

REVISTA BRASILEIRA DE LEPROLOGIA

(2.a Série da Revista de Leprologia São Paulo)
ORGÃO OFICIAL DA SOCIEDADE PAULISTA DE LEPROLOGIA
E DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LEPROLOGIA

VOLUME 20

JUNHO DE 1952

NOMERO 2

DA RELAÇÃO IMUNOBOLÓGICA ENTRE TUBERCULOSE E LEPROLOGIA

VI — Inversão da reação de Mitsuda com o BCG oral em indivíduos reiteradamente negativos à lepromina durante vários anos

JOSÉ ROSEMBERG (*) NELSON SOUZA CAMPOS (**) JAMIL N. AUN (***)

Em trabalhos anteriores já foi verificado que o BCG administrado por via oral exerce um decisivo efeito positivante sobre a lepromino-reação (reação de Mitsuda) em crianças de tenra idade inclusive lactentes, tanto descendentes de pais leproso, como sem história de lepra em seus familiares^{1,2,3,4}. A especificidade da reação de Mitsuda desencadeada por efeito do BCG ficou comprovada por estudos histológicos então efetuados.

Comprovou-se também que a capacidade orgânica de reagir à lepromina, desenvolvida pela ingestão da vacina, persistia após um ano da data da vacinação^{2,3}. Um reexame recente revelou que essa capacidade de resposta positiva ao Mitsuda se mantém ainda em todos os casos vacinados, após dois anos de observação.

Considerando a significação de resistência ante a infecção leprótica que encerra a reação de Mitsuda positiva, pareceu-nos de interesse averiguar a ação do BCG sobre o teste da lepromina, em indivíduos conhecidos como Mitsuda negativos há vários anos.

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

(**) Ex-médico do Departamento de Profilaxia da Lepra de São Paulo e médico do Educandário Santa Terezinha.

(***)Médico da Divisão do Serviço de Tuberculose de São Paulo.

NATUREZA DO MATERIAL

Para este estudo utilizaram-se 63 crianças internadas no Educandário Santa Terezinha, Carapicuíba, São Paulo. Trata-se de descendentes de pais doentes de lepra, dos quais 61 isolados logo após o nascimento, internados no Educandário no máximo com 24 horas de vida, e 2 com contato tendo convivido com os focos durante dois anos.

As formas de lepra dos pais das crianças aqui estudadas eram as seguintes:

Mãe L	23
Pai L	2
Pai L e Mãe L	29
Pai L e Mãe T	1
Pai L e Mãe I	2
Pai I e Mãe L	5
Pai T e Mãe L	<u>1</u>
Total	63

Trinta e dois são do sexo masculino e 31 do feminino. Todos brancos. Suas idades estavam distribuídas como segue abaixo:

2 anos	1
3 anos	7
4 anos	11
5 anos	10
6 anos	10
7 anos	8
8 anos	6
9 anos	4
10 anos	5
12 anos	1
Total	<u>63</u>

O comportamento do grupo com referência ao teste lepromínico, foi estudado durante longo tempo com repetições anuais da reação de Mitsuda.

As 63 crianças haviam sempre se revelado negativas às reações anuais de lepromina, havendo casos com 6 anos de controle lepromínico. O número de testes lepromínicos realizados vai registrado no quadro I.

O grupo inteiro foi também provado com tuberculina, sendo todo ele negativo ao Mantoux até 1/10.

VACINAÇÃO BCG E RESULTADOS

Todas as crianças foram vacinadas pelo BCG por via oral, com 4 doses de 0,20 grs., administradas com intervalos semanais.

Três dias após a ingestão da última dose da vacina, ou seja 24 dias a partir da data da primeira dose, foi feito um teste lepromínico. Este positivou-se em 51 casos cujas leituras no prazo clássico de 30 dias revelaram respostas com a intensidade seguinte: 6 casos com \pm (*), 34 casos com + e 11 casos com ++.

(*) As reações com \pm são por nós consideradas como positivas, embora de fraca intensidade, porquanto conforme já assinalamos em trabalhos anteriores, o seu estudo histológico revela tratar-se de uma verdadeira resposta positiva.

Nos 6 casos com meia cruz, bem como nos 12 restantes cujo Mitsuda permaneceu negativo, procedeu-se então uma nova reação lepromínica 30 dias depois da primeira. Nas 6 crianças com \pm no primeiro teste, houve uma intensificação da resposta para +. Nas 12 negativas, houve em 9, uma positividade neste segundo teste (resposta com +). Apenas 3 casos portanto continuaram negativos (veja-se quadro II).

Como se vê, a vacinação BCG positivou a reação de Mitsuda em 60 casos sobre um total de 63 que anteriormente haviam se mostrado reiteradamente negativos, aos testes anuais de lepromina.

QUADRO I — DISCRIMINAÇÃO DO NÚMERO DE PROVAS LEPROMÍNICAS REALIZADAS COM INTERVALOS ANUAIS, TODAS COM RESPOSTA NEGATIVA, NAS 63 CRIANÇAS

Número de provas	Total de crianças
1	6
2	23
3	10
4	17
5	6
6	1

QUADRO II — EVOLUÇÃO DA REAÇÃO LEPROMÍNICA EM 63 CRIANÇAS VACINADAS COM 4 DOSES SEMANAIS DE 0,20 GRs. DE BCG, ANTERIORMENTE COMPROVADAS COMO NEGATIVAS AO MITSUDA EM TESTES ANUAIS REALIZADOS 1 A 6 ANOS SEGUIDOS

Nº de casos negativos ao Mitsuda há vários anos	Resultados do 1º teste de Mitsuda procedido 3 dias após o término da vacinação			
	—	\pm	+	++
63	12	6 (*)	34	11
Casos que não se positiveram ao 1º teste após a vacinação	2º teste de Mitsuda procedido 33 dias após o término da vacinação			
	—	\pm	+	++
12	3		9	

(*) Estes 6 casos responderam com + no segundo teste de Mitsuda.

Por outro lado, pesquisou-se a reação precoce de Fernandez nas leituras de 48 horas. Esta se foi constatada em 3 dos testes lepromínicos positivos à leitura de 30 dias, testes estes procedidos logo a seguir da becegeização. Nos 18 casos submetidos ao segundo teste lepromínico, 33 dias após a ingestão do BCG não houve nenhuma resposta precoce tipo Fernandez. Isto é, em um total de 66 reações de Mitsuda positivas à leitura tardia, sendo 51 no primeiro teste e 15 no segundo, somente em 3 vezes a reação de Fernandez esteve presente. (*)

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Até agora as invstigações em torno da ação positivante sobre a reação de Mitsuda exercida pelo BCG, tem se limitado a comprovar que organismos que não reagem inicialmente à lepromina passam a fazê-lo à custa da vacinação.

O esquema comum desse tipo de pesquisa consistia na prática de uma única reação lepromínica, a qual uma vez negativa, era seguida da ingestão do BCG ^{1,2,3}.

Em uma contribuição recente, introduzimos uma variante experimental, que consistiu em administrar o BCG, em crianças até 11 meses de idade no máximo, injetando simultaneamente a lepromina na derme. Enquanto que em todos os casos assim tratados, essa reação lepromínica se positivou, outros mantidos como testemunhas sem receberem a vacina, vivendo isoladas nas mesmas condições ambientais, não acusaram nenhuma reatividade à lepromina injetada na mesma data ⁴.

Na contribuição presente, essa pesquisa encerrou um particular interesse, uma vez que se selecionou um grupo de crianças cujo comportamento negativo em relação a lepromina era conhecido, na imensa maioria dos casos, há vários anos.

Nesses indivíduos de 2 a 12 anos de idade, diversos testes de Mitsuda efetuados com intervalos anuais haviam sido reiteradamente negativos. Em 57 havia se realizado de duas a seis reações contando-se portanto com 2 a 6 anos de controle lepromínico. Apenas 6 crianças, tinham feito uma prova única. No total dos 63 casos, a ingestão do BCG em quatro doses semanais de 0,20 grs., fez com que a reação de Mitsuda realizada no terceiro dia a partir do final da vacinação, se tornasse positiva em 51 casos. Nos 12 casos restantes, um segundo teste de Mitsuda realizado 30 dias depois, se revelava positivo em 9 deles.

Já assinalamos em outras ocasiões, que muito embora o BCG com as técnicas que temos utilizado fosse capaz de inverter o Mitsuda em todos

(*) No local da pele onde se inoculou a lepromina anos antes da vacinação, surgiram à custa desta em alguns casos, "reações remotas" que serão analisadas em trabalho ulterior.

os casos por nós estudados, existem variações individuais nos prazos em que se estabelecem os estados reacionais à lepromina.

Em alguns a positivação ao Mitsuda sómente se exterioriza meses após a vacinação. Isto ficou mais uma vez comprovado agora, ao se verificar que nove dos doze casos negativos ao primeiro teste pós-vacínico, vieram reagir ao segundo. Baseados na experiência adquirida sobre o assunto, e de se supor, que os 3 casos que se mantiveram negativos A lepromina no segundo teste, acabem por reagir posteriormente, uma vez que o prazo decorrido entre este e o término da vacinação foi apenas de 33 dias, a menos que fatores constitucionais venham influir no desenvolvimento do processo imunitário. De qualquer forma, fica mais uma vez consignada a rapidez com que o BCG por via oral consegue inverter o Mitsuda, e, a frequência dessa positivação, que incidiu em 60 dos 63 casos estudados, ou seja em 95,2%.

Como já tivemos ocasião de perceber em outras oportunidades, a positivação do Mitsuda pelo BCG, se acompanha raramente da reação precoce tipo Fernandez. Assim é que num total de 66 reações de Mitsuda positivas (51 no primeiro teste e 15 no segundo) o fato só foi observado em apenas 3 casos.

A pesquisa da alergia tuberculínica pós vacínica, não é relatada nem discutida, uma vez que, a sua não interferência e completa independência em relação à reação de Mitsuda já foi suficientemente demonstrada em investigações anteriores ^{2,3}.

A significação prática da presente contribuição, está no fato de que a imunização pelo BCG conseguiu também inverter o Mitsuda em organismos que por vários anos eram reiteradamente negativos à lepromina, incluindo-se entre estes, dois casos que haviam convivido com seus pais doentes de lepra, durante os 2 primeiros anos de vida.

SUMÁRIO

Este estudo concerne 63 crianças de 2 a 12 anos de idade, filhos de doentes de lepra, dos quais 61 isolados em ambiente fechado desde o primeiro dia de vida e 2 que tiveram contato os dois primeiros anos.

Todas eram negativas à lepromina, sendo que a maioria havia sofrido mais de duas provas com intervalos anuais. Seis casos com 1 prova, vinte e três com 2, dez com 3, dezessete com 4, seis com 5 e uma com 6.

A reação de Mantoux até 1/10 era igualmente negativa no grupo inteiro.

O BCG foi administrado por via oral, em 4 doses de 0,20 grs. com intervalos semanais, totalizando 0,80 grs. de vacina em 21 dias.

Três dias depois de terminada a vacinação procedeu-se um teste lepromíneo, o qual na leitura clássica de 30 dias mostrou que 51 casos já estavam positivos ao Mitsuda com a seguinte intensidade: 6 casos com \pm , 34 com + e 11 com ++.

Um segundo teste lepromínico foi realizado 30 dias depois do primeiro, nas 6 crianças que responderam com \pm e nas 12 que apesar da vacinação permaneceram negativas. Os casos de \pm sofreram todos uma intensificação da reação

de Mitsuda, passando a +. Dos 12 negativos, 9 se positivaram com +. Três continuaram completamente negativos.

Dessa forma, computando os resultados obtidos com os dois testes subsequentes à vacinação, temos que, 60 das 63 crianças (95,2%) tiveram o Mitsuda positivado por ação do BCG oral.

Foi acentuado que conforme o constatado em trabalhos anteriores, a inversão do Mitsuda à custa do BCG, somente em poucos casos se acompanha da reação precoce de Fernandez (3 vezes em 66 reações de Mitsuda, positivas).

O presente estudo, além de confirmar plenamente mais uma vez a ação positivante do BCG oral sobre a reação de Mitsuda, vem mostrar que essa ação se exerce também em organismos que por vários anos eram reiteradamente negativos à lepromina, incluindo-se entre estes, dois casos que haviam tido contato leprótico nos dois primeiros anos de vida.

SUMMARY

IMMUNOBIOLOGICAL RELATION BETWEEN TUBERCULOSIS AND LEPROSY

VI — *Inversion of the Mitsuda reaction with oral BCG in individuals constantly lepromin-negative for several years.*

This study regards 63 children, 2 to 12 years old, of leprous parents, out of which 61 isolated in closed surrounding since the day of their birth, and 2 who had contact during the two first years of life.

All of them were lepromin-negative, and most of them had been submitted to more than two tests at yearly intervals, 6 cases with 1 test, 23 with 2 tests, 10 with 3 tests, 17 with 4 tests, 6 with 5 tests and 1 with 6 tests. Thus, the cases with the eldest control counted 6 years of observation, remaining constantly Mitsuda-negative.

The Mantoux (1/10) reactions were equally negative in the entire group. BCG was administered by oral, in four 0.20 gm doses, at weekly intervals, reaching a total of 0.80 gm of the vaccine in 21 days.

Three days after finishing the vaccination, a lepromin test has been performed, showing, at the classic 30 days reading, 31 cases already Mitsuda-positive with the following intensity: 6 cases with ± 34 with + and 11 with ++.

A second lepromin test was made 30 days after the first, on the 6 children that responded with ± and on the 12 which, in spite of the vaccination, remained negative. The ± cases suffered an intensification of the Mitsuda reaction, passing to +. Of the 12 negative cases, 9 became positive with +. Three remained completely negative.

Thus, summing up the results obtained with the two test following the vaccination, we have that 60 of 63 children (95.2%) suffered a positivation of the Mitsuda reaction by effect of the ingestion of the BCG by oral.

It has been stressed that, in accordance with the established in previous works, the inversion of the Mitsuda reaction thanks to BCG, only in few cases is accompanied by an early Fernandez reaction (3 times in 66 positive Masuda reactions).

The present study, besides fully confirming once again the positivating action of the oral BCG upon the Mitsuda test, shows that this action takes place also in organisms which, for several years, have been constantly lepromin-negative, including among these the two cases that had leprous contact during the first two years of life.

RESUMÉ

RELATION IMMUNOBIOLOGIQUE ENTRE LA TUBERCULOSE ET
LA LÈPRE

VI — *L'inversion de la réaction de Mitsuda par le B.C.G. appliqué par voie buccale chez les individus qui durant plusieurs années ont réagi négativement à lepromine*

Ce travail a été exécuté sur 63 enfants fils de lépreux ages de 2 a 12 ans. 61 de ces enfants ont été, isolés dans un milieu fermé dès la naissance et les 2 autres ont vécu pendant les deux premières années de leur vie auprès de leurs parents.

Jamais aucun de ces enfants n'avait réagi a la lepromine, la majorité ayant été soumise à plus de 2 épreuves avec des intervalles annuels — 6 cas avec une épreuve 23 avec 2 — 10 avec 3 — 17 avec 4 — 6 avec 5 et 1 avec 6.

La réaction au Mantoux au 1/10ème. a été également négative dans tout le groupe.

Le B.C.G. a été administré par voie buccale en 4 doses de 0,20 grs. avec des intervalles hebdomadaires totalisant 0,80 grs. de vaccin en 21 jours.

Trois jours apres avoir terminé la vaccination, il a été procédé à une épreuve léprominique, laquelle dans la lecture classique de 30 jours c'est révélée positive dans 51 cas avec l'intensité suivante: 6 cas avec \pm , 34 cas avec + et 11 cas avec ++.

Une seconde épreuve léprominique a été réalisé 30 jours après la première, chez les 6 enfants qui avaient accusé \pm et chez les 12 restant qui malgré la vaccination continuèrent négatif.

Dans les cas avec \pm la réaction de Mitsuda a augmenté passant à +; des 12 négatifs, 9 ont accusé des reactions positives avec +; 3 continuerent complètement négatif.

De cette manière calculant les résultats obtenus avec les deux épreuves subséquentes à la vaccination, nous pourrons conclure que 60 des 63 enfants, soit 95,2% ont réagi positivement à la réaction de Mitsuda par l'action du B.C.G. buccale.

En plus à ce qui a été constaté dans les travaux antérieurs, seulement en peu de cas, l'inversion de Mitsuda déclanché par le B.C.G. se fait accompagner de la réaction précoce de Fernandez (3 fois en 66 réactions de Mitsuda positif).

Cette étude, non seulement confirme une fois de plus la capacité du B.C.G. administré par voie buccale de rendre positive la réaction de Mitsuda, mais prouve encore que cette action s'exerce aussi dans les organismes qui durant plusieurs années se sont conservé négatif a la lepromine, inclus dans ceci 2 cas qui avaient en contact lépreux durant les deux premières années de leur vie.

REFERÊNCIAS

1. Rosemberg, J., Souza Campos, N. e Aun, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra — I — Ação positivante do BCG sobre a lepromino-reação. Revista Brasileira de Leprologia, 18:3, 1950.
2. Rosemberg, J., Souza Campos, N. e Ann, J. 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. Revista. Brasileira de Leprologia, 18:129, 1950.

3. Rosemberg, J., Souza Campos, N. e 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. *Revista Brasileira de Leprologia*, 19:9, 1951.
4. Rosemberg, J., Souza Campos, N. e Aun, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra — V — Tempo de posituação da reação de Mitsuda após a introdução simultânea de BCG por via oral e da lepromina por via intradérmica. *Revista Brasileira de Leprologia*, 19:19, 1951.