

Estudios inmunológicos en pacientes de lepra indeterminada

ENRIQUE L. FLIESS (*)
 MIGUEL DE HERRERA (**)
 EDGARDO D. CAROSELLA (***)
 LUIS M. BALIA (****)
 JOSE E. CARDAMA (*****)
 JUAN C. GATTI (*****)

RESUMEN — Se efectuó un estudio longitudinal de un grupo de pacientes de lepra indeterminada, realizando dos tandas de estudios inmunológicos (leprominorreacción y test de formación de rosetas E) y clínicos en 1973 y 1977 respectivamente. Se observó una diferencia significativa en los estudios de rosetas E, entre los pacientes lepromino-positivos y los lepromino-negativos ($p < 0.01$) en 1973, incrementándose la diferencia en 1977 ($p < 0.001$). Coincidentemente con esto hubo una relación entre la respuesta inmunológica y la evolución hacia formas clínicas polares de la enfermedad, pudiendo existir también una influencia en esta evolución de la presencia o no de tratamiento específico. El viraje de leprominorreacciones de pacientes con valores normales de rosetas E en 1973 habla de una mayor sensibilidad del test in vitro como pronóstico.

Termos índice: Hanseniasis indeterminada, Leprominorreacción, Linfocitos T, Test de formación de rosetas.

INTRODUCCIÓN

La lepra indeterminada fué estudiada originalmente por diversos autores sudamericanos (2, 3, 21), quienes la incorporaron a la Clasificación Sudamericana de la Lepra en la IV Conferencia Panamericana de la Lepra (15).

El VI Congreso Internacional de la Lepra (18) corroboró esta clasificación, en vigencia hasta la actualidad. No obstante, en los últimos tiempos, esta forma clínica de la lepra ha sido objeto de variadas controversias. Los autores anglosajones la consideran simplemente la forma inicial de la enfermedad. Ridley y Jopling prescindie-

(*) Jefe de Laboratorio. Sanatorio Nacional <<B. Sommer>>, Gral. Rodríguez. Profesor Auxiliar de Microbiología, Facultad de Medicina, Univ. del Salvador.

(**) Jefe de Trabajos Prácticos, Cátedra de Microbiología, Facultad de Medicina, Univ. del Salvador.

(***) Docente Auxiliar de Microbiología, Facultad de Medicina. Univ. del Salvador. Becario del Consejo Nacional de Invest. Científicas y Técnicas.

(****) Profesor Titular de Dermatología. Facultad de Medicina. Univ. del Salvador.

(***** Jefe del Departamento de Medicina. Hospital Municipal <<F. J. Muñoz>>, Buenos Aires.

(***** Jefe de Unidad Dermatología, Hospital Municipal "a. J. Mainz", Buenos Aires.

ron de la misma al enunciar su clasificación espectral de la Lepra (19, 20) e introdujeron un elemento de confusión al denominar lepromatosa indeterminada (LI) una de las formas subpolares del espectro cercana al polo lepromatoso (16).

El Comité de Adelantes en Inmunopatología del X Congreso Internacional de la Lepra (23), al proponer un reordenamiento de la Clasificación Internacional de la Lepra, avale este criterio. La escuela leproológica sudamericana, por el contrario, le adjudica a esta forma clínica características propias, sosteniendo que en ocasiones puede permanecer invariable como tal, sin evolucionar a ninguna de las formas polares de la enfermedad (1, 22).

La mayor parte de las investigaciones orientadas a demostrar alteraciones de la inmunidad en lepra, se dirigieron preferentemente a establecer las diferencias en la respuesta de las formas polares de la enfermedad (7, 13, 17), o bien a evaluar la gradación inmunológica del espectro de Ridley (11, 13).

En estudios anteriores se observe una diferencia en la respuesta inmune medida por células de los pacientes indeterminados, relacionada con su reacción cutánea a la lepromina (9, 10).

A partir de estos trabajos se decidió efectuar una investigación longitudinal en un grupo de pacientes de lepra indeterminada a los efectos de evaluar la existencia o no de una correlación entre su estado inmunológico y su evolución clínica.

MATERIAL Y METODOS

Se estudió un grupo de 21 pacientes de lepra indeterminada, diagnosticados clínica e histopatológicamente. En la primera parte del estudio, en el año 1973, se los efectuaron leprominorreacciones con lepromina bacilar normalizada (LBN) (14) y se investigó la subpoblación linfocitaria T mediante el test de formación de rosetas es-

pontáneas con eritrocitos de carnero (rosetas E) (4, 12), comparando los resultados con los valores considerados normales para las edades correspondientes en cada caso (5). En 1977, cuatro años después, se repitió el examen clínico e histopatológico de los pacientes, evaluando su evolución clínica. Asimismo se les efectuaron nuevamente intradermorreacciones con LBN y test de formación de rosetas E.

RESULTADOS

Los resultados se expresan en las tablas 1, 2 y 3 en el gráfico 1. En 1973 se encontraron 10 pacientes lepromino-negativos y 11 lepromino-positivos, en tanto que en 1977 tres pacientes lepromino-negativos cuatro años atrás habían positivizado su reacción. De los 21 pacientes estudiados, 6 habían abandonado el tratamiento (100 mg de DDS) en tanto los quince restantes lo continuaron con regularidad. De los 10 lepromino-negativos, 3 evolucionaron a formas LL, 2 a BL, 1 a BT y 4 permanecieron indeterminados. Los 11 lepromino-positivos evolucionaron, por su parte, 4 a TT, 2 a BT y 4 permanecieron indeterminados.

De la comparación de los estudios de los linfocitos T formadores de rosetas, surge la existencia de una diferencia significativa entre los lepromino-positivos y los lepromino-negativos ($P < 0.01$) en 1973, que se incrementa en 1977 ($P < 0.001$). La diferencia entre los valores considerados normales y los pacientes lepromino-negativos fue discretamente significativa en 1973 ($P < 0.05$) aumentando la significación en 1977 ($P < 0.01$). La evaluación estadística se efectuó mediante el test de Student.

DISCUSION

Del análisis de los resultados obtenidos se desprende la existencia de un comportamiento inmunológicamente diferente en los pacientes indeterminados, relacionado con su respuesta cutánea a la lepromina. Esto es coincidente con lo referido en trabajos anteriores (9, 10), pero es destacable la mayor significación de esta diferen-

cia en los estudios realizados en 1977 que en los de 1973, explicable por el hecho de que algunos de los pacientes habían evolucionado a formas polares de la enfermedad, en las cuales está descripta la existencia de una dicotomía inmunológica (6, 8, 12).

Dicha evolución, si bien guarda relación con la característica de forma inicial de la enfermedad que presenta la lepra indeterminada, puede tener diversas explicaciones. La influencia del tratamiento como causante de distintas evoluciones de la enferme-

dad puede ser una de ellas, aún aceptando la existencia de un condicionamiento previo en los pacientes que los oriente hacia uno u otro de los extremos del espectro. De los pacientes que mantuvieron su leprominorreacción negativa en 1977, los cuatro que evolucionaron hacia formas clínicas con déficit de la inmunidad mediada por células (LL y BL) habían hecho abandono del tratamiento específico, lo que hablaría a favor de la hipótesis antedicha, pues de los tres restantes, con tratamiento regular, solo uno evolucionó a la forma BL.

TABLA 1

Caso	Rosetas E		Normales	Lepromina		Evolución	Tratamiento
	Pacientes			1973	1977		
	1973	1977					
1	37%	34%	52%	—	—	LL	Abandonó
2	44%	33%	53%	—	—	LL	Abandonó
3	16%	15%	36%	—	—	LL	Abandonó
4	27%	23%	37%	—	—	BL	Abandonó
5	41%	39%	53%	—	—	BL	Continuó
6	25%	22%	36.5%	—	—	Ind.	Continuó
7	39%	33%	52%	—	—	Ind.	Continuó
8	50%	53%	52%	—	+	BT	Continuó
9	58%	55%	52%	—	+	Ind.	Continuó
10	54%	51%	53%	—	+	Ind.	Continuó
11	61%	59%	52%	+	+	BT	Abandonó
12	52%	51%	42%	+	+	TT	Continuó
13	65%	68%	58%	+	+	TT	Continuó
14	57%	51%	36.5%	+	+	TT	Continuó
15	64%	60%	52%	+	+	TT	Continuó
16	47%	43%	36.5%	+	+	BT	Continuó
17	51%	48%	36%	+	+	Ind.	Abandonó
18	46%	49%	53%	+	+	Ind.	Continuó
19	47%	42%	42.5%	+	+	Ind.	Continuó
20	61%	60%	59%	+	+	Ind.	Continuó
21	56.3%	52%	53%	+	+	Ind.	Continuó
Mé dia	47.2%	44.85%	47.5%				

TABLA 2

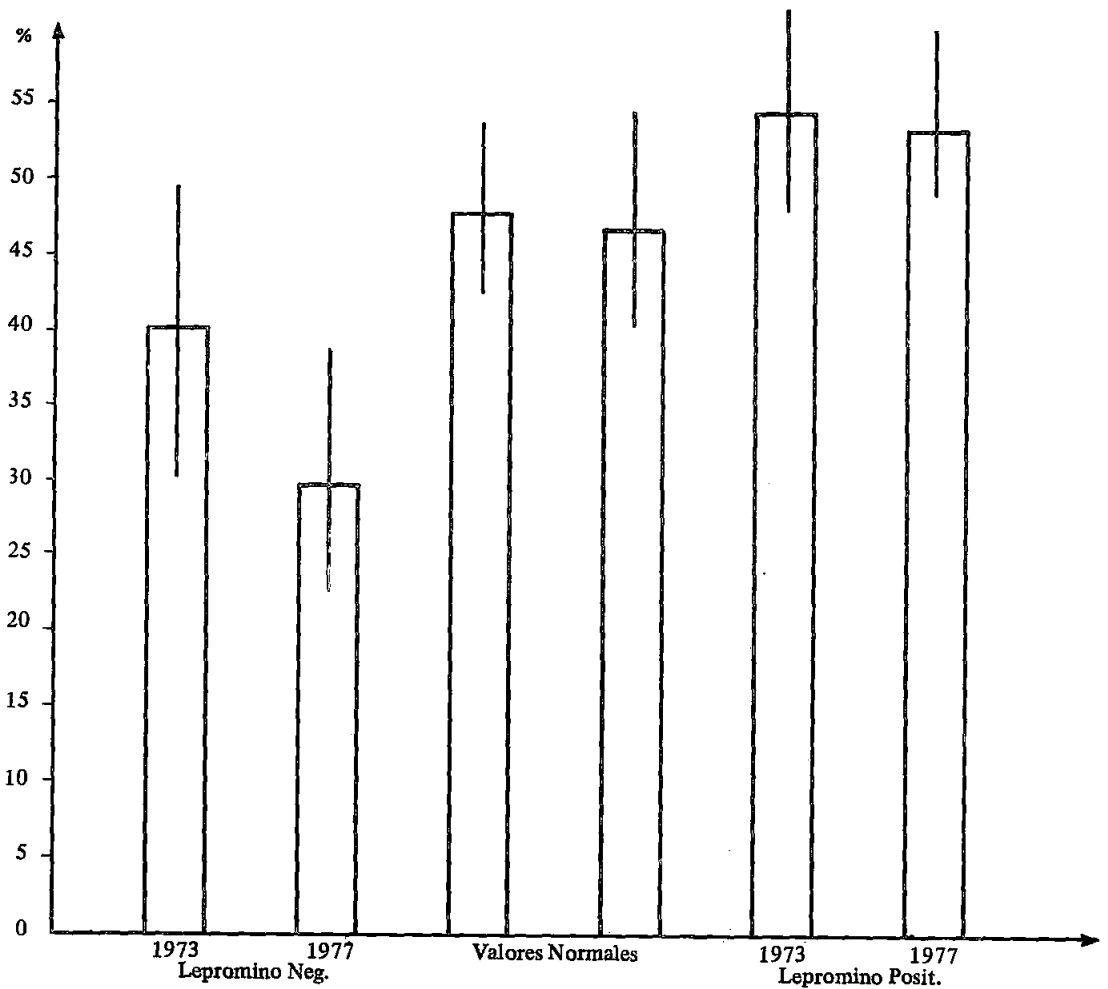
Comparación de Valores Médios de Rosetas E

	1973		1977		Valores normales	
	%	N	%	N	%	N
Lepromino positivos	54.57%	8.06	53.07%	6.85	47.40%	8.92
Lepromino negativos	39.1%	13.3	28.43%	8.53	47.65%	7.74

TABLA 3
Evolución Clínica

	Tratamiento	LL	BL	BT	TT	Ind.
Lepromino positivos	Continuó	—	—	1	4	4
	Abandonó	—	—	1	—	1
Lepromino negativos	Continuó	—	1	1	—	4
	Abandonó	3	1	—	—	—

GRAFICO 1
Comparación de Valores Médios de Rosetas E



Por Ultimo, el viraje de la leprominor-reacción en tres pacientes que se positivizaron, yendo dos de ellos a las cercanías del polo Tr, es digno de considerar, ya que los tres pacientes en cuestión presentaron en 1973 una discrepancia entre su negatividad cutánea a la LBN, y el porcentaje normal de rosetas E observado *in vitro*. Sin hacer una generalización, dado el caso número de casos estudiados, puede hablarse en estos tres pacientes de una

mayor sensibilidad del test *in vitro* como pronóstico de evolución.

Si bien es menester continuar con seguimientos longitudinales como el descripto, y efectuarlos en grupos mayores que el estudiado, la utilidad de un estudio inmunológico completo en los pacientes indeterminados en el momento del diagnóstico es indudable para el pronóstico de la evolución futura del paciente.

SUMMARY — A longitudinal study was made in a group of indeterminate Hansen's disease patients; immunological tests (Mitsuda's reaction and E rosettes formation) and clinical observations were performed in 1973 and in 1977 respectively. A significant difference was observed in the E rosettes formation between "lepromin" positive and "lepromin" negative patients ($p < 0,001$) in 1973; this difference increased ($p < 0,01$) in 1977.

The immune response was related with the evolution to the polar types of the disease, depending or not on specific treatment. Patients presenting normal values of E rosettes in 1973 showed reversal of the Mitsuda reaction suggesting that this test could be used for prognosis.

Key words: Indetermined Hansen's disease. Mitsuda reaction. T lymphocytes. Rosette tests.

REFERÊNCIAS

1. ARCURI, P. B.; USANDIVARAS, R. L.; LOPEZ, C. A.; RIOS, E. Algunas reflexiones acerca del grupo indeterminado. *Leprol.*, 19(2):149-156, 1974.
2. BALIÑA, P. L. & BASOMBRIO, G. Classification des formes cliniques de lépre. *Rev. Bras. Leprol.*, 6(3):225-228, 1938.
3. BARBA RUBIO, J.; SOUZA LIMA, M.; SOUZA LIMA, L.; SOUZA, P. R. Bases patogenéticas de la clasificación sudamericana de la lepra. *Temas Leprol.*, 21(6):3-9, 1974.
4. BIANCO, C.; PATRICK, R.; NUSSENZWEIG, V. A population of lymphocytes bearing a membrane receptor for antigen-antibody-complement complexes. *I. Exp. Med.*, 132(4):702-720, 1970.
5. CAROSELLA, E. D.; MOCHANKO, K.; BRAUN, M. Rosette-forming T cells in human peripheral blood at different ages. *Cell. Immunol.*, 12(2):323-325, 1974.
6. DWYER, J. M.; BULLOCK, W. E.; FIELDS, J. P. Disturbance of the blood T:B lymphocyte ratio in lepromatous leprosy: clinical and immunologic correlations. *N. Eng. J. Med.*, 288(20):1036-1039, 1973.
7. FLIESS, E. L. Inmunología de la lepra. *Temas Leprol.*, 20(59):3-32, 1976.
8. FLIESS, E. L. & BACHMANN, A. E. Alteración de la inmunidad mediada por células en enfermos de lepra. *Rev. Asoc. Argent. Microbiol.*, 9(1):28-36, 1977.
9. FLIESS, E. L.; BACHMANN, A. E.; SABIAIN, M. C.; RUIBAL, A. B. Exploración inmunológica en pacientes con lepra indeterminada. *Rev. Asoc. Argent. Microbiol.*, 7(3) 1975.

Inmunología de la Lepra indeterminada

10. FLIESS, E. L. & CAROSELLA, E. D. Linfocitos T formadores de Rosetas (LFR) en pacientes de lepra inaracterística. *Rev. Leprol. Fontilles*, /0(1):21-25, 1975.
11. FLIESS, E. L. & PACIN, A. M. La respuesta inmunológica a través del espectro clínico de la lepra. In: REUNION LEPROLOGICA DEL CONO SUD, 2.a, Buenos Aires, 1977 apud *Soc. Argent. Leprol.*, /(3):3, 1977.
12. GAJL-PECZALSKA, K. J.; LIM, S. D.; JACOBSON, R. R.; GOOD, R. A. B lymphocytes in lepromatous leprosy. *N. Eng. J. Med.*, 288(20):1033-1035, 1973.
13. GODAL, T.; MYRVANG, G.; STANFORD, J. L.; SAMUEL, D. R. Recent advances in the immunology of leprosy with special reference to new approaches in immunoprophylaxis. *Bull. Inst. Pasteur*, 72:273-310, 1974.
14. HANKS, J. H. Cultivation of *M. leprae* by Soule. Correspondence. *Int. J. Lepr.*, 33(1):104-105, 1965.
15. INFORME de la comisión de clasificación. In: CONFERENCIA PANAMERICANA DE LA LEPROA, 2.a, Rio de Janeiro, 1946 apud *Temas Leprol.*, 6(19):1-11, 1947.
16. JOPLING, W. H. A classification of leprosy. *Leprologia*, 19(2):127-132, 1974.
17. NATH, I.; CURTIS, J.; BHUTANI, L. K.; TALWAR, G. P. Reduction of a subpopulation of T lymphocytes in lepromatous leprosy. *OM. Exp. Immunol.*, 18(1):81-87, 1974.
18. REPORT on the Madrid Congress. Editorial. In: INTERNATIONAL CONGRESS OF LEPRO- LOGY, 6th, Madrid, 1953 apud *Int. J. Lepr.*, 21(4):477-483, 1953.
19. RIDLEY, D. . & JOPLING, W. H. A classification of leprosy for research purposes. *Leprol. Rev.*, 33(2):119-128, 1962.
20. RIDLEY, D. S. & JOPLING, W. H. Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. *Int. J. Lepr.*, 34(3):255-273, 1966.
21. RODRIGUEZ, J. N. Observations on the classification of leprosy. *Int. J. Lepr.*, 15(3):274-302, 1947.
22. SERIAL, A. Lepra indeterminada fisiopatológica y evolución histopatológica. *Leprologia*, 19(2): 144, 146, 1974.
23. SKINSNES, O. K.; GODAL, T.; ABE, M.; JOB, C. K.; PEARSON, J. M. H.; RIDLEY, D. S.; ULRICH, M.; WEISER, R. S. Advances in immunopathology. In: INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 20th, Bergen, 1973 apud *Int. J. Lepr.*, 41(4):456-461, 1973.

Recibido para publicación em Mayo 1978.