

Posible origen de la inmunodeficiencia en la hanseniasis virchowiana

ENRIQUE L. FLIESS (*)

RESUMEN — Las manifestaciones clínicas, así como diversos estudios sobre la inmunidad mediada por células (IMC) muestran una gradación en la respuesta a la infección por *M. leprae*. La misma va desde un polo tuberculoide con respuesta exacerbada de la ICM frente al bacilo hasta un polo virchowiano con déficit de la misma. El déficit mencionado ha dado origen a diversas hipótesis. En el presente trabajo se pesa revista a las posibilidades de una susceptibilidad previa a la infección, condicionada por factores genéticos que controlarían las diferentes formas de respuesta clínica e inmunológica del huésped frente al *M. leprae*. Se plantea la hipótesis de la presencia de un operón que condicionaría una respuesta alterada de los linfocitos T efectores, actuando sobre la fracción de sus receptores de membrana que detecta los heteroantígenos. Se sugiere que dicho operón puede estar vinculado a las regiones K ó D del complejo mayor de histocompatibilidad.

Termos índice: Hanseniasis virchowiana. Inmunidad genética. Histocompatibilidad.

INTRODUCCIÓN

La existencia de respuestas orgánicas diferentes ante la agresión del *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), ya esbozada en las descripciones iniciales de la hanseniasis (28) encuentra su primera confirmación inmunológica en los trabajos de Mitsuda (37) así como en los posteriores de Fernández (23), Wade (55) y Olmos Castro (48).

La introducción de técnicas inmunológicas in vitro aplicadas al estudio de la hanseniasis, permitió perfeccionar el conocimiento sobre la respuesta inmune frente al *M. leprae*. Se acepta en la actualidad la existencia de dos polos, tanto inmunológica como clínica

mente : el tuberculoide y el virchowiano. En medio de ambos se desarrolla un espectro gradual entre las formas clínicas con adecuada inmunidad mediada por células (IMC) cercanas al polo tuberculoide y aquellas con déficit de la IMC, vecinas al polo virchowiano. En base a estos conceptos, Ridley y Jopling propusieron su clasificación espectral de la enfermedad (20, 47) que, si bien presenta el defecto de no dar cabida al tipo indeterminado (44) es usualmente aplicada con fines de investigación.

Los diversos estudios efectuados sobre el particular coinciden en señalar la presencia de un elevado tenor de

(*) Doctor en Ciencias Médicas. Jefe de Laboratorio del Sanatorio Nacional "B. Sommer"; Profesor Adjunto de Biología, Depto. de Física, Científica y Tecnológica, Universidad Nacional de Luján, C.C. 221-6700 Luján, Rep. Argentina.

globulinas en los pacientes virchowianos. La elevación de la fracción alfa-globulina, y su relación con las alteraciones de la IMC es aún motivo de discusión (5, 19, 54). Por el contrario, se acepta generalmente la presencia de un alto tenor de la fracción gamma (inmunoglobulinas G y M) en los mencionados pacientes (1, 31) así como de autoanticuerpos y complejos inmunes de distinto tipo (36, 38, 53). En lo que respecta a la IMC, ya mencionada, los tests *in vivo* e *in vitro* reflejan un déficit de la misma frente al *M. leprae*, no existiendo coincidencia en lo que alia respuesta inespecífica se refiere. (14, 17, 25, 41, 46). Esto es coherente con el hallazgo de una disminución de la subpoblación linfocitaria T, observado en los pacientes virchowianos, a diferencia de los tuberculoides (26, 40). En estos últimos las funciones de la IMC se encuentran conservadas tanto frente a estimulantes inespecíficos como frente al *M. leprae*, hallándose en algunos casos una respuesta exacerbada al mismo (24). Los fenómenos de inmunidad sérica en la hanseniasis tuberculoide tampoco presentan alteraciones de importancia.

EL CONTROL GENÉTICO DE LA RESPUESTA INMUNE EN LOS PACIENTES HANSENIANOS

El déficit de la IMC en los pacientes hansenianos ha sido objeto de diversas explicaciones.

Es sugestiva la susceptibilidad de determinada parte de una población a la hanseniasis, considerando una igual exposición entre individuos afectados y aquellos con una adecuada respuesta frente al *M. leprae*. Es probable que la resistencia y susceptibilidad a la hanseniasis estén relacionadas con características genéticas del huésped, no estando bien determinada la ubicación de dicho defecto.

En el presente trabajo se propone una hipótesis tentativa para explicar la fisiopatogenia del defecto de la IMC en el polo virchowiano, a la luz de los conocimientos actuales sobre el problema.

Al radicar el defecto en la subpoblación linfocitaria T, el primer punto en discusión es si se trata de un defecto preexistente o bien adquirido, consecuencia de la presencia del *M. leprae* en el organismo.

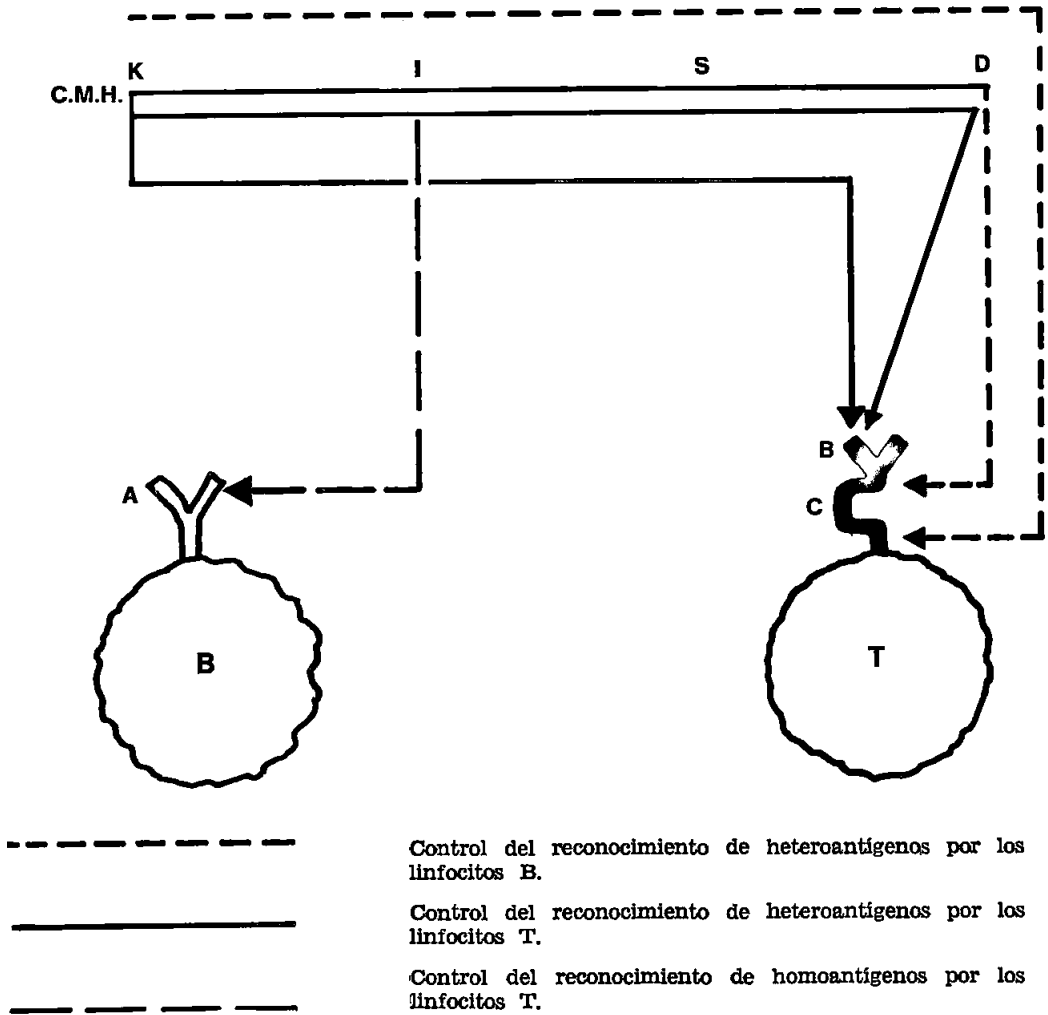
La principal objeción al origen genético del déficit se basa en la observación de hermanos gemelos que desarrollan formas distintas de hanseniasis (20). Si bien esto está en contra de un defecto a nivel de las líneas germinales, no descarta la posibilidad de una alteración en el desarrollo embrionario (18).

El estudio de la regulación genética de la respuesta inmune, permitiría explicar la existencia de un defecto previo en los pacientes virchowianos.

En 1937, Rotberg (48) postuló un "factor natural" (factor N) para explicar la patogénesis de la hanseniasis virchowiana. La hipótesis del factor N coincide con los estudios epidemiológicos, explicando la respuesta positiva frente al antígeno de Mitsuda, en ausencia de exposición (49) y la relativamente bafa incidencia de la hanseniasis virchowiana.

Esta hipótesis puede entroncarse desde un punto de vista inmunológico con un defecto o disfunción de la regulacin genética de la respuesta inmune considerando el funcionamiento de la misma de acuerdo al esquema que se desarrolla a continuación.

El mismo se basa en el modelo de dos senales propuesto por Bretscher y Cohn para la inducción de la inmunidad y la regulación de la respuesta inmune. (12, 13) (Figura 1).



C.M.H.: Complejo Mayor de Histocompatibilidad.

A: Receptor de membrana de linfocito B.

B: Fracción para heteroantígenos del receptor de membrana del linfocito T.

C: Fracción para homoantígenos del receptor de membrana del linfocito T

Fig. 1 — Control Genético del Reconocimiento de Homoantígenos y Heteroantígenos por los Receptores de los Linfocitos T, y los Linfocitos B.

La primera serial es prevista por la unión del antígeno con los receptores de membrana de los linfocitos T y B. La segunda serial la suministran los linfocitos T_h (helpers, o colaboradores) a los linfocitos T_e (efectores), a los linfocitos B o bien a otros linfocitos T_h , como consecuencia de la interacción con el antígeno. Mientras que la capacidad de reconocimiento de los receptores de los linfocitos B cubre una amplia gama de determinantes antigénicos presentes en heteroantígenos no modificados (30), los linfocitos T están restringidos al reconocimiento de los determinantes antigénicos procesados por los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), dependiendo de las regiones K ó D del mismo los T_e y de la región I los T_h (8).

El grado de activación de los linfocitos T_h , responsables de los fenómenos de colaboración en la respuesta inmune, puede depender, aparte de la dosis y vía de administración del antígeno, del número de genes reguladores (genes I) comprometidos.

Se ha planteado también (56) que la producción y amplitud de las variaciones de las plantillas antigénicas dictadas por los genes reguladores de los sectores I (genes I_r), K (genes K_r) ó D (genes D_r) y activadas por los heteroantígenos es función de un conjunto de células estimuladoras, parte de las cuales son móviles.

Si bien ha existido discusión al respecto, las células consideradas más aptas para cumplir ese rol son los monocitos y macrófagos fijos. Estos últimos son las células principales en dicho proceso (52), pero es razonable suponer que un pool móvil y rápidamente reemplazable de monocitos circulantes puede incrementar la eficacia de la primera serial sobre los linfocitos T.

Un posible mecanismo de control de los Bens Ir sobre la respuesta T dependiente es el que se desarrolla a continuación.

Los receptores antigénicos de los linfocitos T_h cubren un rango de variaciones de los determinantes regulados por la región I (antígenos Ia). Respuestas inmunológicamente hajas (depresión de la IgG, por ejemplo) frente a un determinado heteroantígeno pueden depender de la ausencia de una apropiada zona I de genes, que se expresa, ya sea por falta de células estimuladoras, o bien por disminución de la capacidad funcional o bloqueo de los receptores de los linfocitos T_h (8).

Los macrófagos afectados por virus o bacterias pueden actuar como estimuladores de los linfocitos T_e con función memorizadora (27) siendo destruidos por linfocitos T_e específicamente cito-tóxicos (9).

Asimismo se ha observado que los macrófagos que producen variaciones en las plantillas de los antígenos regulados por las regiones K ó D del CMH, y que han incorporado y procesado determinantes antigénicos de origen no viral, pueden ser destruidos por linfocitos T_e .

Los mismos macrófagos pueden también producir las variaciones de las plantillas de los antígenos Ia responsables de la estimulación de los linfocitos T_h . Los linfocitos T_e pueden suprimir las respuestas de los linfocitos T_h (e indirectamente de los linfocitos B) por eliminación de las células estimuladoras. El diferente grado de disminución de la respuesta frente al antígeno puede depender del diferente número de genes Ir comprometidos en la estimulación de los linfocitos T_h . La falta absoluta de respuesta puede ser consecuencia de genes Ir en las células estimuladoras (12).

CONCLUSIONES

En base a lo aquí expuesto puede plantearse que el defecto inmune frente al *M. leprae* observado en los pacientes virchowianos residiría en los genes del complejo o mayor de histocompatibilidad, localizados en las regiones KóD.

El mecanismo de esta alteración podría vincularse con la incapacidad de los macrófagos para procesar las patentes antigénicas del *M. leprae*, o bien con un déficit funcional de los linfocitos T_e, que los impediría cumplir la función represora de los linfocitos B. Esto explicaría la liberación de los linfocitos T_h, que generaría una hiperestimulación de los linfocitos B, a través de las señales uno y dos. Esta hiperestimulación de la función linfocitaria B sería responsable del aumento de anticuerpos circulantes anti *M. leprae* (IgM e IgG) exhaustivamente referido por diversos autores (1, 15, 37, 50).

La primera de las posibilidades expuestas en nuestra hipótesis de trabajo encuentra como principal obstáculo los contradictorios resultados obtenidos por diversos investigadores, al estudiar la relación del CMH con las formas clínicas de la hanseniasis (21, 33). La mayoría de los autores refieren no haber hallado diferencias significativas en los halotipos de pacientes virchowianos, tuberculoides y testigos sanos (7, 45) lo cual se contradice con las observaciones de De Vries. (22), así como con otros estudios genéticos no orientados al CMH (2, 4, 34, 51). De Vries (22) postula la existencia de dos grupos de genes vinculados al CMH, con dominancia incompleta entre sí, cuya presencia determinaría la forma virchowiana en un caso y tuberculoide en el otro, y cuya combinación en distinto grado explicaría las formas intermedias de la enfermedad. Esta hipó-

tesis, con ser atractiva, no explica el mecanismo por el cual se produce la tolerancia inmunológica frente al *M. leprae* en los pacientes virchowianos.

Partiendo de la posibilidad de que el defecto inmunológico de los pacientes de hanseniasis virchowiana residiera en los linfocitos T_h a nivel del receptor antigénico de membrana de los mismos, podría compatibilizarse la existencia de una deficiencia de la IMC (por defecto de la inmuoefectividad y la función represora sobre los linfocitos B) con halotipos de histocompatibilidad no necesariamente desviados de la normalidad.

El sostén de este acerto reside en los estudios de Braun acerca de la naturaleza de los receptores de membrana del linfocito T. (10, 11).

En los mismos se postula una doble configuración estructural de los mencionados receptores, con la correspondiente aplicación funcional.

Existiría una fracción de los mismos, idéntica a los receptores de los linfocitos B, es decir, una inmunoglobulina de membrana, responsable del reconocimiento de los heteroantígenos, en tanto que la segunda fracción, filogenéticamente más antigua, reconocería a los homoantígenos, esto es, cumpliría funciones vinculadas con la histocompatibilidad (32).

Si bien no existe confirmación experimental al respecto, es aceptable suponer que el control genético de ambas fracciones del receptor de membrana depende de dos operones diferentes, los cuales pueden no estar interrelacionados.

Trasladando este modelo a la hanseniasis, podrían explicarse los hechos aparentemente contradictorios a que se hizo mención con anterioridad.

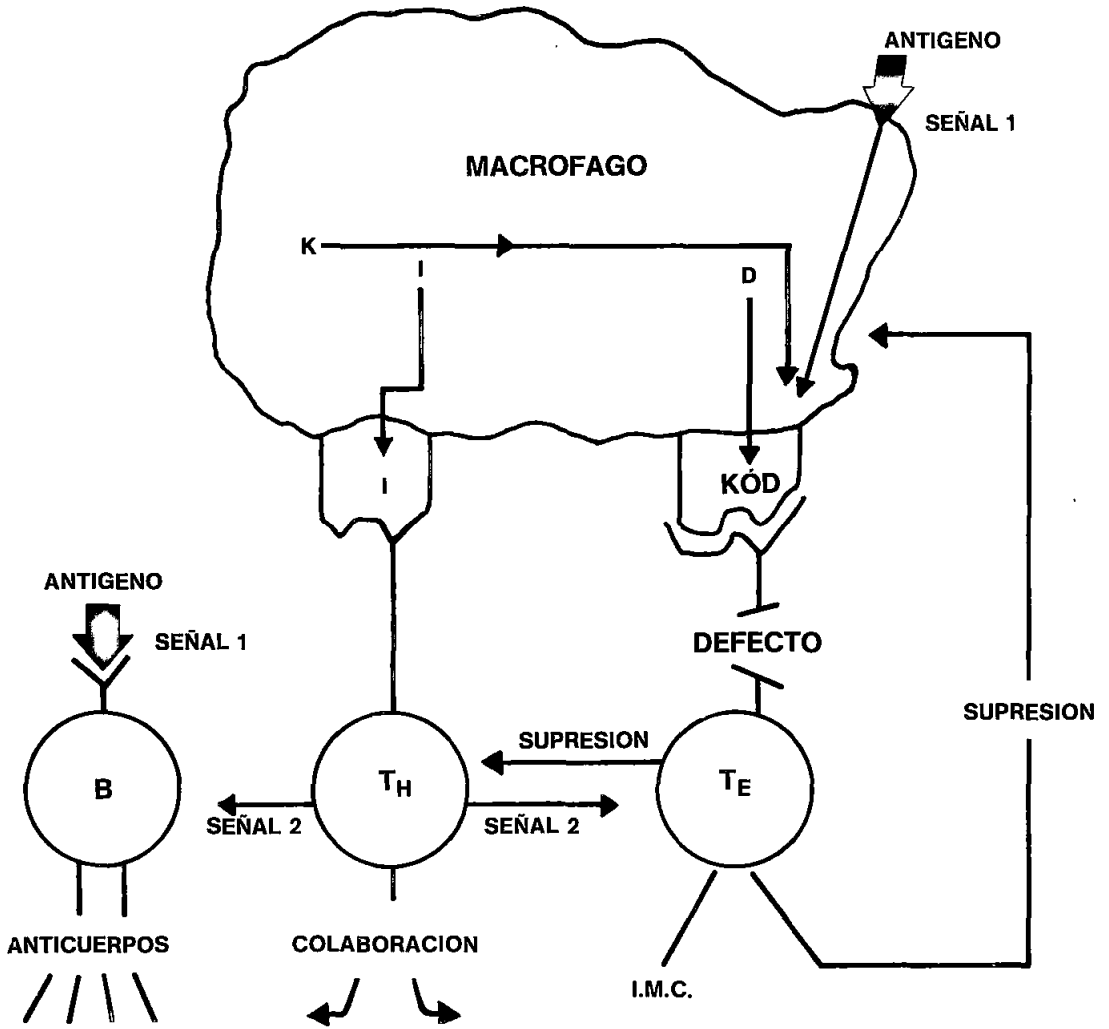


Fig. 2 — Localización del Defecto en la Respuesta Inane frente al *Mycobacterium legrae* de los Pacientes Virchowianos.

La alteración en la fracción del receptor orientada al reconocimiento de heteroantígenos, explicaría la inmunodeficiencia en los pacientes virchowianos. Existen dos posibilidades: que dicho defecto se dirija específicamente a las determinantes antigénicas del *M. legrae*, ó indistintamente a todo hétéroanti-

geno. Los hechos conocidos inclinan a pensar en la posibilidad de un defecto específico de la IMC, siendo las alteraciones de la respuesta inespecífica frente a mitógenos una consecuencia de un posible bloqueo por complejos inmunes (25, 54). La configuración alterada de esta fracción del receptor

de los linfocitos T_e dependería de un grupo de genes recesivos (lo cual explicaría la baja incidencia de la hanseniasis en la población general) y no necesariamente tendría relación con alteraciones de la fracción referida a la histocompatibilidad. Esta teoría es compatible con los ya mencionados hallazgos de De Vries así como con los diversos trabajos que explorara la IMC en consanguíneos (3, 43) ó convivientes de pacientes hansenianos (16, 39) y que arrojan resultados contradictorios entre sí. También quedaría así justificada la elevada proporción de autoanticuerpos observados en el suero de pacientes virchowianos, (53, 57) lo cual dependería de la liberación de los linfocitos T_h, al fallar la función re-
presora. (figura 2).

En resumen, se plantea que la predisposición a la hanseniasis, en sus distintas formas clínicas, estaría genéticamente determinada por tres grupos de alelos (uno para la forma virchowiana, uno para la tuberculoide, y uno para la inmunidad adecuada frente al *M. leprae*). Los dos primeros tendrían dominancia incompleta entre si y serían recesivos con respecto al tercer grupo (22), lo cual explicaría la diferente incidencia según las características raciales de los pacientes, así como la existencia de un espectro intermedio entre las formas polares. La comprobación de esta hipótesis sólo podrá obtenerse mediante la profundización de los estudios inmunogenéticos sobre la hanseniasis.

SUMMARY

The clinical manifestations and some studies about cell-mediated immunity (CMI) demonstrate a graduate response to **M. leprae**, from the Virchowian polar form, with a poor CMI response, to the Tuberculoid polar form, with exacerbated phenomena of CMI. The possibility of a genetic-controlled IMC response to **M. leprae** is reviewed. A hypothesis is suggested that the susceptibility to any type of hanseniasis is controlled by an operon linked to the K or D regions of the **HLA** system. This operon would act as a trigger to the heterosntigen-detecting fraction of the T cells receptors.

Key words: Virchowian hanseniasis. Immunity. Genetics. Histocompatibility.

REFERENCIAS

1. ABE, M. Studies on the antigenic specificity of *Mycobacterium leprae*. 1. Demonstration of soluble antigens in leprosy nodules by immunodiffusion. *Int. J. Lepr.*, 38(2):113-125, 1970.
2. AGARWAL, D.P.; GOEDDE, H.W.; SCHLOOT, W.; FLATZ, G.; ROHDE, R. A note on atypical serum cholinesterase and genetic factors in leprosy. *Hum. Hered.*, 23(4): 370-373, 1973.
3. BALIÑA, L.M.; FLIESS, E.L.; BACHMANN, A.; CARDAMA, J.E.; GATTI, J.C. Similar alterations of lymphoblastic dedifferentiation in lepromatous leprosy patients and their healthy lepromin-negative consanguineous offspring. *Int. J. Lepr.*, 41(1) : 7-13, 1973.
4. BEIGUELMAN, B. Lepromin reaction: genetics studies including twin pair analysis. *Acta Leprol.*, (44) :5-65, 1971.

5. BEIGUELMAN, B.; PINTO JR, W.; PISANI, R.C.B.; KRIEGER, H.; VOZZA, J.A.; EL-GUINDY, M.M. Lymphocyte transformation and lepromatous leprosy. *Ciència e Cultura*, 27(2): 217-220, 1975.
6. BENACERRAF, B.; KAPP, J.A.; PIERCE, C.W.; KATZ, D.H. Genetic control of immune responses in vitro. IV. Conditions for cooperative interactions between nonresponder parental B cells and primed (responder x nonresponder) F,T cells in the development of an antibody response under *Ir* gene control in vitro. *J. Exp. Med.*, 140(1):185-198, 1974.
7. BENACERRAF, B. & MCDEVITT, H.O. Histocompatibility-linked immune response genes. *Science*, 175(4019): 273-279, 1972.
8. BLANDEN, R.V.; DOHERTY, P.C.; DUNLOP, M.B.C.; GARDNER, I.D.; ZINKER-NAGEL, R.M.; DAVID, C.S. Genes required for cytotoxicity against virus-infected target cells in K and D regions of H-2 complex. *Nature*, 254(6497): 269-270, 1975.
9. BLANDEN, R.V.; HAPPEL, A.J.; JACKSON, D.C. Mode of action of *Ir* genes and the nature of T cell receptors for antigen. *Immunochemistry*, 13(2): 179-191, 1976.
10. BRAUN, M. The T-cell receptor: just another hypothesis. *Cell. Immunol.*, 25(1) :1-7, 1976.
11. BRAUN, M. & SAAL, F. The T-cell receptor and cytotoxicity and anti-idiotype antiserum that inhibits a graft-versus-host reaction does not inhibit cell-mediated cytotoxicity. *Cell. Immunol.*, 30(2):254-260, 1977.
12. BRETCHER, P.A. On the control between cell-mediated, IgM and IgG immunity. *Cell. Immunol.*, 13(2):171-196, 1974.
13. BRETCHER, P.A. & COHN, M. Minimal model for the mechanism of antibody induction and paralysis by antigen. *Nature*, 220:444-448, 1968.
14. BULLOCK JR., W.E. & FASAL, P. Studies of immune mechanisms in leprosy. III. The role of cellular ad humoral factors in impairment of the *in vitro* immune response. *J. Immunol.*, 106 (4) :888-899, 1971.
15. BULLOCK JR., W.E.; HO, MIN-FU; CHEN, MEI-JAN. Studies of immune mechanisms in leprosy. II. Quantitative relationships of IgG, IgA, and IgM immunoglobulins. *J. Lab. Clin. Med.*, 75(5):863-870, 1970.
16. CAUZZI, N.; BOTTONI, G.; MORINI, J.C.; LONDNER, M.V. Respuesta cutanea a la lepromina bacilar estandar y a otros antigenos en pacientes de lepra y convivientes. *Leprologia*, 19(1): 11-14, 1974.
17. CHAKRAVARTI, M.R. & VOGEL, F. A twin study on leprosy. *Topics in human genetics*, 1:1-123, 1973.
18. CONVIT, J.; PINARDI, M.E.; ARIAS ROJAS, F. Some considerations regarding the immunology of leprosy. *Int. J. Lepr.*, 39 (2) :556-564, 1971.
19. CONVIT, J. & ULRICH, M. Recent advances in the immunology of leprosy. *Int. J. Dermatol.*, 15(3):157-170, 1976.
20. COOPERBAND, S.R.; BONDEVIK, H.; SCHMID, K.; MANNICK, J.A. Transformation of human lymphocytes: inhibition by homologous alpha globulin. *Science*, 159(3820): 1243-1244, 1968.
21. DASGUPTA, A.; MEHRA, N.K.; GHEI, S.K.; VAIDYA, M.C. Histocompatibility antigens (HL-A) in leprosy. *Int. J. Lepr.*, 41(4) :563, 1973.
22. DE VRIES, R.R.; FAT, R.F.; NIJENHUIS, L.E.; VAN ROOD, J.J. HLA-linked genetic control of host response to *Mycobacterium leprae*. *Lancet*, 2(7999): 1328-1330, 1976.
23. FERNANDEZ, J.M.M. The early reaction induced by lepromin. *Int. J. Lepr.* 8(1): 1-14, 1940.
24. FLIESS, E.L. & BACHMANN, A.E. Alteración de la inmunidad mediada por células en enfermos de lepra. *Rev. Assoc. Arg. Microbiol.*, 9(1) :28-36, 1977.
25. FLIESS, E.L.; BALISTA, L.M.; BACHMANN, A.E.; CARDAMA, J.E.; GATTI, J.C. Estudio de la desdiferenciación blastica en pacientes de lepra tuberculoide *Leprologia*, 18(3) :219-222, 1973.

Posible origen de la inmunodeficiencia en la hanseniasis virchowiana

26. GAJL-PECZALSKA, K.J.; LIM, S.D.; JACOBSON, R.R.; GOOD, R.A. B lymphocytes in lepromatous leprosy. *New Engl. J. Med.*, 288(20):1033-1035, 1973.
27. GARDNER, I.; BOWERN, N.A.; BLANDEN, R.V. Cell-mediated cytotoxicity against ecromelia virus-infected target cells. II. Identification of effector cells and analysis of mechanisms. *Eur. J. Immunol.*, 4 (2) :68-72, 1974.
28. HANSEN, G.A. Spedalskhedens arsager (causes of leprosy). *Norsk. Mag. Laegevid*, 4: 76-79, 1974 apud *Int. J. Lepr.* 23(3):307-309, 1955.
29. JOPLING, W.H. A classification of leprosy. In: JORNADAS ARGENTINAS DE LEPROLOGIA, 8.a, Buenos Aires, 1974 apud *Leprologia*, 19(2):127-130, 1974.
30. KATZ, D.H. & BENACERRAF, B. The function and interrelationships of T-cell receptors, Ir genes and other histocompatibility gene products. *Transplant Rev.*, 22:175-195, 1975.
31. KHULLER, G.K. & SUBRAHMANYAM, D. Antibodies to mannophosphoinositides in leprosy patients. *Int. J. Lepr.*, 38(4):365-367, 1970.
32. KRAMMER, P.H. & EICHMANN, K. T cell receptor idiotypes are controlled by genes in the heavy chain linkage groups and the major histocompatibility complex. *Nature*, 270(5639):733-735, 1977.
33. KREISLER, M.; ARNAIZ, A.; PEREZ, B.; CRUZ, E.F.; BOOTELLO, A. HL-A antigens in leprosy: *Tissue antigens*. 4(3):197-201, 1974.
34. LANGUILLON, J.; LINHARD, J.; DIEBOLT, G. Groupes sanguins: hemoglobins anormales et iepre. *Bull. Soc. Méd. Afr. Noire Lang. Fr.*, 16(4) :581-584, 1971 apud *Trop. Dis. Bull.*, 69(9):916, 1972.
35. LIM, S.D. & FUSARO, R.M. Leprosy. IV. The quantitation of immune globulins (IgG, IgA, and IgM) in leprosy sera. *Int. J. Lepr.*, 96(2) :144-153, 1968.
36. MERKLEN, F.P. & COTTENOT, F. Présence d'anticorps dans les sérums de lépreux. *Communications. Bull. Soc. Path. Exot.*, 62(6) :982-987, 1966.
37. MITSUDA, K. On the value of a skin reaction to a suspension of leprosy nodules. *Japan. J. Dermatol. Urol.*, 19:697-708, 1919 apud *Int. J. Lepr.*, 21 (3) :347-358, 1953.
38. MYRVANG, B.; FEEK, C.M.; GODAL, T. Antimycobacterial antibodies in sera from patients throughout the clinico-pathological disease spectrum of leprosy. *Acta. Path. Microbiol. Scand. Sect. B.*, 82:701-706, 1974.
39. MYRVANG, B.; GODAL, T.; FEEK, C.M.; RIDLEY, D.S. Immune response to *Mycobacterium leprae* in indeterminate leprosy patients. *Acta Path. Microbiol. Scand. Sect., B.*, 81(5):615-620, 1973.
40. NATH, I.; CURTIS, J.; BHUTANI, L.K.; TALWAR, G.P. Reduction of a sub-population of T lymphocytes in lepromatous leprosy. *Clin. Exp. Immunol.*, 18(1) :81-87, 1974.
41. NELSON, D.S.; NELSON, M.; THURSTON, J.M.; WATERS, M.F.R.; PEARSON, J.M.H. Phytohaemagglutinin-induced lymphocyte transformation in leprosy. *Clin. Exp. Immunol.*, 9 (1) :33-43, 1971.
42. OLMOS CASTRO, N. & ARCURI, P.B. Our immunologic and clinical interpretation of the reactions to lepromin. *Int. J. Lepr.*, 31(2) :222-228, 1963.
43. PRICE, M.A.; ANDERS, E.M.; ANDERS, R.F.; RUSSELL, D.A.; DENNIS, E.S. Cell-mediated immunologic status of healthy members of families with a history of leprosy. *Int. J. Lepr.*, 4,9(4) :307-313, 1975.
44. RABELLO, F.E. The indeterminate group of hanseniasis, and its basic connotation: the polar concept. An evaluation and a refutation of the so-called "spectral" approach. *Hansen. Int.*, 1(2) :111-119, 1976.
45. REA, T.H.; QUISMORIO, F.; HARDING, G.; FRIOU, G.; LEVAN, N. Quantitative dinitrochlorobenzene (DNCB) responsivity and phytohemagglutinin (PHA) induced lymphocyte transformation in patients with lepromatous leprosy. *Int. J. Lepr.*, 44(1/2): 250-255, 1976.
46. REIS, A.P.; MAIA, F.; REIS, V.F.; ANDRADE, I.M.; CAMPOS, A.A.S. HL-a antigens in leprosy. *Lancet*, 2(7893) :1384, 1974.

E.L. Fliess

47. RIDLEY, D.S. & JOPLING, W.H. Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. *Int. J. Lepr.*, *J4*(3):255-373, 1966.
48. ROTBERG, A. Some aspects of immunity in leprosy and their importance in epidemiology, pathogenesis and classification of forms of the disease. Based on 1529 lepromin tested cases. *Rev. Bras. Lepr.*, *6*(n. esp.):45-97, 1937.
49. ROTBERG, A.; BECHELLI, L.M.; KEIL, H. The Mitsuda reaction in a nonleprous area. *Int. J. Lepr.*, *18*(2):209-220, 1950.
50. SAGHER, F.; SHESKIN, J.; ZLOTNICK, A.; TURK, J.L. Complement and immunoglobulin determinations in leprosy and lepra reaction. In: INTERNATIONAL LEPROSY COLOQUIUM, Borstel, 1970 apud *Int. J. Lepr.*, *39*(2 pt. 2): 541-553, 1971.
51. SPIELMANN, W.; TEIXIDOR, D.; MATZNETTER, T. Blutgruppen and Lepra bei angolanischen Völkerchaften. *Blut*, *27*(6):426-431, 1973.
52. THOMPSON, J. & VAN FURTH, R. The effect of glucocorticosteroids on the kinetics of mononuclear phagocytes. *J. Exp. Med.*, *131*:429-442, 1970.
53. VAZQUEZ, C.A.; YANTORNO, C.E.; RIERA, C.M. Investigación de anticuerpos antinucleares en sueros de enfermos de Hansen. *Leprologia*, *18*(1): 13-17, 1973.
54. VOZZA, J.A.; BEIGUELMAN, B.; PISANI, R.C.B.; CEZAR, P.C. Transformação dos linfócitos induzida pela fitohemaglutinina e reação de Mitsuda. *Hansen. Int.*, *2*(1):53-59, 1977.
55. WADE, H.W. The lepromin reaction in normal dogs; preliminary report. *Int. J. Lepr.*, *9*(1):39-56, 1941.
56. WALDRON JR., J.A.; HORN, R.G.; ROSENTHAL, A.S. Antigen-induced proliferation of Guinea pig lymphocytes in vitro: functional aspects of antigen handling by macrophages. *J. Immunol.*, *112*(2):746-755, 1974.
57. YANTORNO, C.E.; VASQUEZ, C.A.; RIERA, C.M. Reacciones anómalas auto y hetero-inmunes en enfermos hansenianos y convivientes clinicamente Banos. *Rev. Leprol. Fontiles*, *9*(5):471-482, 1974.

Recibido para publicación en Octubre 1978.