

DA RELAÇÃO IMUNOBIOLOGICA ENTRE TUBERCULOSE E LEPROSA

III — A lepromino-reação em crianças de descendência não leprosa vacinadas com BCG por via oral. Dissociação entre alergia tuberculínica e reação de Mitsuda.

José Rosemberg (*)

Jamil N, Aun (**)

Nelson do Souza Campos (***)

Iniciando nossas pesquisas sôbre as possíveis interrelações imunobiológicas da tuberculose e da lepra, relatamos em uma contribuição anterior ⁴, a ação positivante que verificamos da vacinação BCG por via oral, sôbre a lepromino-reação, em crianças, filhos de leprosos, isoladas de seus pais logo ao nascer.

Neste trabalho daremos notícia dos resultados que constatamos nesse mesmo gênero de investigação, realizando a reação de Mitsuda, em crianças descendentes de pais isentos de contaminação leprosa conhecida, vivendo em ambiente indene de lepra, e vacinadas com BCG por via digestiva.

NATUREZA DO MATERIAL

Trata-se de 36 crianças, internadas na Creche da Liga das Senhoras Católicas de São Paulo, muitas isoladas de seus pais logo ao nascer e outras internadas com alguns dias de idade, mas tôdas sem história de lepra nos seus ascendentes.

Dezesseis são do sexo feminino e vinte do sexo masculino. Vinte e cinco são brancas, seis mulatas, 1 pretas e uma amarela.

As idades, na ocasião em que foram vacinadas com BCG, eram as seguintes:

(*) Médico-Chefe do Dispensário Modelo do Instituto "Clemente Ferreira" da Divisão do Serviço de Tuberculose de São Paulo. Docente de Tisiologia da Faculdade Fluminense de Medicina e da Faculdade de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro.

(**) Médico da Divisão do Serviço de Tuberculose de São Paulo e Assistente Estranumerário da Cátedra de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

(***) Médico do Departamento de Profilaxia da Lepra e Médico do Educandário Santa Teresinha.

10 dias	1
2 meses	2
3 a 4 meses	3
5 a 6 meses	3
7 a 12 meses	3
13 a 24 meses	19
25 a 31. meses	5
Total	36

ADMINISTRAÇÃO DO BCG

Tôdas as crianças integrantes dêste estudo foram encontradas negativas ao Mantoux até 1:10 (10 miligramas de tuberculina) e vacinadas com BCG uma semana depois. Treze delas ingeriram uma dose única (0,10 gramas) de BCG em 14-10-1949. As outras 23 receberam, também por via oral, doses diárias de BCG distribuídas da seguinte maneira: 0,01 gramas por dia na 1 semana, 0,02 gramas por dia na 2.³ semana, 0,04 gramas por dia na 3.⁵ semana e 0,10 gramas por dia na 4.⁵ semana, perfazendo um total de 1,19 gramas ingeridas no prazo de 28 dias (*), sendo que a vacinação foi iniciada em 14-10-1949 e terminada em 10-11-1949. A tolerância foi perfeita, desenvolvendo-se normalmente a curva ponderal dos observados.

A alergia foi controlada mensalmente, verificando-se, em resumo, que das 36 crianças, 25 positiveram-se à tuberculina em prazos vários e 11 sempre responderam negativamente ao Mantoux a 1:10. Quando praticamos a reação de Mitsuda apenas uma das crianças que desenvolveram alergia ainda se mantinha tuberculino-positiva.

EVOLUÇÃO DAS REAÇÕES DE MITSUDA

As reações lepromínicas foram praticadas nas 36 crianças exatamente dez meses após a becegeisação. Nessa ocasião, tôdas, com exceção de uma, estavam negativas ao Mantoux a 1:10. Os prazos que medearam entre a perda da alergia tuberculínica naquelas crianças que chegaram a desenvolvê-la após a vacinação e a realização da lepromino-reação, variaram de 4 à 9 meses e estão registrados no quadro 1.

Em síntese pois, repetimos, que quando se praticou a reação de Mitsuda nas 36 crianças, 10 meses após a imunização com BCG, 35 estavam negativas ao Mantoux a 1:10, das quais 11 que nunca se mostraram sensíveis à tuberculina e 24 que tendo se alergizado transitoriamente já haviam perdido sua alergia tuberculínica há meses. A outra restante, tendo se aler-

(*) O BCG utilizado, preparado pela Fundação "Ataulfo de Paiva", nos foi fornecido pelo Serviço de BCG da Divisão do Serviço de Tuberculose, São- Paulo, com exceção daquele empregado na última semana, que nos foi enviado diretamente pelo Dr. Arlindo de Assis. Aproveitamos as emulsões dos tubos de vacinas, fazendo sempre as diluições na véspera de seu emprego. Agradecemos ao Dr. Napoleão Baldo a colaboração que nos prestou na execução dos referidas diluições,

gizado também com a ingestão do BCG, ainda se mantinha alérgica quando recebeu a lepromina.

QUADRO I

Crianças vacinadas com BCG que desenvolveram alergia tuberculínica e depois se negativaram ao Mantoux a 1 por 10. (24 casos). Intervalo em meses entre a última prova alérgica positiva e a data da reação de Mitsuda		
Intervalo entre a última prova alérgica positiva e a reação de Mitsuda	Vacinados com BCG dose única	Vacinados com BCG doses diárias
9 meses	2	
8 meses	5	7
7 meses	1	4
6 meses	2	1
4 meses		2

Verificou-se que em tôdas as crianças houve uma nítida resposta positiva da reação de Mitsuda (a). A leitura foi procedida com 2, 4, 7, 11, 15 e 30 dias. Desde as primeiras leituras constatamos em alguns casos, nódulos salientes, com infiltrações em torno de 5 mm., as quais se mantiveram ou progrediram mais ainda nas verificações ulteriores até o trigésimo dia.

A lepromino-reação foi encontrada positiva em 3 casos no segundo dia, 1 no quarto dia, 7 no sétimo dia, 21 no décimo primeiro dia, 3 no décimo quinto dia e 1 no trigésimo dia.

Em dois casos de infiltração nítida e franca logo nas 48 horas. observamos a associação de eritema pronunciado precoce.

Como vimos, houve uma nítida diferença entre a reação precoce de Fernández e a reação tardia de Mitsuda. E' de interesse assinalar igualmente a rapidez da positivação das nossas reações de Mitsuda.

A intensidade das reações lepromínicas evidenciou-se como segue: 2 casos com \pm , 22 com + e 12 com ++. Já assinalamos atrás que as biopsias das duas reações lidas como duvidosas, revelaram tratar-se de reações francamente positivas. Esses resultados, em relação à intensidade, se referem à leitura final com 30 dias.

(*) Duas reações lepromínicas tidas como correspondentes à intensidade de \pm no quadro 3 podem ser consideradas como verdadeiramente positivas, por isso que, feita a biopsia, constatou-se a estrutura típica de uma reação francamente positiva, como se vê nas microfotografias das figuras 1, 2 e 3.

Não se constatou nenhuma relação segura entre a precocidade ou intensidade da positivação da reação de Mitsuda e a dose de BCG administrada ou ainda a evolução da alergia post-vacínica (quadros 2 e 3).

QUADRO 2

Reações lepromfínicas procedidas em 86 crianças, vacinadas 10 meses antes com BCG por via oral (100 % de respostas positivas)							
Tipo de vacinação BCG	Situação Alérgica pós-vacínica	Prazos de positivação da reação de Mitsuda segundo os dias de leitura após a inoculação da lepromina					
		2 dias	4 dias	7 dias	11 dias	15 dias	30 dias
Dose única de 0.10 gramas (13 casos)	Sempre negativos ao Mantoux 1/10 (3 casos)			1	2		
	Negativos ao Mantoux 1/10 tendo desenvolvido anteriormente alergia tuberculínica (10 casos)	2			7		1
Doses diárias completando um total de 1.19 gramas em 28 dias (23 casos)	Sempre negativos ao Mantoux 1/10 (8 casos)			1	6	1	
	Negativos ao Mantoux 1/10 tendo desenvolvido anteriormente alergia tuberculínica (14 casos)	4	1	4	6	2	
	Tuberculino-positivo (1 caso)				1		

QUADRO 3

Intensidade das reações lepromínicas em 36 crianças vacinadas 10 meses antes com BCG por via oral					
Tipo de vacinação BCG	Situação alérgica pós-vacínica	Intensidade da reação de Mitsuda			
		—	±	+	++
Dose única de 0.10 gramas (13 casos)	Sempre negativos ao Mantoux 1/10 (8 casos)			3	
	Negativos ao Mantoux 1/10 tendo desenvolvido anteriormente alergia tuberculínica (10 casos)		4	5	4
Doses diárias completando um total de 1.19 gramas em 28 dias (23 casos)	Sempre negativos ao Mantoux 1/10 (8 casos)			7	1
	Negativos ao Mantoux 1/10 tendo desenvolvido anteriormente alergia tuberculínica (14 casos)		1	7	6
	Tuberculino positivo (1 caso)				1

Uma vez verificado que a reação lepromínica foi indistintamente positiva nas crianças negativas ao Mantoux a 1:10, quer tivessem ou não desenvolvido sensibilidade tuberculínica post-BCG, resolvemos nos aprofundar mais no sentido de apurar o grau de dissociação entre essas duas reações, averiguando a existência de estados infratuberculínicos.

A pesquisa da alergia infratuberculínica foi procedida com a inoculação intradérmica de um décimo de miligramo de BCG morto, preparado de acordo com a técnica de Arlindo de Assis ². O critério seguido para a avaliação da existência ou não de estados infratuberculínicos, foi adotado de acordo com a sistematização estabelecida por um de nós ³.

A alergia infratuberculínica foi assim estudada em 12 das 24 crianças que se alergizaram com o BCG e acabaram perdendo a sensibilidade tuberculínica e nas 11 outras que sempre se mantiveram negativas à tuberculina, apesar de vacinadas com a mesma técnica.

Das 12 primeiras, 8 revelaram manter um estado alérgico infratuberculínico e 4 mostraram-se completamente analérgicas, isto é, sem qualquer resquício de sensibilidade residual. Nas outras 11, a pesquisa da alergia infratuberculínica foi positiva em 8 e completamente negativa em 3.

Como a reação lepromínica foi positiva em tôdas, deduz-se que pudemos comprovar essa positividade, em 7 crianças que não acusaram nenhum substrato alérgico, nem mesmo o infratuberculínico. Veja-se quadro 4.

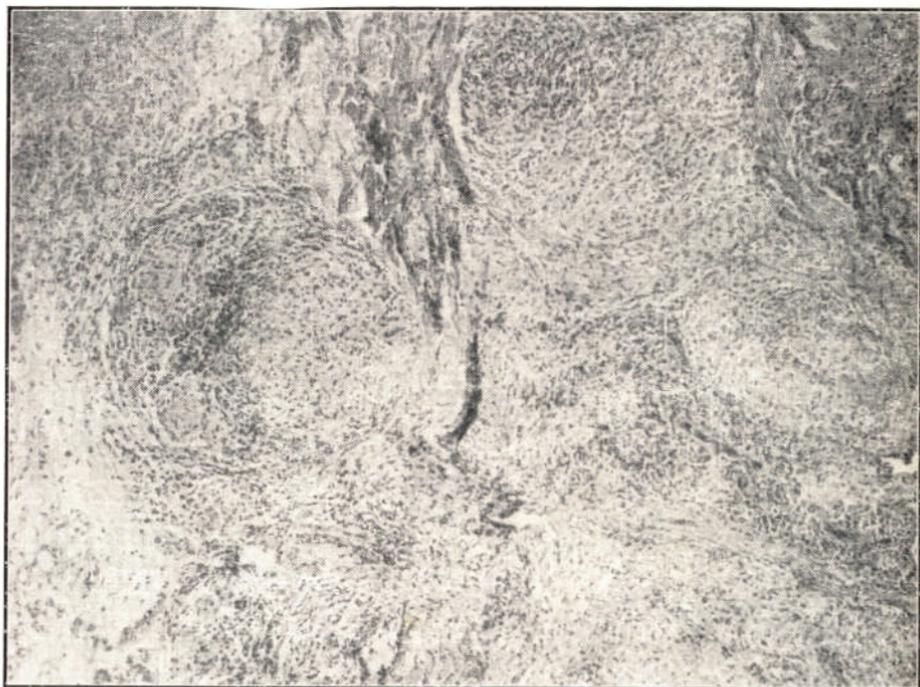


Fig. 1 — Lâmina 18.333. Aumento 94 X. Coloração H.E. No corion infiltração inflamatória crônica de certa intensidade, constituída predominantemente por células epitelioides, linfocitos e um ou outro gigantocito tipo Langhans, em disposição de modo a constituir um granuloma de tipo tuberculoide. O quadro histológico corresponde ao de uma reação de Mitsuda positiva. (a) Paulo R. Souza.

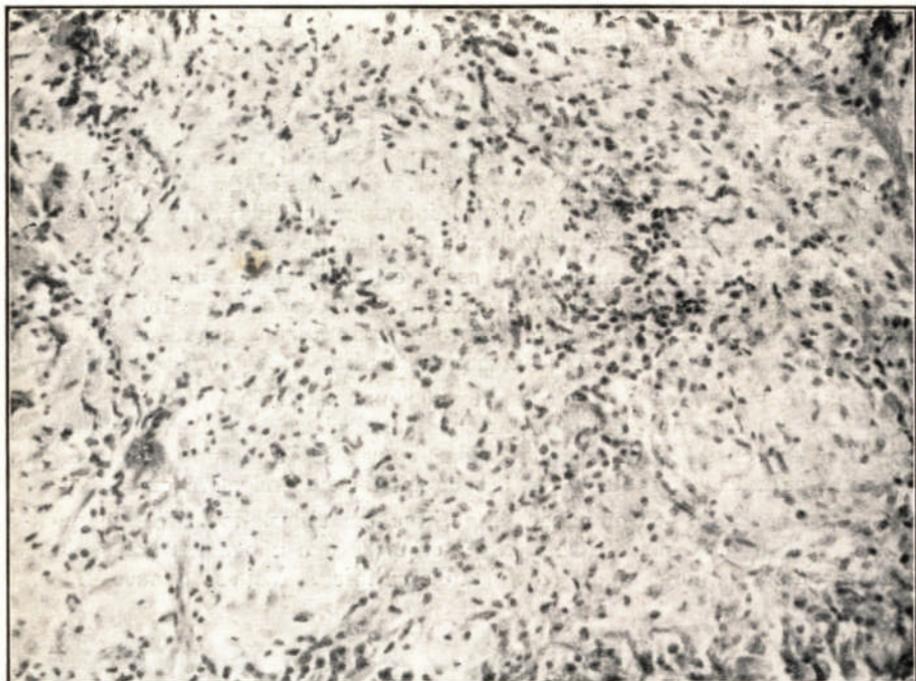


Fig. 2 - Lâmina 13.333. Aumento 220 x

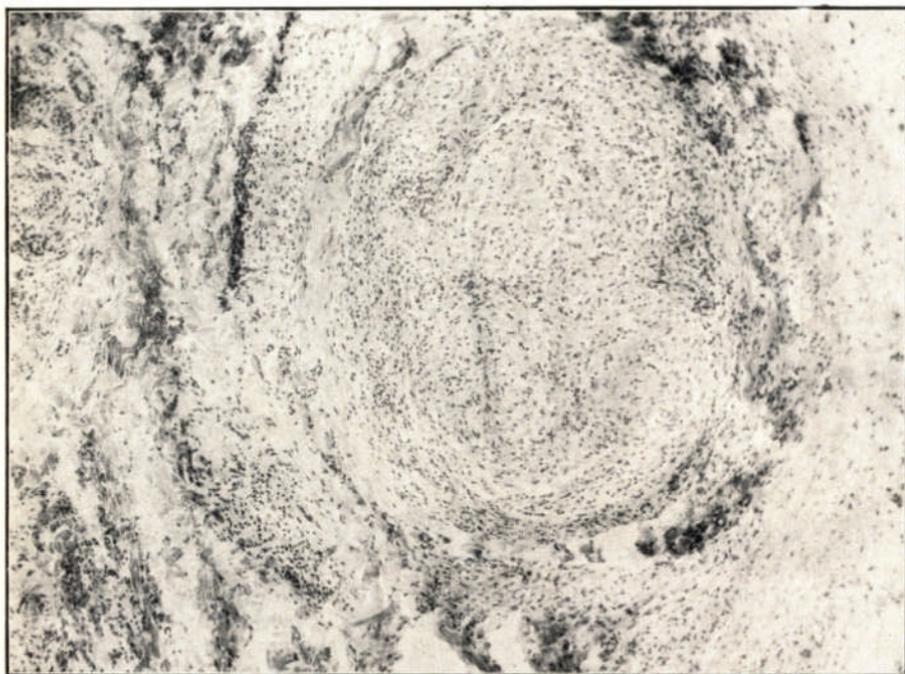


Fig. 3 — Lâmina 18.335. Aumento 94 x . Coloração H.E. O quadro histológico corresponde ao de uma reação de Mitsuda positiva. Estrutura idêntica ao do corte da fig. 1.
(a) Paulo R. Souza.

QUADRO 4.

Pesquisa da alergia infratuberculínica em 23 crianças negativas ao Mantoux 1/10, vacinadas 10 meses antes com BCG. Resultados das reações de Mitsuda praticadas na mesma época					
Evolução da alergia tuberculínica após a vacinação BCG	Alergia infratuberculínica pesquisada 10 meses após a vacinação BCG	Intensidade das reações de Mitsuda			
		-	±	+	++
Negativos ao Mantoux 1/10 tendo anteriormente desenvolvido alergia tuberculínica (12 casos)	Alérgicos infratuberculínicos (8 casos)			5	3
	Completamente analérgicos (4 casos)		1	2	1
Sempre negativos ao Mantoux 1/10 (11 casos)	Alérgicos infratuberculínicos (8 casos)			7	1
	Completamente analérgicos (3 casos)			3	

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em nossa primeira contribuição passamos em revista as constatações procedidas por vários autores e por nós, referentes à ação positivante do BCG sobre a lepromino-reação em crianças, filhos de leproso. Em nosso material então verificamos, que 8 de 12 crianças vacinadas com dose única de 0,10 gramas de BCG passaram a responder à lepromina. Por outro lado, a reação de Mitsuda se tornou positiva em 100% dos 27 casos que ingeriram o BCG em doses diárias progressivas completando um total de 1,19 gramas de vacina em 28 dias. As reações lepromínicas para a constatação do efeito do BCG foram realizadas 49 dias após a vacinação única e 28 dias após o término da vacinação diária.

No presente trabalho, estudamos o comportamento da reação lepromínica em 36 crianças sem história de lepra nos seus ascendentes, vacinadas com BCG por via oral (13 com dose única e 23 com doses diárias) com a mesma técnica que empregamos para os filhos de leproso. O prazo decorrido entre a becegeisação e a prova de Mitsuda foi aqui de 10 meses, portanto muito mais dilatado daquele que observamos na contribuição anterior.

E' importante assinalar que a lepromino-reação revelou-se positiva em 100% dos casos, tanto nas crianças que haviam ingerido 0,10 gramas como 1,19 gramas de BCG. Os cortes histológicos procedidos comprovaram tratar-se de reações lepromínicas específicas, mesmo nos dois casos considerados como de resultados duvidosos, nas leituras finais.

E' também de muito interesse ressaltar, que se tratou aqui de crianças sem história conhecida de lepra em suas famílias, internadas em unia creche desde o dia do nascimento ou com alguns dias de vida, cujas idades na ocasião em que se praticou a reação de Mitsuda iam de 10 a 44 meses.

Já discutimos, em outra ocasião, a especificidade da reação de Mitsuda e seria também desnecessário relembrar que a positivação da reação lepromínica em crianças de baixa idade, isoladas em ambiente fechado indene, é absolutamente excepcional. Em nossa primeira investigação, verificamos em ambiente fechado, semelhante ao em que vivem as crianças do presente estudo, a positivação em massa da reação de Mitsuda por efeito da ingestão do BCG. E' pois indiscutível que os 100% de respostas positivas à lepromina agora encontrados, se devem ao BCG administrado 10 meses antes, e nem sequer se pode pensar em uma sensibilização prévia pela própria lepromina, uma vez que só praticamos uma única prova.

O fator desencadeante da reação lepromínica criado pelo BCG oferecido a esses organismos quase um ano antes das provas de Mitsuda, evidenciou-se prontamente, facultando as positivações rápidas que constatamos.

Assim é que o critério que seguimos de reexaminar as reações a prazo curto, nos primeiros dias que se sucederam à introdução da lepromina na pele, nos permitiu verificar 3 positivações francas com 48 horas (infiltrações nítidas salientes de mais de 5 milímetros, atingindo uma delas a 10 milímetros). Até o 7.º dia já contávamos com 11 reações francamente positivas, elevando para 32 os casos positivos no 11.º dia. No 15.º dia mais três casos se positivaram, sendo que apenas um único caso positivou-se posteriormente até o 30.º dia. Como se vê, a quase totalidade das reações de Mitsuda reagiu dentro de 11 dias.

Não há nenhuma contradição entre a rapidez de respostas positivas do Mitsuda nos casos presentes e as "positivações remotas" por nós verificadas em grande número nas crianças do trabalho anterior já citado, nas quais se introduziu previamente a lepromina e uma vez verificada a negatividade da reação, administrou-se o BCG 41 dias após. Dêsse modo pudemos observar as referidas "positivações remotas" entre 70 e 112 dias resultantes do estado reacional criado ulteriormente com o BCG, estado reacional esse, que se desenvolveu ainda com tempo de encontrar na maioria dos casos, quantidades suficientes de lepromina depositada na pele para determinar uma reação positiva. Aqui, pelo contrário, este estado reacional criado pelo BCG, já se encontrava plenamente desenvolvido, o que favoreceu a positivação rápida da reação de Mitsuda.

Outro ponto importante para o qual devemos chamar a atenção, é o da dissociação da reação de Mitsuda da alergia tuberculínica. Já discutimos, em dois trabalhos anteriores, o estreito paralelismo encontrado entre a reação

de Mantoux positiva e o teste de Mitsuda ^{4 e 5}. Assim é, que os organismos tuberculina-positivos respondem à lepromina, sendo que a recíproca nem sempre é verdadeira. Isto é, os indivíduos lepromino-positivos podem ou não serem Mantoux-positivos.

No que diz respeito à correlação entre a alergia tuberculínica determinada pelo BCG e a positividade do Mitsuda, verificamos nos nossos estudos iniciais, aparentemente uma estreita concordância entre estes dois fenômenos, pois que as reações lepromínicas foram realizadas dentro dos prazos em que normalmente se desenvolve a alergia vacínica, coincidindo assim a manifestação de ambas.

Oportunamente chamamos a atenção para o fato de que esta correlação de resultados não traduzia necessariamente uma dependência de causa e efeito entre os dois fenômenos e que também não poderiam ser interpretados como sendo de natureza semelhante. Pois que, um (reação tuberculínica), reflete na tuberculose um estado alérgico, isto é, de sensibilidade, ao passo que outro (reação lepromínica), traduz na lepra um estado de imunidade, isto é, de resistência.

Entre os vários procedimentos que em tempos apontamos para esclarecer melhor estes fatos, lembramos aquêlo de aguardar a queda da alergia tuberculínica criada pelo BCG e verificar a positividade da lepromina depois de desaparecida aquela. Por êsse motivo é de interesse ressaltar que quando realizamos a lepromino-reação nas crianças que ora estamos estudando, já decorriam 10 meses que as mesmas haviam ingerido o BCG, e que das 36 crianças em questão, sômente uma se mantinha tuberculina-positiva.

Lembramos ainda que das 35 negativas ao Mantoux com 10 miligramas de tuberculina, 24 já haviam perdido sua alergia vacínica de 4 a 9 meses antes da realização do Mitsuda, enquanto que 11 nunca foram encontradas alérgicas. Verifica-se pelo exposto, que a reação lepromínica foi positiva não sômente nas *anteriormente alérgicas* e depois *negativadas*, como também naquelas que nunca reagiram ao Mantoux a 1:10.

Apesar disso, restava a suposição de que poderia persistir nessas crianças tuberculino-negativas um estado de alergia infratuberculínico.

Com o intuito de apurar êsse aspecto da questão é que pesquisamos a alergia infratuberculínica na maioria dos casos. Verificou-se assim que a dissociação entre a reação lepromínica e a alergia é completa, pois que, encontramos entre as 23 crianças testadas em relação à existência de um estado alérgico infratuberculínico, 7 que responderam negativamente à prova do BCG morto, revelando não existir nelas nenhum resquício de sensibilidade.

E' pois digno de nota o fato de encontrarmos reações positivas à lepromina, em crianças de baixa idade, vacinadas com o BCG, não sômente naquelas negativadas ao Mantoux após uma fase alérgica vacínica, como também naquelas que nunca se mostraram sensíveis à tuberculina e ainda mais naquelas em que não se encontrou nem sequer uma sensibilidade do tipo infratuberculínico.

Com o estabelecimento da primo-infecção tuberculosa ou da vacinação BCG, os fatores alergizantes, e os outros desencadeantes da reação de Mitsuda, fazendo parte integrante do bacilo de Koch no primeiro caso ou do bacilo-vacina no segundo, podem-se exteriorizar paralelamente, embora sejam independentes um do outro. O organismo tuberculino-positivo, alberga, pois, obrigatoriamente, um estado reacional peculiar que lhe faculta a resposta à lepromina. Por outro lado tudo se passa como se este último fôsse estável e independente do estado alérgico. Esvanecida a alergia, permanece, portanto, a positividade à lepromina.

Ainda mais, o desencadeamento do estado reacional que determina as reações lepromínicas pode ser desenvolvido sem que nem mesmo se estabeleça a alergia tuberculínica.

Esses fatos sugerem fortemente que a reação lepromínica é determinada por uma fração antigênica do corpo bacilar diversa daquela que determina a alergia tuberculínica.

Os trabalhos de Arlindo de Assis e sua escola, já demonstraram que não há nenhuma necessidade da coexistência da alergia tuberculínica para que se desenvolva o efeito protetor do BCG. As provas experimentais acumuladas nestes últimos anos, reforçaram a concepção de que na infecção tuberculosa a alergia é independente da imunidade e de que esta pode se desenvolver na ausência daquela.

A vacinação BCG por via oral e notadamente a vacinação concorrente de Assis constitui uma brilhante confirmação clínica desses fatos.

Por outro lado, esta mesma dissociação entre alergia e resistência ficou muito bem demonstrada dentro da própria reação lepromínica, pois que a reação precoce de Fernández (alérgica) só foi verificada em 2 casos, enquanto que a reação de Mitsuda (resistência) foi positiva em 100% dos casos.

Expressando a reação de Mitsuda um estado de resistência em relação à lepra, compreende-se bem que o estado reacional que a desencadeia deva estar ligado aos processos de imunidade da tuberculose e independa como esta da alergia.

Uma contraprova desse fato encontra-se nas crianças que se positivaram ao Mitsuda por efeito do BCG sera que tenham desenvolvido alergia tuberculínica e sem que nos seus organismos fôsse encontrado qualquer substrato de sensibilidade residual, isto é, infratuberculínico.

A reação de Mitsuda positivada por ação do BCG, nos casos em que não se desenvolve a alergia tuberculínica, serve, a nosso ver, em crianças de tenra idade, como uma interessante prova clínica de fácil execução para confirmar a capacidade de absorção da vacina por via digestiva.

Reafirmamos a grande importância prática que encerram os fatos expostos até aqui, para a profilaxia da lepra.

Em face das concepções reinantes no terreno da infecção leprosa de que uma lepromino-reação positiva expressa um estado de resistência em relação a esta doença, compreende-se todo o interesse que poderá advir para

a profilaxia da lepra, principalmente onde esta é endêmica, da vacinação em massa pelo BCG. Além da proteção antituberculosa conferida pela calmetização, resultará também a vantagem de se tornarem Mitsuda-positivas com esse procedimento, os indivíduos desde a mais tenra idade.

SUMÁRIO

Em um primeira trabalho de urna série de pesquisas referentes à relação imunobiológica entre a tuberculose e a lepra, os autores comprovaram a ação positivante do BCG administrado por via oral, sobre a lepromino-reação, em crianças, filhos de leprosos, separadas de seus pais logo ao nascer.

Na presente contribuição estudou-se o comportamento da reação de Mitsuda em crianças vacinadas anteriormente com o BCG, e sem história de lepra em seus ascendentes.

Trata-se de 36 crianças internadas em urna creche logo após o nascimento ou com alguns dias de vida, sendo que quando foram submetidas 3 vacinação com o BCG, suas idades variavam de 10 dias a 34 meses.

Após a verificação de sua negatividade ao Mantoux a 1:10 (10 mgrs. de tuberculina), administrou-se o BCG por via digestiva, da seguinte maneira: treze crianças ingeriram uma dose única de 0,10 g. de BCG; vinte e três ingeriram doses diárias progressivas de BCG, durante 25 dias, completando o total de 1,19 g.

Após a vacinação, 25 crianças positivaram-se à tuberculina, em prazos vários, e 11 permaneceram negativas ao Mantoux a 1:10.

Dez meses depois da becegeização, época em que se realizou o teste lepromínico, só uma das 25 crianças que se alergizaram, ainda se mantinha positive ao Mantoux. Os prazos que mediarão entre a perda da alergia tuberculínica nas outras 24 crianças e a data da reação do teste lepromínico, variaram de 4 a 9 meses.

A reação de Mitsuda foi francamente positiva em todas as 36 crianças (100%). A rapidez da positivação dessas reações foi flagrante. Em alguns casos observaram-se, logo no segundo dia, nítidos nódulos infiltrativos salientes, que assim 9e mantiveram ou mesmo aumentaram de dimensão até a leitura final, realizada com 30 dias. A frequência da positivação dessas reações, foi a seguinte: três casos no segundo dia, um no quarto dia, sete no sétimo dia, vinte e um no décimo primeiro dia, três no décimo quinta dia e um no trigésimo dia.

A especificidade da reação lepromínica foi comprovada por cortes histológicos.

Nenhuma correlação foi encontrada entre a rapidez e intensidade da positivação da reação de Mitsuda com os casos que desenvolveram alergia post-vacínica nu com aqueles que sempre se mantiveram negativos à tuberculina.

Com o fito de averiguar até onde vai a dissociação entre a alergia e a reação de Mitsuda, procurou-se investigar a possível existência de estados alérgicos infratuberculínicos. O teste da inoculação intradérmica de BCG morto realizado em doze crianças anteriormente sensíveis à tuberculina e em onze que não desenvolveram alergia tuberculínica, revelou que entre os primeiros e segundos havia, respectivamente, quatro e três casos que não apresentavam nenhum substrato de alergia. E' importante pois assinalar-se esta completa dissociação verificada entre alergia e reação de Mitsuda.

Estes fatos sugerem fortemente que a reação lepromínica é determinada por uma fração antigênica do corpo bacilar, diversa daquela que origina a alergia.

O fato dos organismos tuberculina-positivos (quer tenha a alergia sido criada pela primo-infecção virulenta, quer pela vacinação BCG) responderem sistematicamente à lepromina, traduz uma simples exteriorização de dois fenômenos de natureza diversa, desencadeados pelo complexo antigênico bacteriano. Esvanecida a alergia, permanece contudo, o estado reacional que desencadeia as reações lepromínicas. Ainda mais. este último pode ser desenvolvido sem que nem mesmo aquela se estabeleça.

Considerações foram feitas sobre a dissociação dos fenômenos de sensibilidade e imunidade na tuberculose, sugerindo-se que a reação de Mitsuda desencadeada pelo BCC, esteja ligada aos processos imunitários da tuberculose, e independa como esta, da alergia.

A positivação em massa da reação de Mitsuda por efeito do BCG administrado por via oral em crianças de baixa idade, cujos pais não têm história de lepra e isoladas logo nos primeiros dias de vida em ambiente indene, é mais uma prova da absorção da vacina pela via digestiva, mesmo nos casos que não desenvolveram a alergia tuberculínica.

Os autores reafirmam a grande importância prática que encerram os fatos expostos para a profilaxia da lepra.

Em face das concepções reinantes de que a lepromino-reação positive expressa um estado de resistência em relação à infecção leprosa, compreende-se os benefícios que advirão para a luta contra a lepra, da aplicação do BCG em massa.

Além da proteção antituberculosa conferida pela calmetização, resultará também a vantagem de se tornarem Mitsuda positivos, com esse procedimento, os indivíduos desde a mais tenra idade.

**IMMUNOBIOLOGICAL RELATION BETWEEN TUBERCULOSIS AND
LEPROSY**
**III — THE LEPROMIN-REACTION IN ORAL BCG-VACCINATED
CHILDREN: DISSOCIATION BETWEEN TUBERCULIN-SENSITIVENES
AND MITSUDA'S TEST.**

SUMMARY

In a first contribution of a series of investigations about the immunobiological relation between tuberculosis and leprosy, the authors have established the positivating action of oral BCC upon the lepromin-reaction in children, separated from their leprosy parents as soon as they were born.

In the present contribution, we have studied the behaviour of Mitsuda's test in formerly BCG-vaccinated children of entirely healthy ancestry.

The observations have been made on 36 children interned in a crèche immediately upon their birth or only a few days old, having all of them been BCG-vaccinated between the ages of 10 days to 34 months.

After the constatation of their Mantoux-negative reaction 1:10 (10.0 mg. of tuberculin) oral BCC has been administrated as follows: 13 children took one single 0.10 gram dose of BCG; 23 took daily progressive doses during 28 days, to a total of 1.19 gram.

After the vaccination, 25 children became tuberculin-sensitive at various time intervals, and 11 remained negative to the Mantoux test — 1:10.

Ten months after the calmetization, when the lepromin test has been made, only one of the 25 children that became tuberculin-sensitive remained Mantoux-positive. The intervals between the loss of the tuberculin-sensitiveness in the remaining 24 children and the date of the reaction to the lepromin-test were variable between 4 and 9 months.

Mitsuda's test was frankly positive in all of the 36 children (100 per cent). The promptness of the positivation of these reactions was flagrant. In some cases, already on the second day clearly prominent infiltrative nodules could be observed, which stayed thus or even increased in size until the final reading, 30 days after the test. The frequency of these positivations was the following: 3 cases on the second day; 1 on the fourth; 7 on the seventh; 21 on the eleventh; 3 on the fifteenth and 1 on the thirtieth day.

The specificity of the lepromin-reaction has been confirmed by histological examinations.

No correlation has been found between the promptness and intensity of the positivation of Mitsuda's test with the cases which developed post-vaccination sensitiveness or those which always remained tuberculin-negative.

With the purpose of finding out how far the dissociation between the allergy and Mitsuda's s test goes, we sought to investigate the possible existence of infratuberculinic sensitiveness (latent allergy) The test of the intradermic inoculation of heat-killed BCG made on 12 formerly tuberculin-sensitive children and on 11 children which did not develop tuberculin-allergy, showed that, between the first and the second groups, there were, respectively, 4 and 3 cases which did not present any allergic substract. It is important, therefore, to underline this complete dissociation found between the allergy and Mitsuda's s test.

The above facts strongly suggest that the lepromin-reaction is determined by a antigenic fraction of the bacillar body, different from the one that originates the allergy

The fact that the tuberculin-positive organisms (the hypersensitiveness having been caused either by virulent primary infection or by BCG vaccination) respond systematically to lepromin, shows a simple exteriorization of two phenomena of diverse nature unchained by the bacterian antigenic complex. The hypersensitiveness vanished, however, there remains a reactional state that brings about the lepromin-reactions. Moreover, the latter may be developed without even the former having appeared.

Considerations have been made around the dissociation of the phenomena of hypersensitiveness and immunity in tuberculosis, and it has been suggested that the Mitsuda reaction unchained by the BCC may be connected with the immunity processes of tuberculosis, being independent, like the latter, from the hypersensitiveness.

The mass positivation of Mitsuda's a test by effect of oral BCG children of healthy parents, who have been isolated during the first days of life in contagion-free surroundings, is another proof of the absorption of the oral vaccination, even in the cases that did not develop the tuberculin-sensitiveness.

The authors emphasize the great practical importance of the above mentioned facts for the prophylaxy of leprosy.

In view of the actual notion that the positive lepromin-reaction expresses a state of resistance to leprous infection, it is easy to understand the great benefit that will result for the fight against leprosy from the mass BCC vaccination.

Beside the anti-tuberculous protection granted by the calmetization there will be also the advantage of making the people, through this procedure, Mitsuda-positive since the earliest age.

RELATION IMMUNOBIOLOGIQUE ENTRE LA TUBERCULOSE ET LA LÈPRE

III — LA LÈPROMINO-RÉACTION CHEZ LES ENFANTS VAC- CINÉS PAR LE BCG ADMINISTRE PAR VOLE BUCCALE. DISSOCIATION ENTRE L'ALLERGIE TUBERCULINIQUE ET LA REACTION DE MITSUDA.

RESUMÉ:

Dans le premier travail d'une série qui a pour but la recherche de la relation immunobiologique entre la tuberculose et la lèpre, les auteurs ont prouvé l'action positive du BCG administré par voie buccale sur la réaction à la lépromine à des enfants des lèpreux séparés de leurs parents dès la naissance.

Dans ce travail on a étudié le développement de la réaction de Mitsuda chez des enfants antérieurement vaccinés par le BCG, sans qu'il y ait eu des antécédents de lèpre chez leurs parents.

Trente six enfants internes dans une crèche tout de suite après leur naissance ont subi quelques jours de vie ont été soumis à la vaccination BCC par voie buccale leur âge variant de 10 jours à 34 mois.

Après avoir vérifié les résultats négatifs à la réaction de Mantoux avec 10 mgr. de tuberculine on a appliqué le BCG par vole digestive de la manière suivante: 13 ont reçu une smule dose de 0,10 grame de BCG, 23 ont reçu des doses journalires progressives de BCG durant 28 jours completant ainsi un total de 1,19 grame.

Après la vaccination, la réaction à la tuberculina s'est declarée positive à delais variables chez 25 enfants et est restéé negative chez 11.

Dix moia spres la vaccination, epoque à laquelle on a realise ces réactions it la lepromine, un seul enfant Fermi les 25 que devirent allergiques est reate encore positif à la réaction de Mantoux.

Les delais entre la date de la perle de l'allergie tuberculinique chez ces 24 enfants at la date de la réaction à la lepromine ont varie de 4 a 9 mois.

La réaction de Mitsuda a été franchement positive chez tous lea 36 enfants (100%). La rapidité avec laquelle ces réactions se sont declarées positives a ate surprenante. On a observe dens quelques mas des le 2e. jour des nodules tree neta infiltratifs qui restirènt estationnaires et même augmentèrent de dimension juaqu'à la ? la lecture finale réalisée le 30e. jour.

La fréquence des résultats positifs de ces réactions a été la suivante: 3 cos le 2e. jour, 1 le 4e. jour, 7 le 7e. jour, 21 le 11e. jour, 3 le 15e. jour at 1 le 30e. Jour.

La specificité de la réaction à la lepromine a Ate prouvée par des examens histologiques.

Aucune correlation n'a até rencontrée entre la rapid te et l'intensité des résultats positifs des réactions de Mitsuda et les cas qui développèrent l'allergie post-vaccinale ou ceux que toujours restèrent négatifs à la tuberculina.

Pour verifier jusqu'où va la dissociation entre l'allergie at la réaction de Mitsuda on s'est attaché it rechercher l'existence possible des états allergiques infratuberculiniques. Dana ce but on a inocule par voie intradermique 0,1 mgr. de BCG mort, à 12 enfants qui s'étaient montras anterieurement senaibles à la tuberculine at è 11 qui n'avaient jamais donne aucun signe d'allergie tuberculinique. Ce procede a revele que pannis les premiers at les seconds it y avail respectivement 4 et 3 cas chez qui cette epreuve du BCG mort emit negative. 11 s'agit done dana ces cas de arais anallergiques.

Il met important de noter cette complete dissociation vérifiée entre l'allergie et la réaction de Mitsuda. Ces faits suggèrent nettement que la réaction leprominique est déterminée par une fraction antigenique du corps bacillaire different de celle qui occasionne l'allergie.

Le fait que les organismes positifs à la tuberculina reagissent systematiquement à la lepromine (que l'allergie ait Ate causem par la primo-infection virulenta, ou par la vaccination du BCC) montre une simple exteriorisation de deux phénomènes de nature differente causes par le complexe nntigénique bactérien. Quand l'allergie disparaît l'état responsable des réactions leprominiques pent demeurer permanent. Cet état peut même se développer sans que l'allergie ne se soit installée d'aucune manière. On a discute la dissociation des phénomènes de sensibilité at d'immunité dana la tuberculose et on a suggeré que la réaction de Mitsuda déterminée par le BCG est lice aux phénomènes d'immunité de la tuberculose at qui elle eat comme ceux-ci independente de l'allergie.

La capacite que prouve le BCG administre par vole buccale, de rendre positive la réaction de Mitsuda rapidement at massivement chez des enfants en bas âge, y-inclua des nourrissons dont les parents ne sont pas lèpreux, at que l'on a isolés de la naissance en milieu indemne, est une preuve supplémentaire de la capacité d'absorption du vaccin par vole digestive même dans les cam qui n'ont pas développé d'allergie tuberculinique.

Lea auteurs affirment la grande importance pratique des faits exposés pour la prophylaxie de la lepra. En face de la conception que Pon a actuellement en léprologie sur la valeur de resistance du teat leprominique positif, on prévoit les benefices qui en tirera la lutte contra la lèpre par l'application du BCC en masse.

Outre la protection antituberculeuse assurée par la calmetisation. ce procede donnera aussi l'avantage de rendre positifs à la réaction de Mitsuda tons les individus des le plus bes age.

REFERÊNCIAS

1. Assis, A - Resultados da vacinação BCG no Brasil. Relatório ao IV Congresso Nacional de Tuberculose. Recife, novembro 1948. *ibidem* — Vaccination concomitante au BCG — Anais do 1.º Congresso Internacional do BCG, pg. 205. Paris, 1948.
2. Assis, A. e Carvalho, A. — Estudos sôbre alergia infratuberculínica. — O Hospital, 22:173, 1942.
3. Rosenberg, J. — Contribuição ao estudo da alergia infratuberculínica. — Rev. Brasil. Tuberc. 15:327, 1946.
4. Rosenberg, J., Souza Campos, N. e Aun, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. I - Ação positivante sobre a lepromino- reação. — Rev. Brasil. de Leprol. 18:3, 1950.
5. Souza Campos, N., Rosenberg, J. e Ann, J. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. II- Da inter-relação entre reações tuberculínicas e em filhos de doentes de lepra. — Ver. Brasil. Leprol, 18:117,1950.