

GRUPOS SANGÜÍNEOS E LEPRO

BERNARDO BEIGUELMAN*

INTRODUÇÃO

A investigação das eventuais relações entre os grupos sangüíneos do sistema clássico ABO e diversas doenças comuns, iniciou-se relativamente pouco tempo depois da descoberta desses grupos (Buchanan & Higley, 1921). Apesar disso, pode-se dizer, juntamente com Buckwalter et al. (1956 a) que, executando-se o caso da anemia hemolítica do recém-nascido, somente após o trabalho fundamental de Aird, Bentall & Fraser-Roberts (1953), e com o concurso de outros aparecidos posteriormente, se pôde obter informações conclusivas de que os grupos sangüíneos humanos estão sujeitos a processo de seleção natural. Tal idéia, entretanto, já havia sido sugerida pelos geneticistas (Ford, 1945).

Entre as causas que impediram, até 1953, o reconhecimento de associações entre os grupos sangüíneos e doenças, pode-se apontar a não utilização de controles adequados, o uso de amostras de tamanho pequeno, e o não emprego de métodos estatísticos apropriados.

Hoje existem evidências a respeito da associação entre, grupo O e úlcera péptica (Aird et al., 1954; Buckwalter et al., 1956c; Clarke et al., 1956); grupo A e carcinoma gástrico (Aird et al., 1953; Koster et al., 1955; Buckwalter et al., 1957 a, 1957 b; Beasley, 1960); não secretor do sistema ABO(H) e úlcera duodenal (Buckwalter et al., 1956 b; Clarke et al., 1957, 1959; Clarke, 1959; McConnell, 1959). Existem também indicações que sugerem associação entre grupo O e psicoses (Buckwalter et al., 1959); grupo A e neoplasmas intracraniais (Buckwalter et al., 1959), e grupo A e anemia perniciosa (Creger & Sortor, 1956; Aird et al., 1956; Callender, 1957).

Da mesma maneira que para essas doenças não infecciosas, procurou-se estabelecer uma relação causal entre a susceptibilidade à lepra e os grupos sangüíneos do sistema clássico ABO. Assim, encontramos na literatura uma série de trabalhos a esse respeito (Puente, 1927/28; Hayashi, 1929; Paldrock, 1929; Weidemann & Kaktin, 1929; Rudchenko, 1930; Weidemann, 1931; Ali, 1931; Hérivaux, 1931; Pinetti, 1931; Hasegawa, 1937; Valle, 1937; Cerri, 1938; Marti, 1947; Cesarino Netto, 1952; Lessa, 1954).

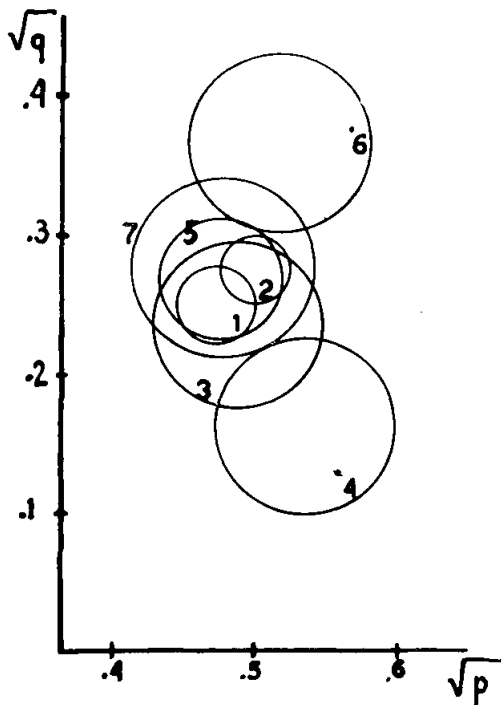
Esses trabalhos, entretanto, não são concludentes, seja por causa das deficiências de tratamento estatístico decorrentes da época em que a maior parte foi feita, seja por causa do pequeno tamanho de algumas amostras. Ainda, nesses trabalhos, a classificação dos doentes, quando citada, é a antiga, com base clínico-topográfica e não a classificação natural que respeita, ao mesmo tempo, os fatores clínico, bacteriológico, imunológico e histopatológico da classificação de Havana (Bechelli & Rotberg, 1956). Assim, resolvemos retomar o problema da eventual associação entre grupos sangüíneos e lepra. Entretanto, analisamos o problema de outro ângulo, qual seja, o de investigar a distribuição dos grupos sangüíneos do sistema ABO e Rh(D-d) nas duas formas polares de lepra (lepromatosa e tuberculóide) separadamente.

* Do Departamento de Biologia Geral da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da U.S.P., e Divisão Técnica Auxiliar do D.P.L. Endereço atual: Laboratório de Genética Médica — Faculdade de Medicina, Universidade de Campinas, SP.

MATERIAL E MÉTODO

Numa amostra casual de 2.127 doentes de lepra de ambas as formas polares (1.656 lepromatosos e 471 tuberculóides), foram determinados os grupos sangüíneos dos sistemas ABO e Rh (D-d). Todos êsses testes foram feitos em placas de Kline e em lâminas com soros anti-A, anti-B e anti-D, adquiridos parte no Banco de Sangue de São Paulo e parte na Johnson Johnson do Brasil.

Fig. 1 — Círculos equivalentes que incluem probabilidade de 80%, para as sete séries lepromatosas estudadas.

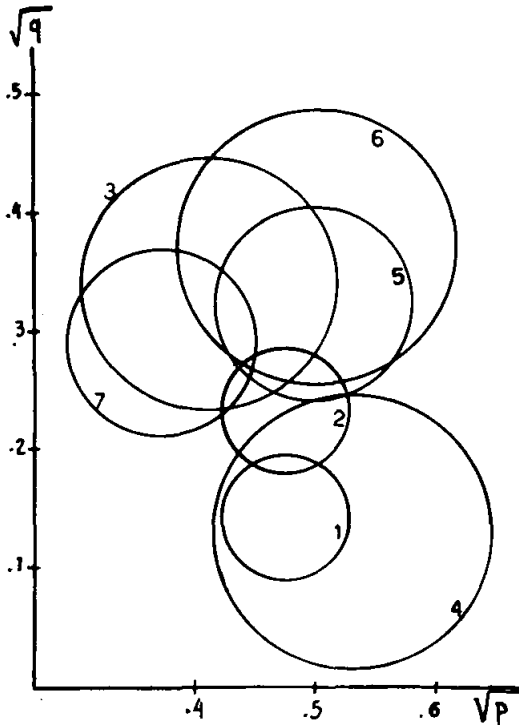


1 — Brasileiros; 2 — Italianos; 3 — Espanhóis; 4 — Portugueses; 5 — Caucasóides I; 6 — Caucasóides II; 7 — Negróides.

Tanto os doentes lepromatosos, como os tuberculóides da presente amostra, foram grupados em 7 sub-amostras, segundo o tronco (stock) racial: brasileiro branco, italiano, espanhol, português, caucasóide I, caucasóide II e brasileiro negróide.

O tronco racial brasileiro branco compreende todos os doentes brasileiros descendentes não miscigenados de duas gerações de brasileiros brancos; os troncos italiano, espanhol e português, compreendem não somente os doentes

Fig. 2 — Círculos equivalentes que incluem probabilidade de 80%, para as sete séries tuberculóides estudadas.



1 — Brasileiros; 2 — Italianos; 3 — Espanhóis;
4 — Portugueses; 5 — Caucasóides I; 6 —
Caucasóides II; 7 — Negróides.

dessas nacionalidades, mas também os descendentes de italianos, espanhóis e portugueses, respectivamente. O tronco racial que denominamos de caucasóide I inclui os doentes brasileiros de cor branca, descendentes da miscigenação entre dois até todos os quatro troncos: brasileiro branco, italiano, espanhol e português. O tronco caucasóide II inclui doentes estrangeiros de cor branca, de nacionalidades não relacionadas anteriormente, ou os seus descendentes brasileiros. Finalmente, os brasileiros negróides compreendem os mulatos claros e escuros, e os indivíduos de cor preta.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A tabela I mostra a distribuição dos grupos sanguíneos do sistema clássico ABO e Rh(D-d) na amostra estudada, segundo os troncos raciais e formas polares de lepra.

Pela observação dos resultados nessa tabela, pode-se notar que, com exceção do tronco caucasóide I, em todos os outros, o grupo O, percentualmente, é maior entre os tuberculóides que entre os lepromatosos. Aplicando

o método de Woolf (1955) para estimação da relação entre grupos sangüíneos e doenças (tabela 2), pode-se ver que, comparando em cada sub-amostra, a incidência relativa da forma tuberculóide e lepromatosa em doentes do grupo O, contra todos os outros (A+B+AB), os valores de qui-quadrado estão aquém do crítico, ao nível de 5%. Entretanto, quando a amostra é tomada como um todo, o valor de qui-quadrado encontrado ($X^2 = 4,701$; 1 g.l.) é maior que o crítico, ao nível de 5% ($0,02 < P < 0,05$). Como se pode notar na tabela 2, o valor encontrado para a incidência relativa média ($X = 1.232$) difere pouco da unidade, que é o valor esperado quando a taxa de incidência é a mesma para os dois grupos considerados (0 e não O). Entretanto, esse excesso do grupo O nos tuberculóides, embora pequeno, ficou evidenciado em amostras de grande tamanho.

Se compararmos os resultados da tabela I com os obtidos no Serviço de Transfusão do Hospital das Clínicas de São Paulo (Mellone et al., 1952), em 32.032 indivíduos (A = 37,54%; B = 11,32%; AB = 3,66%; O = 46,57%), observa-se que os lepromatosos apresentam freqüência de O semelhante á da população não leprosa ($X^2 = 0,077$; 1 g.l.; $0,70 < P < 0,80$), enquanto que os tuberculóides apresentam um excesso significativo de O ($X^2 = 4,084$; 1 g.l.; $0,02 < P < 0,05$).

TABELA 1 — DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS SANGÜÍNEOS DO SISTEMA CLÁSSICO ABO E Rh (%) NUMA AMOSTRA DE 2127 DOENTES DE LEPRAS

Tronco racial	Forma	N.º	A	B	AB	O	N.º	Rh-(dd)
Brasileiro	L	474	37,13	9,70	2,74	50,24	441	8,16
	T	135	39,52	4,44	1,48	55,56	135	10,37
Italiano	L	580	39,14	10,17	5,00	45,69	525	9,71
	T	132	37,12	7,58	3,03	52,27	132	10,61
Espanhol	L	100	39,00	8,00	3,00	50,00	100	12,00
	T	32	25,00	15,63	6,25	53,12	32	6,25
Português	L	92	48,91	5,43	—	45,65	92	6,52
	T	27	48,15	3,70	—	48,15	27	7,41
Caucasóide I ...	L	203	36,94	10,84	3,45	48,77	203	10,34
	T	56	39,28	16,07	—	44,64	56	7,14
Caucasóide II ...	L	89	38,20	16,85	8,99	35,96	89	15,73
	T	27	33,33	14,81	11,11	40,74	27	7,41
Negróide	L	118	35,59	12,71	5,08	46,61	118	5,08
	T	62	22,58	12,90	3,26	61,29	62	10,17
Total	L	1656	38,53	10,26	3,98	47,22	1568	9,37
	T	471	35,46	9,13	2,76	52,65	471	9,34

TABELA 2 — INCIDÊNCIA RELATIVA (x) DAS FORMAS TUBERCULOÍDE E LEPROMATOSA FM DOENTES DO GRUPO O COMPARADOS COM NÃO O (A+B+AB)

Tronco racial	Tuberculóides		Lepromatosos		$x = \frac{hK}{Hk}$	$\chi^2 = wy^2$
	O (h)	A+B+AB (k)	O (H)	A+B+AB (K)		
Brasileiro	75	60	239	235	1,2291	1,109
Italiano	69	63	265	315	1,3019	1,861
Espanhol	17	15	50	50	1,1333	0,095
Português	13	14	42	50	1,1054	0,052
Caucasóide I .	25	31	99	104	0,8472	0,301
Caucasóide II .	11	16	32	57	1,2246	0,203
Negróide	38	24	55	63	1,8136	3,471
Total	248	223	782	874		7,092

$$w = \frac{1}{\frac{1}{h} + \frac{1}{k} + \frac{1}{H} + \frac{1}{K}}$$

$$y = \log x$$

$$Y = \frac{\sum^e_{wy}}{\sum^w}$$

X = antilog
Y = incidência relativa média

Análise do qui-quadrado:

	G.L.	
Diferença da unidade (Y ² w)	1	4,701
Heterogeneidade	6	2,391
Total	7	7,092

$$X = 1,232$$

Limites fiduciais de X a 95% = 1,002 — 1,516

Tôdas as sub-amostras lepromatosas e tuberculóides mostram estar em equilíbrio de Hardy-Weinberg. A tabela 3 apresenta as freqüências corrigidas dos genes I^a, I^b e I^o (p, q, r) e a verificação da concordância com a hipótese genética, calculadas pelo método de Bernstein, cf. Stevens (1950). Essa mesma tabela mostra os resultados das comparações entre as freqüências gênicas do sistema ABO nos tuberculóides e lepromatosos, em cada tronco racial, pelo método de Stevens (1950). Pode-se observar que, com exceção do tronco racial brasileiro, as diferenças entre as estimações nas duas séries (lepromatosa e tuberculóide) não são estatisticamente significantes. Entretanto, a não significância das diferenças entre as estimações das freqüências gênicas do sistema ABO é devida ao pequeno tamanho das sub-amostras, pois, reunindo os lepromatosos dos troncos brasileiro branco e italiano e comparando com os tuberculóides dos mesmos troncos reunidos, a significância aparece (X² = 7,074; 2 g.l.; 0,02 < P < 0,05). A reunião das sub-amostras brasileira e italiana, para comparação, é perfeitamente admissível, conforme se depreende das figuras 1 e 2, obtidas a partir da tabela 4, as quais apresentam as comparações das sub-amostras lepromatosas e tuberculóides, respectivamente, pelo método gráfico dos círculos equivalentes de Stevens (1950), que incluem probabilidade de 80%.

TABELA 3 — ESTIMATIVAS CORRIGIDAS DAS FREQUÊNCIAS DOS ALELOS DO SISTEMA ABO, VERIFICAÇÃO DA CONCORDÂNCIA COM A HIPÓTESE GENÉTICA E COMPARAÇÃO DAS FREQUÊNCIAS GENICAS NAS DUAS FORMAS DE LEFRA

Tronco racial	Forma	N.º	Estimativas corrigidas			Invariância do desvio	Verificação do equilíbrio		Comparação entre as formas
			p	q	r		χ^2 ; G.L. = 1; P	χ^2 ; G.L. = 2; P	
Brasileiro	L	474	0,2247	0,0643	0,7110	47,045,45	0,047	0,80 < P < 0,90	7,547
	T	135	0,2264	0,0202	0,7534	44,749,80	3,706	0,05 < P < 0,10	
Italiano	L	580	0,2517	0,0787	0,6696	40,371,48	2,271	0,10 < P < 0,20	2,825
	T	132	0,2259	0,0544	0,7197	15,714,34	0,251	0,50 < P < 0,70	
Espanhol	L	100	0,2381	0,0565	0,7054	10,687,20	0,047	0,80 < P < 0,90	3,293
	T	32	0,1694	0,1153	0,7153	2,407,81	0,601	0,30 < P < 0,50	
Português	L	92	0,2869	0,0277	0,6854	16,053,08	2,198	0,10 < P < 0,20	0,203
	T	27	0,2812	0,0170	0,7018	7,981,63	0,690	0,30 < P < 0,50	
Caucasóide I .	L	203	0,2279	0,0742	0,6979	17,162,03	0,060	0,80 < P < 0,90	0,140
	T	56	0,2238	0,0850	0,6912	4,186,45	3,098	0,05 < P < 0,10	
Caucasóide II .	L	89	0,2717	0,1380	0,5903	2,802,43	0,390	0,50 < P < 0,70	0,009
	T	27	0,2505	0,1371	0,6124	1,016,93	1,061	0,30 < P < 0,50	
Negróide	L	118	0,2291	0,0931	0,6778	7,735,61	0,260	0,50 < P < 0,70	4,119
	T	62	0,1383	0,0840	0,7777	8,425,06	0,283	0,50 < P < 0,70	

TABELA 4 — ELEMENTOS PARA O CÁLCULO DOS RAIOS DOS CÍRCULOS EQUIVALENTES DE 80% DE PROBABILIDADE, REPRESENTADOS NAS FIGURAS 1 E 2

Tronco racial	Forma	N.º	$\sqrt{N.º}$	\sqrt{p}	\sqrt{q}	Círculos que incluem 1—P=80%	Raio
Brasileiro	L	474	21,772	0,4740	0,2536	0,608	0,0279
	T	135	11,619	0,4758	0,1415	0,612	0,0526
Italiano	L	580	24,083	0,5017	0,2805	0,604	0,0251
	T	132	11,489	0,4753	0,2332	0,609	0,0530
Espanhol	L	100	10,000	0,4879	0,2377	0,607	0,0607
	T	32	5,657	0,4116	0,3396	0,608	0,1075
Português	L	92	9,592	0,5356	0,1664	0,605	0,0631
	T	27	5,196	0,5303	0,1304	0,607	0,1168
Caucasóide I	L	203	14,248	0,4774	0,2724	0,607	0,0426
	T	56	7,483	0,4865	0,3250	0,606	0,0810
Caucasóide II	L	89	9,434	0,5213	0,3716	0,594	0,0626
	T	27	5,196	0,5005	0,3703	0,597	0,1149
Negróide	L	118	10,863	0,4786	0,3051	0,605	0,0557
	T	62	7,874	0,3719	0,2898	0,615	0,0781

TABELA 5 — DISTRIBUIÇÃO DA MORTALIDADE SEGUNDO OS GRUPOS SANGÜÍNEOS DO SISTEMA ABO NUM GRUPO DE 488 RECEPTORES DO SANATÓRIO PIRAPITINGUÍ, SP, DURANTE O PERÍODO COMPREENDIDO ENTRE OUTUBRO DE 1958 A DEZEMBRO DE 1961*

Grupo sangüíneo	Total de determinações	Falecidos	Proporção de falecimentos	
			Observada	Esperada
A	209 (42,83)	52 (39,09)	24,88	27,22
B	60 (12,29)	14 (10,53)	23,33	27,33
AB	16 (3,28)	5 (3,76)	31,25	27,50
O	203 (41,60)	62 (46,62)	30,54	27,24
Total	488	133 $\chi^2 = 2,349$;	G.L. = 3; 0,50 < P < 0,70	

* A tipagem do sangue desses receptores foi feita pelo Banco de Sangue de Sorocaba, gentilmente fornecida pelos seus Diretores.

Quanto à proporção de indivíduos Rh negativos (dd), não se observou diferença significativa entre os lepromatosos e tuberculóides. Assim, os testes de independência entre os resultados do exame de Rh e formas de lepra deram, respectivamente, para os troncos brasileiro branco, italiano, espanhol, português, caucasóide I, caucasóide II, e brasileiro negróide, os seguintes valores de qui-quadrado, 1 g.l.: 0,422 (0,50 < P < 0,70); 0,100 (0,70 < P < 0,80); 0,845 (0,30 < P < 0,50); 0,026 (0,80 < P < 0,90); 0,516 (0,30 < P < 0,50); 1,207 (0,20 < P < 0,30); 1,378 (0,20 < P < 0,30). A proporção de Rh negativos nos lepromatosos de todos os troncos não diferiu significativamente ($X^2 = 9,507$; 6 g.l.; 0,10 < P < 0,20), o mesmo acontecendo com os tuberculóides

($\chi^2 = 1,226$; 6 g.l.; $0,95 < P < 0,98$) e a comparação dos lepromatosos com os tuberculóides como um todo, dá um qui-quadrado praticamente igual a zero. Assim, pode-se estimar a freqüência de Rh negativos entre os doentes de lepra do Estado de São Paulo em 9,32%, e a freqüência do gene para esse fenótipo em 0,3053.

A proporção baixa de Rh negativos encontrada, em relação às populações norte-europeias e norte-americanas, é compreensível quando se sabe que grande parte das populações mediterrâneas europeias, que deram origem às populações brasileiras, apresenta freqüências baixas de Rh negativos. Assim, na Estremadura, Alentejo e Algarve (Portugal), assinalam-se proporções de Rh negativos respectivamente iguais a 12,3%, 10% e 12,1% (Lessa & Ruffié, 1960). Da mesma maneira, na Itália encontram-se, em certas regiões, valores entre 8% e 9% (Mourant, 1954). Segundo informações do Dr. Osvaldo Mellone (Serviço de Transfusão do Hospital das Clínicas de São Paulo), na população brasileira, considerada como um todo, a freqüência de Rh negativos não ultrapassa a 10%. Assim, o resultado que aqui encontramos, em doentes de lepra, não deve diferir da população geral, o que está de acordo com Cesarino Netto (1952) e Salzano & Ferlauto (1962), mas discorda dos resultados de Lessa (1954), o qual encontrou em 600 hansenianos 28,9% de Rh negativos, diferindo essa freqüência, significativamente, da encontrada para a população portuguesa sadia tomada como um todo (13,32%).

Os dados da tabela 5 foram tabulados a fim de verificar uma eventual mortalidade diferencial quanto aos grupos sangüíneos do sistema clássico ABO, entre os doentes de lepra. Entretanto, com o tamanho da amostra conseguido não foi possível assinalar qualquer diferença, como se pode notar pelo valor de qui-quadrado obtido.

A hipótese sugerida por Mourant (1954), de serem os antígenos dos organismos infectantes os fatores primários responsáveis pelo polimorfismo dos grupos sangüíneos ABO, redundou numa série de pesquisas levadas a efeito por Pettenkofer, Vogel, Bickerich, Helmbold & Stiiss (vide polêmica entre Springer & Wiener, e Pettenkofer et al., 1962). Essas pesquisas relacionam-se com as propriedades antigênicas dos agentes etiológicos da variola e da peste (*Pasteurella pestis*) e sua interação serológica com o sistema ABO humano.

Foi determinado que o vírus da variola produz substâncias com atividade antigênica A e que os indivíduos com grupo sangüíneo O e B têm maior resistência a essa doença, pois sempre têm aglutininas anti-A, o que lhes confere uma superioridade em relação aos indivíduos dos grupos A e AB, quanto à resistência à variola. Assim, nos indivíduos dos grupos O ou B, durante o estado de viremia, o vírus da variola tem que reagir com os anticorpos anti-A.

Por outro lado, a bactéria *Pasteurella pestis* produz substâncias com atividade antigênica H(0). Assim, os indivíduos com maior teor de H(0) seriam incapazes de produzir anticorpos suficientes contra essas bactérias, o que os tornaria mais suscetíveis a essa infecção.

Relacionando esses fatos com os nossos resultados, isto é, *aumento da freqüência do grupo O na forma tuberculóide, a ponto de se evidenciar, em grandes amostras, aumento da freqüência do gene 10 à custa principalmente do gene I^b*, abre-se importante problema para os imunológicos, qual seja o de investigar uma eventual atividade antigênica H(0) do *Mycobacterium leprae*.

A confirmação de tal acontecimento poderia servir para explicar o excesso de grupo O na forma tuberculóide. Assim, nos indivíduos Mitsuda positivos, resistentes à lepra, qualquer diminuição da resistência, no caso a identidade de atividade antigênica entre o bacilo e o organismo infectado do grupo O,

faria com que houvesse um excesso desses indivíduos, capaz de ser notado, ao passo que, nos lepromatosos (Mitsuda negativos), sem resistência à infecção leprosa, a existência ou não de antígenos semelhantes na bactéria e no indivíduo infectado, seria um fator desprezível diante da ineficiência dos histiócitos e, portanto, incapaz de evidenciar qualquer excesso de doentes do grupo O.

RESUMO

1 — No presente trabalho o autor analisou a distribuição dos grupos sanguíneos do sistema clássico ABO e Rh(D-d), num grupo de 2.127 doentes de lepra (1.656 lepromatosos e 471 tuberculóides), classificados de acordo com o tronco (stock) racial (tabela 1).

2 — Quando a amostra é considerada como um todo, a frequência do grupo sanguíneo O nos doentes da forma tuberculóide mostra um excesso significativo em relação á encontrada nos lepromatosos (tabela 2).

3 — A amostra de doentes de lepra lepromatosa, quando comparada aos dados da população não leprosa, não apresenta diferença quanto á frequência do grupo O. O mesmo não acontece com os tuberculóides, que apresentam um excesso de indivíduos desse grupo sanguíneo.

4 — Todas as sub-amostras consideradas mostraram estar em equilíbrio de Hardy-Weinberg (tabela 3), o que significa não ser a seleção do grupo O tão eficiente, a ponto de destruir o equilíbrio genético.

5 — As sub-amostras lepromatosas e tuberculóides, comparadas quanto ás estimativas das frequências gênicas do sistema ABO, não mostraram diferenças significantes (tabela 3). Essa diferença, entretanto, aparece quando as amostras aumentam de tamanho.

6 — Não se assinalaram diferenças na frequência de Rh negativos entre lepromatosos e tuberculóides (tabela 1).

7 — Sabendo-se que existem indicações recentes de que os antígenos de certos organismos infecciosos são serologicamente semelhantes aos antígenos do sangue, parece interessante averiguar se não seria este também o caso do *Mycobacterium leprae*.

SUMMARY

1 — A group of 1656 lepromatous (L) and 471 tuberculoids (T) hansenians, classified according to racial stock, was investigated with respect to ABO and Rh(D-d) blood groups (table 1).

2 — A significant, although slight excess, in the O group frequency was found among tuberculoid cases as compared to lepromatous cases, for the two total samples, but not for the racial sub-samples (table 2).

3 — When the O frequency among lepromatous is compared with data taken from the non-leprous population, no difference appears. The same is not true for tuberculoids, who show again an excess of O group.

4 — Selection of O group is not so efficient as to cause a disturbance on genetic equilibrium (table 3).

5 — No difference was found in genic frequency estimates, when tuberculoid and lepromatous leprosy were compared within each racial stock (table 3). However, when Brazilian and Italian stocks were pooled by statistical reasons (table 4, figs. 1 and 2), a significant difference in the gene frequencies of the tuberculoid and the lepromatous samples was found.

6 — With respect to Rh negative frequency no difference between tuberculoids and lepromatous was found (table 1).

7 — Since, recently, it was indicated that the antigens of some infecting organisms are serologically similar to blood antigens, it seems interesting to find out if this is not the case also for *Mycobacterium leprae*.

REFERÊNCIAS

- AIRD, I.; BENTALL, H. H. & FRASER-ROBERTS, J. A. — A relationship between cancer of stomach and ABO blood groups. *Brit. Med. J.*, **4814**:799-801, 1953.
- AIRD, I.; BENTALL, H. H.; MEHIGAN, J. A. & FRASER-ROBERTS, J. A. — The blood groups in relation to peptic ulceration. An association between ABO blood groups and peptic ulceration. *Brit. Med. J.* **4883**:315-321, 1954.
- AIRD, I. & outros — An association between blood group A and pernicious anemia. A collective series from a number of centers. *Brit. Med. J.*, **4995**:723-724, 1956.
- ALI, M. — Blood group among lepers. *J. Egypt. Med. Ass.*, **14**:119-122, 1931.
- BEASLEY, W. H. — Blood groups of gastric ulcer and carcinoma. *Brit. Med. J.*, **5180**:1167-1172, 1960.
- BECHELLI, L. M. & ROTBERG, A. — *Compêndio de Leprologia*. Rio de Janeiro, S.N.L., 1956.
- BUCHANAN, J. A. & HIGLEY, E. T. — The relationship of blood groups to disease. *Brit. J. Exp. Path.*, **2**:247-255, 1921.
- BUCKWALTER, J. A.; WOHLWEND, E. B.; COLTER, D. C. & TIDRICK, R. T. — Natural selection associated with the ABO blood groups. *Science*, **123**:840841, 1956 a.
- BUCKWALTER, J. A.; WOHLWEND, E. B.; COLTER, D. C.; TIDRICK, R. T. & KNOWLER, L. A. — ABO blood groups and disease. *JAMA*, **162**:1210-1214, 1956 b.
- BUCKWALTER, J. A.; WOHLWEND, E. B.; COLTER, D. C.; TIDRICK, R. T. & KNOWLER, L. A. — The association of ABO blood groups to gastric carcinoma. *Surg. Gynec. Obstet.*, **104**:176-179, 1957 a.
- BUCKWALTER, J. A.; TURNER, J. H.; RATERMAN, L.; TIDRICK, R. T. & KNOWLER, L. A. — Ethnologic aspects of the ABO blood groups disease association. *JAMA*, **165**:327-329, 1957 b.
- BUCKWALTER, J. A.; TURNER, J. H.; GAMBER, H. H.; RATERMAN, L.; SOPER, R. T. & KNOWLER, L. A. — Psychosis, intracranial neoplasms and genetics. *AMA Arch. Neurol. Psych.*, **81**:480-485, 1959.
- CALLENDER, S. T.; DENBOROUGH, M. A. & SNEATH, J. — Blood groups and other inherited characters in pernicious anemia. *Brit. J. Haemat.*, **3**:107-114, 1957.
- CERRI, B. — I grupeji sangulni nella lepra come eventuate elemento di resistenza. *G. Ital. Derm. Sit.*, **79**:791-809, 1938.
- CESARINO-NETTO, J. B. — Grupos sangüíneos na lepra. *Arq. Min. Leprol.*, **12**:53-55, 1952.
- CLARKE, C. A. — Distribution of ABO blood groups and the secretor status in duodenal ulcer families. *Gastroenterologia*, **92**:99-103, 1959.

- CLARKE, C. A.; WYN-EDWARDS, J.; HADDOCK, D. R. W.; HOWELL-EVANS, A. W.; McCONNELL, R. B. & SHEPPARD, P. M. — ABO blood groups and secretor character in duodenal ulcer. *Brit. Med. J.*, **4995**:725-731, 1956.
- CLARKE, C. A.; McCONNELL, R. B. & SHEPPARD, P. M. — ABO blood groups and duodenal ulcer. (Letter to the Editor). *Brit. Med. J.*, **5021**:758-759, 1957.
- CLARKE, C. A.; PRICE-EVANS, D. A.; McCONNELL, R. B. & SHEPPARD, P. M. — Secretion of blood group antigens and peptic ulcer. *Brit. Med. J.*, **5122**:603607, 1959.
- CREGER, W. P. & SORTOR, A. T. — The incidence of blood group A and pernicious anemia. *AMA Arch. Intern. Med.*, **98**:136-141, 1956.
- FORD, E. B. — Polimorphism. *Biol. Rev.*, **20**:73-88, 1945.
- HAYASHI, F. — Mitsuda's skin reaction and leprosy classification (Abstract). *Aisei-En. National Leprosarium*, 10 p., s.d.
- HASEGAWA, K. — Ober die Blutgruppen bei Leprakranken in Japan. *La Lepro*, **8**:59-61, 1937.
- HERIVAUX, A. — Les groupes sanguins dans la lepre. *Bull. Soc. Path. Exot.*, **24**:618-619, 1931.
- KOSTER, K. H.; SINDRUP, E. & SEELE, V. — ABO blood groups and gastric acidity. *Lancet*, **2**:52-55, July 9, 1955.
- LESSA, A. — L'outre mer portugais dans la Ilême. *Exposition Mondiale du Sang. Bull. Clin. Stat. (Hôpital d'Outremer)*, Lisboa, **7**:129-138, 1954.
- LESSA, A. & RUFFIE, J. — Seroantropologia das Ilhas de Cabo Verde. Mesa redonda sobre o homem cabo-verdiano. *Estudos, Ensaios E Documentos*, N.º 23. 2.ª ed. Publicação da Junta de Investigações de Ultramar, Lisboa, 1960.
- MARTI, R. R. — Grupos sanguíneos y lepra. *Fontilles*, **7**:609-616, 1947.
- McCONNELL, R. B. — Secretion of blood group antigens in gastrointestinal diseases. *Gastroenterologia*, **92**:103-113, 1959.
- MELLONE, O.; LUDOVICI, J.; MALUF, M. & MACRUZ, R. — Incidência dos grupos sangüíneos do sistema ABO no Serviço de Transusão do Hospital das Clínicas de São Paulo. *Rev. Paul. Med.*, **40**:287-288, 1952.
- MOURANT, A. E. — *The Distribution of the Human Blood Groups*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1954.
- PALDROCK, A. — Die Blutgruppen der Leprdsen in Estland. *Ach. f. Schifs. Tropen Hyg.*, **33**:440-446, 1929.
- PINETTI, P. — Lo studio del sangue nella lepra. *G. Ital. Derm. Sit.*, **72**:1319-1335, 1931.
- PUENTE, J. J. — Los grupos sangüíneos en la lepra. *Rev. As. Argent. Derm. Sif.*, **12**:125-137, 1927/28.
- RUDCHENKO, S. N. — Blood groups in lepers. *Bol. Abstracts*, **7**(3):638, ref. 3136, 1933.
- SALZANO, F. M. & FERLAUTO, M. — Grupos sangüíneos e lepra. *Comunicação XIV Reunião Anual S.B.P.C. (Curitiba)*, 1962.
- SPRINGER, G. F.; WIENER, A. S.; PETTENKOFER, H. J.; STÖSS, B.; HELMBOLD, W. & VOGEL, F. — Alleged causes of the present-day world distribution of the human ABO blood groups. *Nature*, **193**: 444-446, 1962.
- STEVENS, W. L. — Statistical analysis of the ABO blood groups. *Human Biol.*, **22**:191-217, 1950.
- VALLE — Déterminations des groupes sanguins chez les lepreux de l'Hospice Prophylactique. *Rev. Méd. Hyg. Trop.*, **29**:125, 1937.
- WEIDEMANN, M. — Zur Verteilung der Blutgruppen bei den Leprösen Lettlands. *Zbl. Haut Geschlechtskr.*, **36**:227-228, 1931.
- WEIDEMANN, M. & KAKTIN, A. — Ueber die Verteilung der Blutgruppen bei Leprösen in Lettland. *Zbl. Haut Geschlechtskr.*, **32**:195, 1930.
- WOOLF, B. — On estimating the relation between blood group and disease. *Ann. Hum. Genet.*, **19**:251-253, 1955.