Mitsuda, se manteve integralmente analérgico.

Para o aparecimento, embora fugaz, da alergia tuberculínica em alguns casos do grupo retestado com lepromina, podemos por certo transportar a mesma interpretação dada acima, da soma de quantidades antigênicas nesses organismos decorrente das inoculações de lepromina repetidas a curto prazo.

As semelhanças das composições químicas de algumas das frações antigênicas integrantes do mosaico físico-químico das micobacterias, explicam o fato e abrem novas conjecturas sobre o intrincado problema das relações imunobiológicas entre lepra e tuberculose.

#### SUMMARY AND CONCLUSIONS

The purpose of the present paper is to answer objections raised by some authors that conversion of Mitsuda negativity after BCG vaccination is caused by the antigenic action of the lepromin test previous to the vaccination. To this end there have been studied the effects upon the Mitsuda reaction of repeated lepromin injections, in comparison with the effects of orally administered BCG without previous lepromin test.

Results obtained with 61 children of parents with leprosy are reported (2 children were lost from experiment, one by death and one by removal to another institution). These children, taken from their parents in their first day of life, ranged in age at the beginning of the experiment from 3 days to 12 months 6 days. They were divided by lot into three groups so as to make the age relationship in each group approximately the same.

Group A: 21 nonvaccinated children who underwent 4 lepromin tests at intervals of about 3 months. After the fourth injection the Mitsuda reaction was positive in 9 cases (43%), only one of them strong enough to be necrotic. The 12 negatives were afterwards given BCG, and then 7 more (58% of the negatives) gave positive Mitsuda reactions.

Group B: 20 children BCG-vaccinated orally with three weekly doses of 0.10 or 0.20 gm., according to age. A lepromin test performed nine months after vaccination gave 17 (85%) strongly positive (necrotic) Mitsuda reactions. The other 3 cases (one 1 + and two negative) were given another course of BCG vaccination, after which they were retested with lepromin; 2 of them then gave strongly positive (necrotic) Mitsuda reactions.

Group C: 20 control children did not get BCG and were tested with lepromin for the first time 9 months after the study was begun. All were completely negative. Analysis of the results from the groups studied proved

them to be statistically significant, with  $X^2 = 7.842$ , confirming the superiority of BCG concerning the conversion of the Mitsuda reaction.

On the other hand, it has been proved again that the Mitsuda reactivity after oral vaccination with BCG is stronger — all of the positive reactions being of the necrotic type — than that determined by repeated injections of the lepromin antigen.

The true immunologic significance of Mitsuda reactivity induced in such ways is discussed, bearing in mind what is known of mycobacterial immunity as in tuberculosis, in which it can be induced effectively only with living germs. Repeated inoculations of lepromin at short intervals introduces into the organism an appreciable amount of dead leprosy bacilli, whose chemical fractions have antigenic action, to be compared with the possibility producing the Koch phenomenon with dead tuberculosis bacilli, virulent or avirulent (BCG).

The orally-administered BCG is able to cause prompt mass conversion of the Mitsuda reactivity, whereas the positivizing effect of repeated lepromin injections is much less frequent, and is slower and weaker.

Investigation of tuberculin sensitiveness showed the control group to be totally negative to 1:10 Mantoux. In the BCG group of 17 children who gave positive Mitsuda responses, 14 were found tuberculin positive. The 3 tuberculin negatives confirm previous conclusions that the absence of tuberculin sensitivity after BCG vaccination does not prove that orally administered BCG has not been absorbed.

In the lepromin retest group, 4 children became tuberculin positive (1:10 Mantoux), but tests made 12 months after the last lepromin injection were all negative.

The results of this study are of great interest as concerns the better knowledge of similar chemical fractions of the Koch and Hansen bacilli, as well as for the development of studies on the immunobiologic relations between tuberculosis and leprosy.

#### BIBLIOGRAFIA

1. HADLER, W. A. & ZITTI, L. M. — Estudo da sensibilidade tuberculínica em cobaias normais inoculados experimentalmente com *M. Leprae*, *M. lepraemurium* e *M. tuberculosis*. Rev. Brasil. Leprol. **21**:341-364, 1953.
2. MELSOM, R. S. — Tuberculin hypersensitiveness in guinea-pigs inoculated intradermally with human leprosy nodules. Internat. J. Leprosy, **6**:462, 1938 (resumo).
3. ROSEMBERG, J.; SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. I. Ação positivamente do BCG sobre a lepromino-reação. Rev. Brasil. Leprol. **18**:3-23, 1950.
4. ROSEMBERG, J.; AUN, J. N. & SOUZA CAMPOS, N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. III. A lepromino-reação em crianças de descendência não leprosa vacinadas com BCG por via oral. Dissociação entre alergia tuberculínica e reação de Mitsuda. Rev. Brasil. Leprol. **18**:128-143, 1950.
5. ROSEMBERG, J.; SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. IV. A lepromino-reação em crianças vacinadas um ano antes com BCG, descendentes de doentes de lepra. Dissociação entre alergia tuberculínica e reação de Mitsuda. Rev. Brasil. Leprol. **19**:8-18, 1951.
6. ROSEMBERG, J.; SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. V. Tempo de positividade da reação de Mitsuda após a introdução simultânea de BCG por via oral e de lepromina por via intradérmica. Rev. Brasil. Leprol. **19**:19-26, 1951.

7. ROSEMBERG, J.; SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. VI. Inversão da reação de Mitsuda com o BCG oral em indivíduos reiteradamente negativos à lepromina durante vários anos. *Rev. Brasil. Leprol.* **20**:67-74, 1952.
8. ROSEMBERG, J.; SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. VII. Influência do BCG oral sobre a reação de Mitsuda em indivíduos previamente positivos à lepromina. *Rev. Brasil. Leprol.* **20**:75-83, 1952.
9. ROSEMBERG, J.; SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. VIII. Positivização remota do Mitsuda por efeito da vacinação BCG oral. *Rev. Brasil. Leprol.* **20**:84-96, 1952.
10. ROSEMBERG, J.; SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Reação de Mitsuda induzida por efeito de diversos esquemas de vacinação BCG oral e pela técnica de multipuncturas de Rosenthal. *Rev. Brasil. Leprol* **20**:183-196, 1952.
11. ROSEMBERG, J.; SOUZA CAMPOS, N. & AUN, J. N. — Estado atual do conhecimento da inversão da reação de Mitsuda por efeito do BCG oral. *Hospital (Rio de Janeiro)*, **44**:33-73, 1953.