

# DA RELAÇÃO IMUNOBIOLOGICA ENTRE TUBERCULOSE E LEPRA

## VIII — Positivação remota do Mitsuda por efeito da vacinação BCG oral

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

A ação positivante do BCG sobre a lepromino-reação, tem sido via de regra pesquisada de três maneiras fundamentais: a) Realização de um teste de Mitsuda. Comprovação de sua negatividade na leitura final de 30 dias. Vacinação BCG e execução de um novo teste para verificar a positivação deste último<sup>1,2</sup> ; b) Reações de Mitsuda repetidas com o intuito de selecionar indivíduos negativos à lepromina durante vários anos. Vacinação BCG e execução de uma nova prova de Mitsuda para averiguar a viragem desta<sup>4</sup> ; c) Administração simultânea em recém-nascidos de BCG por via oral e de lepromina na derme. Observação nestes, da positivação do Mitsuda, ao lado de testemunhos não vacinados cuja reação lepromínica permanece negativa<sup>3</sup>.

Nos esquemas *a* e *b* quando a lepromina é depositada na pele depois da vacinação, ela já encontra estabelecido, via de regra, o estado reacional orgânico desenvolvido pela imunização, de modo que nos casos de resposta positiva, esta se evidencia nas leituras clássicas de 21 a 30 dias. No esquema *c* a lepromina sendo depositada na pele simultaneamente com a ingestão da vacina, a sua introdução no organismo antecede ao estabelecimento do estado reacional acima referido. As respostas no local da injeção lepromínica, como é óbvio, só irão surgindo à medida que se for desenvolvendo o processo de imunização, razão porque os prazos de positivação podem ser mais dilatados, tendo demorado até 60 dias em alguns casos, como já tivemos ocasião de observar<sup>3</sup>.

Este último esquema, permite entrever que a lepromina e uma substância de difícil reabsorção, pois que ela fica retida na derme por todo tempo que leva a elaboração do processo mencionado por efeito do BCG.

---

(\*) 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.

Esta constatação da lepromina se manter armazenada na derme por longo período, é que nos permitiu estudar o que na ocasião denominamos de "positivação remota" do Mitsuda.

Em crianças cujo Mitsuda foi considerado negativo na leitura de 30 dias, procedeu-se a vacinação BCG, 10 dias depois, ou seja 40 dias a partir da data da introdução de lepromina. No local da injeção lepromínica surgiu então em muitos casos, uma nítida resposta positiva entre o 70° e 112° dia <sup>1</sup>. Ficou constatado dessa forma, que a lepromina mesmo inoculada antes da becegeização, fica retida na pele por longo tempo, sem exteriorização clínica, no caso quase 4 meses, em quantidade suficiente para permitir uma reação positiva na ocasião em que se estabelece o estado reacional desenvolvido por aquela. Trata-se pois de uma verdadeira positivação remota.

Esta positivação remota não deve ser confundida com a positivação tardia do Mitsuda. Esta última diz respeito à positivação normal do Mitsuda que se verifica nas leituras clássicas de 21 a 30 dias.

A expressão *positivação remota*, deve ser reservada para definir aquelas reações que ocorrem à custa do BCG, no mesmo local onde a lepromina não determinou nenhuma resposta tardia nos prazos clássicos mencionados de 21 a 30 dias.

Como dissemos, as positivações remotas que assinalamos em contribuição anterior, ocorreram em prazos de 70 a 112 dias. Recentemente tivemos oportunidade de constatar, que o BCG consegue desencadear positivações remotas, no sítio onde, um, dois e até três anos antes, havia se inoculado lepromina, sem que até então nunca se tivesse observado qualquer reação.

São essas as reações que relataremos a seguir.

#### NATUREZA DO MATERIAL E OCORRÊNCIA DAS REAÇÕES REMOTAS

O material que serve para este estudo foi exposto com minúcias em dois trabalhos anteriores <sup>4 e 5</sup>. Trata-se de um total de 103 crianças, filhos de pais doentes de lepra, de 2 a 14 anos de idade, 53 do sexo masculino e 50 do feminino. Todas vivem isoladas no Educandário Santa Terezinha, Carapicuíba, São Paulo. Noventa e seis foram internadas logo após o nascimento e 7 conviveram com seus pais doentes, durante um tempo variável de 7 meses a 4 anos de idade. O comportamento em relação à lepromina, em todos os indivíduos era conhecido através de reações de Mitsuda executadas anualmente.

Sessenta e três sempre estiveram negativas à reação lepromínica. Nestas havia se realizado uma reação em 6 casos, duas em 23, três em 10, quatro em 17, cinco em 6 e seis em 1.

Quarenta crianças, por outro lado, já haviam respondido positivamente à lepromina desde o primeiro teste ou em testes subsequentes. O número de reações lepromínicas anuais realizadas neste grupo, foi como se-

gue: um caso com 1 prova, doze casos com 2, dez com 3, nove com 4, seis com 5, um com 6 e finalmente um caso com 7 provas.

Todos os casos eram negativos ao Mantoux a 1/10.

Com a finalidade de procurar positivar o grupo comprovado como Mitsuda negativo e de reforçar a intensidade das respostas no grupo conhecido como Mitsuda positivo, procedeu-se à vacinação pelo BCG por via oral, administrando-se 4 doses de 0,20 grs. com intervalos semanais.

O resultado dessa vacinação foi registrado com detalhes nos dois trabalhos anteriores citados. Em resumo diremos, que em todas as crianças foi feito um novo teste de Mitsuda 3 dias depois de terminada a vacinação, ou seja 24 dias a partir da data da primeira ingestão do BCG. Foi realizado ainda um teste lepromínico subsidiário em alguns casos, 30 dias depois do primeiro.

No grupo lepromino-negativo antes da vacinação, 60 casos responderam positivamente aos testes pós vacínicos referidos. No grupo lepromino-positivo antes da vacinação, em 35 casos houve um nítido reforço na intensidade das reações pós vacínicas e 5 continuaram com suas respostas positivas inalteradas.

A medida que se foi constatando a positivação da reação de Mitsuda na leitura tardia de 21 a 30 dias, nos testes praticados depois da vacinação, verificou-se em 17 casos o aparecimento concomitante de um nódulo infiltrativo (em alguns casos dois e até três) em lugares diversos da pele com as características nítidas de reações positivas de Mitsuda (vejam-se figuras 1 e 2). Essas reações, correspondem aos pontos da pele onde pelo menos 1 a 2 anos antes se tinha inoculado a lepromina.

Trata-se como se vê, de positivações remotas do Mitsuda, desencadeadas pela absorção do BCG. Elas acusaram intensidades variáveis, sendo que em alguns casos chegaram a se estabelecer respostas do tipo necrótico. O estudo histológico de diversas dessas reações remotas, provou a sua especificidade (vejam-se figuras 3 e 4).

Nos 17 casos nos quais se observou a positivação remota, o comportamento lepromínico nos anos anteriores à vacinação, foi o seguinte: dez reiteradamente negativos nos vários testes a que foram submetidos; sete com uma ou mais reações positivas. Esses casos, bem como o número de positivações remotas observadas após a becegeização, vão registrados no quadro anexo.

Em 14 casos houve uma única positivação remota. Dos 3 restantes, 2 apresentaram duas e o último três. Esses três casos com mais de uma reação remota simultânea, correspondem aos que eram reiteradamente negativos à lepromina antes de ingerirem o BCG. Ainda neste grupo, dois casos apresentaram reações tão fortes que chegaram à necrose, atingindo a mesma intensidade verificada no Mitsuda feito depois da vacinação.

Nos casos restantes, por duas vezes a intensidade das respostas foi equivalente a + e nos outros a ±.

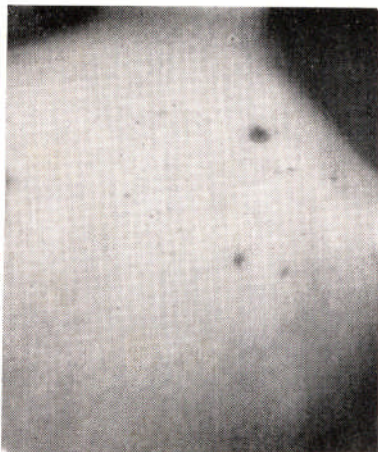


Fig. 1 - A reação de Mitsuda mais intensa corresponde à injeção lepromínica realizada 3 dias após o término da vacinação BCG. As outras duas mais abaixo, são positivamente remotas. Ocorreram nos locais da derme, onde 1 e 2 anos antes da vacinação se fizeram

testes lepromínicos permanecendo negativos até a época da administração do BCG. A fotografia foi tirada 30 dias após a becegeização.



Fig. 2 — A reação de Mitsuda mais intensa corresponde à injeção lepromínica realizada 3 dias após o término da vacinação BCG.

As outras três logo abaixo, são positivamente remotas. Estas ocorreram nos pontos da derme, onde 1, 2 e 3 anos antes da vacinação se fizeram testes lepromínicos que permaneceram negativos até a data da ingestão do BCG. A fotografia foi tirada 30 dias após a becegeização.



Fig. 3 — Corte histológico de uma das positivações remotas correspondentes à figura 1. Estrutura específica de uma reação de Mitsuda positiva.

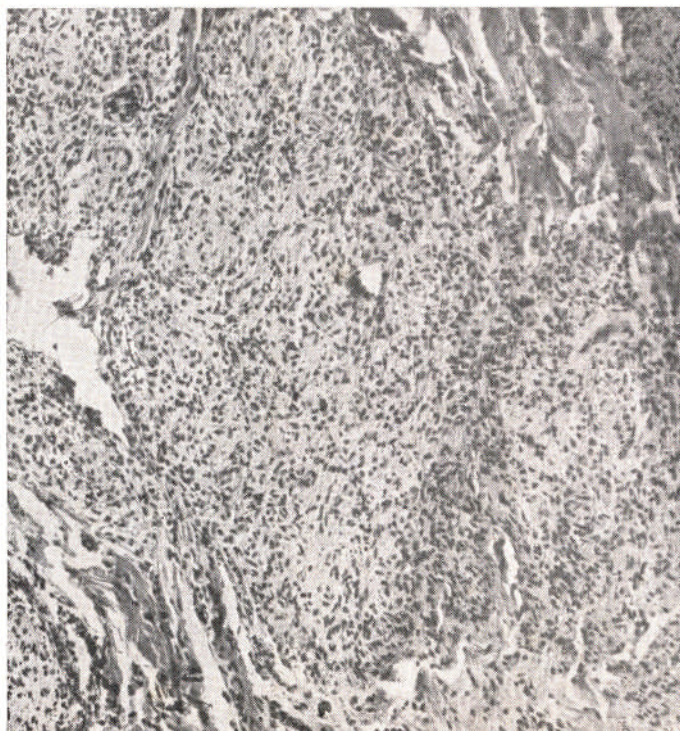


Fig. 4 — Corte histológico de uma das positivações remotas da figura 2. Estrutura específica de uma reação de Mitsuda positiva.

## CONSIDERAÇÕES GERAIS

Pelo exposto, verifica-se, que a lepromina pode permanecer depositada na derme por prazos realmente longos, sem determinar nenhuma reação por parte do organismo, até que o estabelecimento de uma imunização intensa pelo BCG, venha desencadear uma reação positiva no local onde aquela foi inoculada anos antes.

Ao descrevermos as positivações remotas em trabalho já mencionado, os prazos mais dilatados que mediavam entre a inoculação lepromínica e o aparecimento da reação, eram de 112 dias. Posteriormente viemos a verificar um fenômeno que denunciava a possibilidade de reações remotas após um ano. Tratava-se de duas crianças tornadas positivas ao Mitsuda à custa do BCG. As reações de Mitsuda pós vacínicas foram de natureza necrótica deixando cicatrizes indeléveis. Um ano depois desta reação, ao se vacinar um outro grupo de crianças, estas duas foram revacinadas por engano. Ocorreu que entre 30 a 60 dias depois da nova becegeização, apareceu em volta da cicatriz resultante do Mitsuda antigo, nos seus bordos, uma reação nítida do tipo infiltrativo. Apesar da reação necrótica anterior haver eliminado toda a lepromina correspondente ao campa de necrose, restos dela ficaram retidos nos bordos da cicatriz, por todo esse tempo, sem serem reabsorvidos, o que possibilitou a reação descrita acima quando se procedeu à revacinação.

No presente estudo, esse fenômeno despertado pela ingestão do BCG, desencadeou-se em toda a sua plenitude, porque grande era a quantidade de lepromina que ainda continuava armazenada na derme, visto que, nos sítios onde ela havia sido inoculada, até então em muitos casos não tinha ocorrido nenhuma reação que pudesse ter facilitado sua eliminação.

E' importante relembrar que a lepromina vinha sendo injetada anualmente nas crianças e que o último teste imediatamente anterior à ingestão do BCG datava de um ano.

O aparecimento dessas positivações remotas não demonstrou nenhuma relação com a idade e o sexo dos indivíduos observados, nem com o grau de intensidade das respostas precoces e tardias às novas inoculações lepromínicas procedidas depois da vacinação (veja-se quadro anexo).

A positivação remota surgiu em 17 das 103 crianças, sendo 10 no grupo das 63 que sempre foram negativas à lepromina antes da vacinação e 7 entre as 40 que já haviam acusado alguma reação positiva ao Mitsuda anteriormente à becegeização.

Analisando preliminarmente os 10 casos do primeiro grupo (numerados de 1 a 10 no quadro anexo), depreende-se que 7 tiveram uma única positivação remota. Um destes tinha feito um único teste lepromínico, um ano antes. Logo pode-se afirmar com segurança, que a positivação remota ocorreu aqui após um ano de estar a lepromina depositada na pele. Os outros 6 tinham se submetido a mais de um teste lepromínico anual, antes da vacinação. E' de se supor, que para todos eles, o local em que

POSITIVACÖES REMOTAS DO MITSUDA, DESENCADADAS POR EFEITO DO BCG, NOS LOCAIS DA DERM  
ONDE ANOS ANTES FORAM FEITAS INOCULACÖES LEPROMICINAS. CONFRONTO COM AS RESPOSTAS OB-  
TIDAS COM NOVAS INEJÖES LEPROMICINAS APÖS BECEGEIZACÖO

ANTES DA VACINACÖO BCG					DEPOIS DA VACINACÖO BCG, EM 1951		
	Resultados das provas leprominicas				Reaçöes verificadas no local das provas leprominicas anteriores (positivaçöes re- motas)	Resultados das reaçöes le- prominicas realizadas 24 dias depois do inicio da vacinaçöo	
	1946	1947	1948	1949		1950	Leitura pre- coce com 48 horas
1						-	++
2						-	+
3						-	+
4						-	+
5						-	++
6						-	+
7						-	±
8						-	+
9						-	+
10						-	++
11						-	++
12						+	+
13						+	++
14				±		-	+
15		±		±		+	++
16				±		-	+
17				+		+	+

se assinalou a positividade remota, corresponda, nestes, ao sitio onde a lepromina foi injetada mais recentemente, no caso ainda um ano antes.

Nas três crianças restantes, houve simultaneamente mais de uma positividade remota (números 1, 3, e 9 do quadro anexo). Uma delas acusou duas positivities remotas simultâneas, tendo sido feitas 4 provas lepromínicas anteriormente à vacinação. Seguindo o mesmo raciocínio, deve-se admitir que essas duas respostas remotas correspondam às duas últimas inoculações lepromínicas que precederam à becegeização, ou seja 1 e 2 anos antes. Finalmente nas duas crianças restantes, houve respectivamente duas e três positivities simultâneas. Nelas havia se feito exatamente dois testes em uma e três em outra, anteriormente, sempre com intervalos anuais. Logo, nesses dois casos houve respostas exacerbadas pelo BCG, nos locais de todas as inoculações lepromínicas antigas, correspondendo seguramente a positivities remotas obtidas com 2 e 3 anos respectivamente.

Que é apreciavel a quantidade de lepromina que assim permanece armazenada por longo tempo, se aufere pela intensidade das positivities remotas, pois em 2 casos elas foram equivalentes ao Mitsuda de + e em outros dois as reações foram tão fortes que chegaram a necrose (++) . As restantes equivaleram a respostas de  $\pm$  (\*) .

Analisando agora os 7 casos do grupo que já havia acusado reações positivas de Mitsuda antes da vacinação (numerados de 11 a 17 no quadro anexo), verifica-se que em todos eles ocorreu uma única reação remota depois da administração do BCG. Ora, todos esses casos, que tinham em tempos pgressos se mostrado inicialmente negativos à lepromina, passaram a acusar reações positivas ao Mitsuda há vários anos. Três há 1 ano, três há 2 anos e um há 4 anos. Essas respostas positivas nunca tinham sido intensas, isto é, necróticas, incapazes portanto de consumir toda a lepromina. Tratando-se de reações de mediana e fraca intensidade (2 casos com + e 5 com  $\pm$ ) elas não deixaram cicatriz ou sinal aparente. Logo deve ser provavel que as reações remotas desencadeadas pelo BCG, tenham ocorrido, nos 7 casos, no local onde a lepromina foi inoculada mais recentemente (um ano antes), muito embora na ocasião já tivesse havido uma resposta positiva. Por essa razão pensamos, que não se pode afirmar com segurança, que nestes casos houve uma positividade remota verdadeira. Aqui será mais apropriado e talvez mais consentâneo com os fatos, falar-se em "revivescência remota", supondo-se que o fenômeno ocorreu em sitios da derme os quais em tempos antes já foram sede de reações positivas, sem contudo ter-se consumido toda a lepromina. O BCG ingerido tempos após, pelo menos um ano depois, desencadeou urna nova resposta local, reativando uma reação que já viveu em épocas pgressas. Neste grupo essas respostas remotas foram todas equivalentes a  $\pm$ , não se observando reações mais intensas, como no grupo anterior. Esse fato vi-

---

(\*) Já assinalamos em trabalhos anteriores que as reações de  $\pm$  correspondem a respostas verdadeiramente positivas, embora de fraca intensidade, com especificidade comprovada ao estudo histológico.



ria reforçar a hipótese de se tratar de reativações remotas em locais onde já houve uma resposta positiva, ficando em consequência menor quantidade de lepromina remanescente do que nos casos do grupo anterior, os quais nunca tendo reagido anteriormente, não houve por isso oportunidade para sua maior eliminação, tornando-se possível assim obter em alguns deles fenômenos remotos mais intensos que naqueles.

Como se vê, para os dois grupos estudados, o raciocínio foi conduzido no sentido de relacionar as positivações remotas com as inoculações lepromínicas mais próximas da época da vacinação BCG, partindo da idéia de que, quanto mais distante a data daquelas, devido ao processo de reabsorção, menos probabilidades existem de permanecer nesses pontos da derme, quantidade suficiente de lepromina. Se essa hipótese parece a mais plausível, não se excluem contudo causas que poderiam submergir o simples fator tempo para a reabsorção da lepromina, alterando a relação das positivações remotas com a ordem cronológica das inoculações lepromínicas anteriores, cujas mais prováveis, serão injeções lepromínicas não rigorosamente intradérmicas; quantidade variável de antígeno administrado; diferenças na capacidade de absorção em áreas diversas da pele.

De qualquer forma, a causa preponderante, no aparecimento do fenômeno, deve ser o fator tempo. Em trabalho anterior, onde a vacinação BCG foi feita 41 dias após a inoculação lepromínica, as positivações remotas ocorreram entre 70 e 112 dias depois, na proporção de 84,6% dos casos. Na presente contribuição, em que a última injeção de lepromina anterior à becegeização datava de 1 ano, tivemos-las em apenas 16,5%. Ajunte-se ainda, que nos primeiros houve muito maior número de reações de intensidade forte do que nos segundos, onde predominaram as de fraca positividade como se viu.

Está pois comprovado pelo que foi dito, que a lepromina pode ficar armazenada na derme por muito tempo, sem se reabsorver, permanecendo no local de sua inoculação, em certos casos mesmo até 3 anos, em quantidade suficiente para desencadear remotamente uma nítida reação positiva de Mitsuda, por efeito da ingestão do BCG. Não será demais consignar, que as positivações remotas do Mitsuda subsequentes à becegeização, constituem mais uma prova clínica eloquente da absorção da vacina pela via digestiva.

#### SUMÁRIO

Para uma boa compreensão dos fatos relatados neste trabalho os AA. definiram as diferenças que existem entre as "positivações tardias do Mitsuda" e as "positivações remotas" aqui assinaladas. "Positivação tardia", é a positivação do tipo infiltrativo do Mitsuda, que se verifica nas leituras clássicas de 21 a 30 dias. A expressão "positivação remota" deve ser reservada para traduzir reações, igualmente do tipo infiltrativo, que por efeito do BCG se desencadearam muito depois daqueles prazos, no mesmo local da derme onde tempos antes a lepromina foi inoculada, sem que tivesse até então ocorrido qualquer resposta.

As positivações remotas descritas nesta contribuição foram observadas em 17 de 103 crianças vacinadas com BCG, que vinham sendo anteriormente provadas anualmente com lepromina.

Sessenta e três crianças com um máximo de 5 testes lepromínicos procedidos com intervalos anuais, haviam se mostrado reiteradamente negativas. Um ano após a última inoculação de lepromina, fez-se a vacinação BCG pelo método oral, em 4 doses de 0,20 grs., administradas com intervalos semanais. Três dias depois da última ingestão do BCG, ou seja 24 dias depois do início da vacinação, foi feito um novo teste lepromínico. Esta nova reação de Mitsuda foi agora positiva na leitura de 30 dias, graças à imunização desenvolvida pelo BCG. Concomitantemente com essa resposta à lepromina injetada depois da becegeização, surgiram em 10 casos, nítidos nódulos infiltrativos em locais da derme onde se havia inoculado lepromina antes da administração da vacina. Trata-se pois de típicas positivações remotas: Em 7 casos houve uma única positivação remota, em 2 ocorreram duas e em 1 três positivações análogas, simultâneas. Em dois casos essas respostas remotas foram tão intensas que chegaram à necrose, equivalentes pois a reações de Mitsuda de ++.

Considerando que as injeções lepromínicas tinham sido anuais, que a última inoculação de lepromina imediatamente anterior à vacinação BCG, datava de 1 ano em todos os casos, e considerando o número de positivações remotas simultâneas observadas, chegou-se à conclusão que o fenômeno pôde ser desencadeado pelo BCG em pontos da derme onde a lepromina estava armazenada, há 1, 2 e até 3 anos.

Por outro lado, 40 crianças que já vinham reagindo positivamente aos testes lepromínicos anuais realizados antes da vacinação, foram igualmente vacinadas com BCG por via oral, com o mesmo esquema utilizado no grupo anterior. Em 7 desses casos observaram-se nítidas reações remotas nos pontos da pele onde outrora se havia inoculado lepromina. Mencionou-se que, apesar de, em épocas pregressas se haver constatado nesses casos reações lepromínicas positivas, elas não foram do tipo necrótico e sim de média e fraca intensidade, incapazes por isso de consumir toda a lepromina, permanecendo esta na pele ainda em quantidade suficiente para permitir a reação remota, quando 1 ano depois se procedeu a vacinação BCG. Salientou-se que para os casos deste grupo, o termo "revivescência remota", é mais adequado, que o de "positivação remota".

Mencionou-se que o fator tempo é a causa preponderante para o aparecimento das positivações remotas. Em trabalho anterior, onde os AA. praticaram a vacinação BCG 41 dias após a inoculação lepromínica, as positivações remotas ocorreram entre 70 e 112 dias, na proporção de 84,6% dos casos. Na presente contribuição em que a última injeção lepromínica anterior à becegeização datava de 1 ano, elas apareceram apenas em 16,5% dos casos.

Discutiui-se, outrossim, que outros fatores podem influir, submergindo o fator tempo, tais como: injeções lepromínicas não rigorosamente intradérmicas; quantidade variável de antígeno administrado; diferenças na capacidade de absorção em áreas diversas da pele.

Salientou-se também que o aparecimento dessas positivações remotas não demonstrou nenhuma relação com a idade, e o sexo dos indivíduos observados, nem com o grau de intensidade das respostas precoces e tardias às novas inoculações lepromínicas realizadas depois da vacinação.

Os fatos observados comprovaram que a lepromina pode ficar armazenada na derme, por muito tempo, sem se reabsorver, permanecendo no local de sua inoculação até 3 anos em certos casos, em quantidade suficiente para desencadear remotamente, uma nítida reação de Mitsuda por efeito da ingestão do BCG. Estudos histológicos confirmaram a natureza específica dessas positivações remotas.

Acentuou-se afinal que as positivações remotas do Mitsuda subsequentes à becegeização, constituem mais uma prova clínica eloquente da absorção do BCG pelo trato digestivo.

## SUMMARY

IMMUNOBIOLOGICAL RELATION BETWEEN TUBERCULOSIS  
AND LEPROSYVIII — *Remote positivation of the Mitsuda test resulting from oral BCG  
vaccination*

For the good understanding of the facts exposed in this paper, the Authors defined the differences that exist between the "late Mitsuda positivities" and the "remote positivities", shown here. "Late positivation" is a positivation of the infiltrative type of the Mitsuda test as shown in the classic 21 to 30 days' readings. The word "remote positivation" should be kept for expressing reactions, equally of the infiltrative type, which, by effect of the BCG, broke out much later than the above classic time intervals, on the same spot of the derma where the lepromin had been previously inoculated, without any response having occurred until them.

The remote positivities described in this paper have been observed on 17 out of 103 BCG-vaccinated children, which had been previously tested with lepromin at annual intervals.

Sixty three children, with a maximum of 8 tests at annual intervals, had shown themselves repeatedly lepromin-negative. One year after the last inoculation of lepromin the BCG vaccination by oral has been performed, in four 0.20 gm doses, administered at weekly intervals. Three days after the last ingestion of BCG, i.e., 24 days after the beginning of the vaccination, a new lepromin test has been made. This new Mitsuda was now positive at the 30 days' reading, thanks to the immunization developed by the BCG. Simultaneously with this response to the lepromin injected after the BCG vaccination, there appeared, in 10 cases, clear infiltrative nodules on the spots of the derma where lepromin had been inoculated before the administration of the vaccine. Thus, we have here typical remote positivities. In 7 cases there was one single remote positivation, in 2 there were two, and in 1 there were three similar, simultaneous positivities. In two cases these remote responses were of such intensity that necrosis occurred, equivalent, hence, to the Mitsuda ++.

Taking into consideration that the lepromin injections had been annual, that the last lepromin inoculation immediately preceding the BCG vaccination was one year old in all cases, and considering the number of simultaneous remote positivities observed, the conclusion was reached that the phenomenon could have been unchained by the BCG on the spots of the derma where the lepromin was "stored" for 1, 2, and even 3 years.

From the other side, 40 children, which had already been reacting positively to the annual lepromin test performed before the vaccination have been equally vaccinated with BCG by oral, following the same plan of the other group. In 7 of these cases, clear remote reactions have been observed on the spots of the derma where lepromin had been formerly inoculated. It has been mentioned that, in spite of the fact that in prior periods these cases had shown positive lepromin reactions, these were not of the necrotic type, but of medium or weak intensity, incapable therefore of consuming all the lepromin, which was left in the skin in a quantity still sufficient to allow the remote reaction 1 year afterwards, when the BCG vaccination was performed. It has also been mentioned that in the cases of this group the expression "remote reactivation" is more adequate than "remote positivation".

It has been said that the factor time is the preponderant cause for the appearance of the remote positivities. In a prior contribution where the Authors performed the BCG vaccination 41 days after the lepromin inoculation, the remote positivities occurred between 70 and 112 days, in 84,6% of the cases. In the

present contribution, in which the last lepromin injection before the BCG vaccination was one year old, these positivities showed only in 16.5% of the cases.

It has been discussed, also, that other factors can be of influence, submerging the factor time, such as: not rigorously intradermic lepromin injections; variable quantity of the administered lepromin; differences in the capacity of absorption of different skin areas.

It has also been stressed that the appearance of these remote positivities did not show any relation with the age or sex of the observed individuals, nor with the degree of intensity of the early or late response to the new lepromin inoculations performed after the vaccination.

The facts observed prove that the lepromin can be kept in the derma for a long time, without being re-absorbed, remaining on the spot of its inoculation, in some cases, for 2 and in others, for even 3 years, in a quantity sufficient for remotely unchaining a clear Mitsuda reaction, by effect of the ingestion of BCG. Histologic studies have confirmed the specific nature of these remote positivities.

Finally, it has been emphasized that the remote positivities of the Mitsuda test, following the BCG vaccination, constitute a further eloquent clinical proof of the absorption of BCG through the digestive tract.

#### RESUMÉ

#### RELATION IMMUNOBIOLOGIQUE ENTRE LA TUBERCULOSE ET LA LÈPRE

#### VIII — *La positivité tardive de Mitsuda par l'effet de la vaccination B.C.G. buccale*

Pour bien comprendre les faits relatés dans ce travail, les AA. définissent les différences qui existent entre les "positivités classiques de Mitsuda" et les "tardives" ici mentionnées.

La positivité classique est celle qui se vérifie dans les lectures classiques de 21 à 30 jours. L'expression "positivité tardive" doit être réservée pour ex-primer des réactions qui par l'effet du B.C.G. se déclenchent bien après ces délais mentionnés dans le même locale de la derme où auparavant la lépromine a été inoculée sans qu'elle n'ait jusqu'au moment accusé aucune réaction.

Les positivités tardives décrites dans cette contribution ont été observées en 17 des 103 enfants vaccinés par le B.C.G. et qui avaient été prouvés durant plusieurs années consécutives négatifs à la lépromine.

63 enfants, avec un maximum de 5 épreuves léprominiques effectuées avec des intervalles annuels ont toujours été négatifs.

Un an après la dernière inoculation de la lépromine on a procédé à la vaccination du B.C.G. par voie orale en 4 doses de 0,20 grs. administrées avec des intervalles hebdomadaires. Trois jours après la dernière ingestion du B.C.G. ou soit 31 jours après le commencement de la vaccination, a été effectuée une nouvelle épreuve léprominique. Cette nouvelle réaction de Mitsuda c'est déclaré positive dans la lecture de 30 jours grâce à l'immunisation développée par le B.C.G.

En même temps que l'on a observé cette réponse positive à la lépromine injectée après la calmettisation, des réactions infiltratives ont surgi dans 10 cas, dans les locaux de la derme où quelques années auparavant on avait introduit la lépromine.

Il s'agit pourtant de nettes réactions tardives de Mitsuda. Dans 7 cas on a remarqué une seule réaction tardive, chez deux — 2 et chez un — 3, analogues et simultanées.

En 2 cas ces réactions ont été si intenses qu'elles ont atteint la nécrose.

Considérant que les injections léprominiques ont été pratiquées annuellement et que la dernière injection antérieure à la vaccination du B.C.G. a été pratiquée un an auparavant et aussi le nombre des positivations tardives simultanées, on conclut que le phénomène s'est déchaîné par le B.C.G. dans les points où la lépromine a demeuré dans la peau durant 1, 2, et 3 ans.

D'un autre côté, 40 enfants préalablement connus comme positifs à la lépromine au moyen d'épreuves annuelles ont été vaccinés par le B.C.G. buccale avec la même méthode antérieure.

Dans 7 cas on a observé les mêmes réactions tardives, déjà décrites, dans les mêmes endroits de la peau où auparavant on avait inoculé la lépromine.

On a mentionné que dans ces cas l'expression "réaction tardive", est plus adéquate que "positivation tardive" et aussi que le temps écoulé entre l'injection léprominique et la vaccination B.C.G. est un motif prépondérant pour l'apparition de ces positivations tardives.

Dans un travail antérieur, les A.A. avaient pratiqué la vaccination B.C.G. 41 jours après l'injection léprominique. Les positivations tardives se sont manifestées dans une proportion de 84,6%.

Dans cette étude on la dernière injection léprominique a été pratiquée un an avant la calmettisation, les réactions tardives ont apparu à peine dans 16,5% des cas.

On a discuté que d'autres facteurs peuvent aussi intervenir modifiant les phénomènes: injection léprominique non rigoureusement intradermique; quantité variable de l'antigène injecté, différence d'absorption des différentes parties de la peau.

Aucune relation apparente n'a été rencontrée entre les positivations tardives et l'âge et le sexe des individus observés. Les faits relatés ont prouvé que la lépromine peut rester dans la derme pour beaucoup de temps sans être réabsorbée demeurant dans les locaux où elle a été injectée jusqu'à 3 ans, dans certains cas en quantité suffisante pour provoquer tardivement une réaction positive typique de Mitsuda quand s'administre le B.C.G.

Les études histologiques ont confirmé la nature spécifique de ces réactions tardives de Mitsuda. Les positivations tardives de Mitsuda consécutives à la vaccination buccale constituent une preuve significative de l'absorption par voie digestive.

#### 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 leprominoreação. *Revista Brasileira de Leprologia*, 18:3, 1950.
2. Rosemberg, J., Souza Campos, N. e Aun, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. III — A leprominoreação 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. 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.
4. Rosemberg, J., Souza Campos, N. e Aun, J. N. — Da relação imunobiológica entre tuberculose e lepra. IV — Inversão do Mitsuda com o BCG oral em indivíduos reiteradamente negativos à lepromina durante vários anos. *Revista Brasileira de Leprologia*, 20:67, 1952.
5. Rosemberg, J., Souza Campos, N. e 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. *Revista Brasileira de Leprologia*, 20:75, 1952.