

LA FUNCIÓN HEPÁTICA A TRAVÉS DEL ESPECTRO CLÍNICO DE LA HANSENIASIS

Ana PACIN^{1,2}
Enrique L FLIESS¹
Berta E. LLORENTE¹

RESUMEN — Se estudió la función hepática en 100 pacientes hansenianos agrupados según la clasificación espectral y la presencia o no de episodios reaccionales del siguiente modo; pacientes quiescentes: 20 LL, 13 BL, 7 BB, 9 BT, 12 TT. Pacientes reaccionales: 12 LL, 10 BL, 7 BB, 5 BT, 5 TT. Como grupo testigo se estudiaron 10 individuos sanos no contactantes con pacientes hansenianos y sin antecedentes de patología hepática.

Los resultados obtenidos muestran una hiperproteinemia a expensas de las globulinas sin disminución de albúmina en todas las formas clínicas de la hanseniasis, reaccionales y quiescentes, y un aumento de la actividad enzimática sérica de GPT, GOT y fosfatasa alcalina en los pacientes reaccionales. Estos incrementos de la actividad enzimática caracterizan un daño hepatocelular leve, en que la bilirruhinemia y la prueba de turbidez del timol no presentan alteraciones. Se discuten los mecanismos fisiopatológicos causantes de estas alteraciones, postulándose su vinculación con fenómenos de hipersensibilidad a tipo III y IV.

Palabras clave: Hanseniasis. Actividad enzimática. Pruebas de función hepática.

1 INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente, la hanseniasis ha sido considerada como una afección crónica, en el transcurso de la cual pueden presentarse exacerbaciones agudas, con agravamiento de las lesiones características. Dichas lesiones son de localización predominantemente cutánea, aceptándose, además, la existencia de un compromiso neural, cuya mayor o menor severidad varía según las formas clínicas (COCHRANE, 1961; SKINSNES, 1973).

En la actualidad se acepta la existencia de alteraciones inmunológicas en los pacientes hansenianos, las que configuran un espectro que va desde una

respuesta inmune mediada por células exacerbada en el polo tuberculoide, hasta un marcado déficit de la inmunidad mediada por células en el polo lepromatoso (FLIESS & BACHMANN, 1977; FLIESS & PACIN, 1977; GODAL *et al.*, 1974); en base a estos hechos, y relacionándolos con hallazgos bacteriológicos e histopatológicos, RIDLEY & JOPLING (1966, 1974) enunciaron su clasificación espectral de la hanseniasis, la cual, si bien no ha sido oficializada es aceptada actualmente por la generalidad de los investigadores.

Es lógico pensar que la existencia de un compromiso del sistema inmunitario en las distintas formas clínicas de

(1) IFAC, Departamento de Política Científica y Tecnológica, Universidad Nacional de Luján, Luján, Argentina.
(2) Sanatorio Nacional Baldomero Sommer, General Rodríguez, Argentina.

la enfermedad, debe reflejarse en mayor o menor grado en los distintos órganos de la economía. Por lo tanto, un enfoque fisiopatológico actualizado de la hanseniasis debe caracterizarse como una infección sistémica, en la cual la localización de las lesiones (aparte de piel y nervios periféricos) afecta principalmente a los órganos del sistema inmunitario, existiendo también depósitos de bacilos y aún lesiones en otros órganos de la economía, el principal de los cuales es el hígado.

Este compromiso visceral es explicable por la diseminación bacilar por vía hepática demostrada por diversos autores (DRUTZ et al., 1972; RHODES — JONES, 1963; RIVAS, 1912) al igual que la viabilidad de los bacilos hallados en el torrente sanguíneo, tanto en seres humanos, como en animales de experimentación (KLINGMILLER & SOBICH, 1977; SHANKARA MANJA et al., 1972; STORRS ; 1973).

Los primeros datos que se encuentran en la bibliografía referentes a la presencia de lesiones viscerales en pacientes hansenianos datan de los trabajos de HANSEN & LOOFT en 1894. Numerosas series de necropsias efectuadas posteriormente por otros autores confirman el mencionado compromiso visceral (BERNARD & VASQUEZ, 1973; BLACK, 1938; DESIKAN & JOB, 1968; KEAN & CHILDRESS, 1942; MASANTI et al., 1977; MITSUDA & OGAWA, 1937; POWEL & SWANN, 1955) aceptándose que el mismo es más severo en los pacientes lepromatosos que en las restantes formas clínicas.

En lo que a la patología hepática se refiere, se ha descrito la presencia de hansenomas en las áreas paraportales, con importante infiltración bacilar en las células de Kupffer y en las células endoteliales de los sinusoides hepáticos (MASANTI et al., 1977; POWELL & SWANN, 1955; VERGHESE et al.,

1965). Por el contrario, la mayoría de los autores refieren un escaso o nulo compromiso del hepatocito, en lo que a localización del bacilo respecta. Este tropismo selectivo del *Mycobacterium leprae* por las distintas estructuras hepáticas parecería depender de la diferente temperatura media de las mismas dependiente de la actividad metabólica desarrollada (KIRCHHEIMER et al., 1978; SKINSNES, 1968). Los mencionados hallazgos histopatológicos coinciden con los observados experimentalmente por Kirchheimer y otros en armadillos (*Dasyprocta novemcinctus* Linn) infectados con *M. leprae* (BINFORD et al., 1976; KIRCHHEIMER et al., 1972, 1978). La presencia de lesiones viscerales en las restantes formas del espectro clínico de la hanseniasis ha sido objeto de discusión, habiéndose descrito infiltrados granulomatosos en biopsias hepáticas de pacientes tuerculoides (GUPTA et al., 1974; KOLEY et al., 1974) y borderline (SEHGAL et al., 1972; SOOD & GRUEBER, 1969).

La incidencia de las lesiones antes descritas en el funcionalismo hepático de los pacientes hansenianos ha sido estudiada por diversos autores.

En líneas generales se acepta que no existe un compromiso funcional severo en las formas quiescentes de la hanseniasis (BECHELLI & SAPPUPPO, 1943; KAUR — SURRINDOIA et al., 1974; 1957), refiriéndose alteraciones de las proteínas séricas con discreto aumento de las alfa uno y alfa dos globulinas, con la consiguiente modificación de la relación entre albúmina y globulinas (GATTI et al., 1968; GUPTA et al., 1978; REDDY, 1976).

Los estudios referidos a las transaminasas glutámico-pirúvica y glutámico-oxalacética coinciden en la existencia de un aumento de la actividad sérica de dichas enzimas en los episodios reaccio-

nales de la enfermedad (MOHANTY & MURTY, 1973; PACIN & FLIESS, 1978) pero discrepan en lo que a formas clínicas se refieren (BA- LAKRISHNAN, 1976; TERCIO DE LAS AGUAS & HIERRO RUIZ, 1973).

Algo similar se observa en la bibliografía sobre la actividad sérica de la fosfatasa alcalina, ya que mientras ROSS (1941) y VENKATASUBRAH- MANIAM (1941) refieren no encontrar diferencias significativas entre las distintas formas clínicas de la hanseniasis y los testigos sanos, otros autores describen un incremento de la fosfatasa alcalina sérica en los pacientes lepromatosos, tanto quiescentes como reaccionales (DHOPLE & MAGAR, 1962; NATH & SAHA, 1974) en tanto que trabajos recientes han descripto aumentos significativos de los valores séricos de esta enzima en los episodios reaccionales sin distinción de formas clínicas (KAPOOR & GUPTA, 1974; PACIN & FLIESS, 1979).

En base a lo aquí expuesto, se encaró el presente estudio con el propósito de establecer una correlación entre la función hepática y las distintas formas clínicas de la hanseniasis, de acuerdo a la clasificación espectral de Ridley y Jopling (JOPLING, 1974; RIDLEY & JOPLING, 1966) tomando como otra variable de importancia la presencia o no de episodios reaccionales a repetición en los casos estudiados.

2 MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron estudiados un total de 100 pacientes hansenianos en tratamiento en el Sanatorio Nacional Baldomero Sommer de General Rodríguez, Provincia de Buenos Aires (internados y ambulatorios). Los mismos fueron agrupados clínica, histopatológica y bacteriológicamente según la clasificación

de Ridley y Jopling, y la presencia o no de episodios reaccionales a repetición en el transcurso de su enfermedad de la siguiente forma:

1 — *Pacientes quiescentes.*

Lepromatosos polares (LL)
20 (14 hombres y 6 mujeres)
Borderline lepromatosos (BL)
13 (8 hombres y 5 mujeres)
Borderline (BB)
7 (5 hombres y 2 mujeres)
Borderline-tuberculoid (BT)
9 (5 hombres y 4 mujeres)
Tuberculoides (TT)
12 (8 hombres y 4 mujeres)

2 — *Pacientes reaccionales*

Lepromatosos (LL)
12 (7 hombres y 5 mujeres)
Borderline-lepromatosos (BL)
10 (5 hombres y 5 mujeres)
Borderline (BB)
7 (3 hombres y 4 mujeres)
Borderline-tuberculoides (BT)
5 (2 hombres y 3 mujeres)
Tuberculoides (TT)
5 (3 hombres y 2 mujeres)

Como grupo testigo fueron seleccionadas diez personas residentes en la ciudad de Lujan, Provincia de Buenos Aires, que no presentaban antecedentes de contacto con pacientes hansenianos. En todos los casos se descartó la existencia de afecciones hepáticas, alcoholismo, 6 ingestión de medicación hepatotóxica en el pasado 6 en el momento de efectuar los estudios.

Se llevaron a cabo las siguientes determinaciones :

— *Determinación de proteínas séricas totales.* Se aplicó el método de Biuret modificado (Weichselbaum, 1946).

— *Fraccionamiento de las proteínas séricas totales.* Se efectuó el método de fraccionamiento electroforético sobre gel de acetato de celulosa (Cellogel) usando como buffer veronal sódico en una concentración de 8,24 g/l, efectuando coloración con Ponceau (CASTAGNINO, 1968) La decoloración y elución de llevó a cabo con Acido acético (Weichselbaum, 1946).

— *Determinación de valores séricos de transaminasas glutámico pirúvica y glutámico oxalacética (GPT y GOT).* Se aplicó el método fotocolorimétrico de REITMAN & FRANKEL (1957) efectuando incubaciones de 30 y 60 minutos a 37°C respectivamente para la GPT y la GOT. Fueron utilizados los equipos provistos por Wiener Lab. de Rosario, Argentina.

— *Determinación de valores séricos de fosfatasa alcalina.* Se aplicó el método fotocolorimétrico de BESSEY *et al.*, (1946) efectuando incubación a 37°C durante 30 minutos. Se utilizaron los equipos provistos por Boehringer Argentina S.A. En este caso, como en el anterior, los resultados fueron expresados en miliunidades internacionales por mililitro (mUI/ml).

— *Prueba de floculación del timol.* Efectuada según la técnica de MC LAGAN (1944) los resultados se expresaron en unidades turbidimétricas (UT) (SHANK & HOAGLAND, 1946). Se utilizaron los equipos provistos por Wiener Lab. de Rosario, Argentina.

— *Determinación de la bilirrubina sérica:* Se determinaron los valores séricos de la bilirrubina total, la bilirrubina directa y la bilirrubina indirecta, aplicando el método colorimétrico de JENDRASSIK & GROF (1938). Se utilizaron los equipos provistos por Wiener Lab. de Rosario, Argentina.

3 RESULTADOS

Los resultados obtenidos se expresan en las tablas 1 a 9 y en las figuras

1, 2, 3 y 4. Para el estudio estadístico de los mismos se aplicó el análisis de la varianza, obteniéndose los siguientes datos :

— *Proteínas totales*

Se observó la existencia de una diferencia significativa entre los valores de los testigos sanos y los de los pacientes hansenianos ($p < 0.01$) no siendo significativa en cambio la comparación de las distintas formas clínicas entre si ($p > 0.3$) ni las de los casos quiescentes y reaccionales entre si ($p > 0.5$).

— *Albúmina*

No se encontraron diferencias significativas comparando los pacientes hansenianos entre si ($p > 0.1$) y con los testigos sanos ($p > 0.3$).

— *Globulinas*

— *alfa 1*

Se observó un aumento altamente significativo de las fracciones alfa 1, en todas las formas clínicas de la hanseniasis, comparadas con los testigos sanos ($p < 0.001$), no siendo significativas las diferencias existentes entre las distintas formas clínicas entre si, ya sean quiescentes o reaccionales ($p > 0.2$).

— *alfa 2 y beta*

Al igual que en el caso anterior existe una elevación significativa de los valores séricos de alfa dos y beta globulinas en relación a los valores normales ($p < 0.01$), no existiendo diferencias significativas entre las distintas formas clínicas ($p > 0.2$).

— *Gamma*

Se observaron diferencias altamente significativas entre los pacientes hansenianos y los testigos sanos

TABLA 1 — Proteínas séricas en pacientes quiescentes
(Valores expresados en gramos %)

FC		Proteínas totales	Albúmina	Globulinas				A/G
				alfa 1	alfa 2	Beta	Gamma	
n=20 LL	Xm	6.70	3.04	0.47	0.51	0.61	1.01	0.53
	\bar{X}	8.40	4.01	0.64	0.87	1.05	1.76	0.94
	XM	9.80	4.89	0.91	1.33	1.50	2.67	1.50
	ES	0.20	0.20	0.02	0.06	0.04	0.09	0.06
n=13 BL	Xm	6.80	2.47	0.47	0.47	0.53	1.24	0.38
	\bar{X}	7.60	3.50	0.56	0.77	0.96	1.65	0.87
	XM	9.00	5.06	0.78	1.53	1.93	3.04	1.66
	ES	0.10	0.20	0.03	0.07	0.09	0.10	0.08
n=7 BB	Xm	7.50	2.64	0.25	0.53	0.68	1.23	0.54
	\bar{X}	8.35	4.03	0.55	0.78	1.04	1.93	1.00
	XM	9.30	5.17	0.76	1.28	1.59	2.55	1.22
	ES	0.30	0.30	0.05	0.10	0.11	0.20	0.15
n=9 BT	Xm	6.20	2.02	0.35	0.54	0.65	0.99	0.38
	\bar{X}	7.01	3.91	0.62	0.81	1.01	1.54	1.02
	XM	9.20	5.20	1.10	1.18	1.46	2.20	1.35
	ES	0.30	0.30	0.06	0.06	0.07	0.10	0.10
n=12 TT	Xm	6.60	2.77	0.47	0.52	0.77	0.81	0.54
	\bar{X}	7.79	3.48	0.66	0.96	0.98	1.64	0.85
	XM	9.80	4.28	1.31	1.52	1.42	2.36	1.28
	ES	0.20	0.14	0.06	0.07	0.08	0.10	0.06

Xm: Valor mínimo

XM: Valor máximo

\bar{X} : Valor medio

ES: Error Standard de la media

n: número de casos

A/G: Relación Albúmina/Globulina

FC: Forma clínica

($p < 0.001$) no siendo significativas las diferencias observadas entre las distintas formas clínicas ($p > 0.2$). La comparación entre los pacientes quiescentes y reaccionales mostró valores discretamente más elevados en los casos reaccionales que en los quiescentes, ($p > 0.05$).

— Relación Albúmina/Globulinas

La relación albúmina/globulinas (A/G) se encontró marcadamente alterada

en todas las formas clínicas, comparadas con los valores normales ($p > 0.01$) no siendo significativas las diferencias entre los distintos grupos de pacientes ($p > 0.3$).

— Actividad enzimática sérica (GPT, GOT y fosfatasa alcalina)

Los valores séricos de las mencionadas enzimas no arrojaron diferencias significativas entre los pacientes quiescentes, cualquiera fuera su forma cli-

TABLA 2 — Proteínas séricas en pacientes reaccionales
(Valores expresados en gramos %)

FC	Proteínas totales	Albúmina	Globulinas				A/G	
			alfa 1	alfa 2	Beta	Gamma		
LL n=12	Xm	6.60	2.62	0.51	0.56	0.68	1.15	0.59
	\bar{X}	8.40	4.00	0.59	0.81	0.94	1.95	0.95
	XM	9.70	5.39	0.66	1.00	1.30	2.85	1.22
	ES	0.30	0.20	0.02	0.03	0.02	0.10	0.05
BL n=10	Xm	6.60	2.28	0.50	0.67	0.72	1.38	0.37
	\bar{X}	8.30	3.91	0.63	0.95	1.01	1.85	0.94
	XM	9.40	5.91	1.06	1.76	1.41	2.46	1.69
	ES	0.10	0.30	0.04	0.09	0.06	0.12	0.12
BB n=7	Xm	6.60	2.00	0.50	0.48	0.78	1.22	0.28
	\bar{X}	8.10	3.40	0.65	0.93	1.09	2.02	0.81
	XM	9.20	4.50	0.82	1.50	1.50	3.28	1.27
	ES	0.40	0.30	0.05	0.02	0.09	0.20	0.10
BT n=5	Xm	6.70	2.70	0.54	0.73	0.72	1.34	0.67
	\bar{X}	7.58	3.40	0.61	0.93	1.08	1.52	0.81
	XM	8.50	4.20	0.65	1.17	1.44	1.84	1.08
	ES	0.30	0.20	0.04	0.06	0.10	0.10	0.10
TT n=5	Xm	8.30	2.84	0.61	0.61	0.81	1.36	0.67
	\bar{X}	7.56	3.38	0.68	0.79	0.98	1.73	0.82
	XM	8.30	4.05	0.74	0.92	1.47	2.02	1.00
	ES	0.30	0.06	0.02	0.05	0.12	0.13	0.04

TABLA 3 — Proteínas séricas en testigos sanos
(Valores expresados en gramos %)

n=10	Xm	6.30	3.41	0.20	0.58	0.61	0.95	1.04
	\bar{X}	6.73	3.81	0.23	0.68	0.87	1.14	1.32
	XM	7.10	4.36	0.29	0.80	1.06	1.51	1.59
	ES	0.08	0.09	0.03	0.02	0.03	0.05	0.05

Xm: Valor mínimo
 XM: Valor máximo
 \bar{X} : Valor médio
 ES: Error Standard de la media
 n: Número de casos

A/G: Relación Albúmina/Globulina
 FC: Forma clínica

nica, y los testigos sanos ($p > 0.1$), pero si entre los pacientes reaccionales por un lado y los testigos sanos y pacientes quiescentes por el otro

($p < 0.001$). La comparación de las distintas formas clínicas reaccionales entre si no arrojó diferencias significativas. ($p > 0.3$).

TABLA 4 — Actividad enzimática en suero de pacientes quiescentes
(Valores expresados en m.U.I. por ml)

F.C.		G.P.T.	G.O.T.	F.A.
LL n = 20	Xm	2.40	1.90	11.90
	\bar{X}	6.01	5.07	33.10
	XM	24.10	10.60	76.50
	ES	1.00	0.90	3.00
BL n = 13	Xm	2.40	1.90	18.00
	\bar{X}	6.40	5.80	42.12
	XM	19.30	16.40	113.00
	ES	1.40	1.10	7.20
BB n = 7	Xm	2.60	1.90	11.90
	\bar{X}	7.00	7.39	24.24
	XM	12.05	19.30	35.00
	ES	1.60	2.60	3.30
BT n = 9	Xm	2.40	1.90	11.90
	\bar{X}	5.85	6.13	22.97
	XM	43.40	27.90	36.65
	ES	1.00	1.30	2.30
TT n = 12	Xm	1.00	1.40	13.50
	\bar{X}	4.29	5.20	22.62
	XM	9.60	9.90	29.90
	ES	0.80	0.86	1.40

- Xm: Valor mínimo
- XM: Valor máximo
- \bar{X} : Valor médio
- ES: Error Standard de la media
- n: Número de casos
- G.P.T.: Transaminasa Glutámico-pirúvica
- G.O.T.: Transaminasa Glutámico-oxalacética
- F.A.: Fosfatasa Alcalina

Por último no se encontraron diferencias significativas comparando las distintas formas clínicas de la hanseniasis entre si, y con los testigos sanos, en los valores séricos de bilirrubina ($p > 0.1$) y la prueba de la floculación del timol ($p > 0.1$).

4 DISCUSIÓN

Del análisis de los resultados antes expuestos, se deducen alteraciones en el proteínograma de los pacientes hansenianos, los cuales presentan características propias de los cuadros infla-

TABLA 5 — Actividad enzimática en suero de pacientes reaccionales
(Valores expresados en m.U.I. por ml)

F.C.		G.P.T.	G.O.T.	F.A.
LL n = 12	Xm	15.40	13.20	21.60
	\bar{X}	35.10	32.33	87.20
	XM	96.40	61.70	149.00
	ES	6.00	3.00	9.00
BL n = 10	Xm	11.60	19.00	33.00
	\bar{X}	26.39	31.19	60.57
	XM	58.00	69.10	81.60
	ES	4.00	4.40	5.00
BB n = 7	Xm	24.00	28.00	43.00
	\bar{X}	35.14	46.70	81.70
	XM	67.00	77.10	110.00
	ES	5.00	7.00	8.00
BT n = 5	Xm	19.60	16.00	31.60
	\bar{X}	26.24	32.06	70.90
	XM	34.50	49.30	108.00
	ES	2.50	5.00	3.10
TT n = 5	Xm	24.00	29.00	39.00
	\bar{X}	34.70	36.86	48.98
	XM	44.00	49.30	71.90
	ES	3.00	3.00	6.00

TABLA 6 — Actividad enzimática en sueros normales

n = 10	Xm	4.00	6.00	20.00
	\bar{X}	6.95	10.60	27.60
	XM	11.00	15.00	36.00
	ES	0.70	1.00	1.40

Xm: Valor mínimo
 XM: Valor máximo
 \bar{X} : Valor médio
 ES: Error Standard
 n: Número de casos
 F.C.: Forma Clínica

G.P.T.: Transaminasa Glutámico-pirúvica
 G.O.T.: Transaminasa Glutámico-oxalacética
 F.A.: Fosfatasa alcalina

TABLA 7 — Bilirrubinemia y floculación del timol en pacientes quiescentes

F.C.		Bilirrubinemia (mg %)			Timol (U.T.)
		D.	I.	T.	
LL n = 20	Xm	0.00	1.33	1.33	1.00
	\bar{X}	0.37	5.59	5.96	5.95
	XM	6.00	24.00	30.00	18.00
	ES	0.30	1.00	0.30	1.00
BL n = 13	Xm	0.00	1.33	1.33	2.00
	\bar{X}	0.00	3.87	3.87	5.82
	XM	0.00	8.00	8.00	10.00
	ES	0.00	0.50	0.50	0.90
BB n = 7	Xm	0.00	1.33	1.33	1.50
	\bar{X}	0.00	2.99	2.99	5.20
	XM	0.00	6.00	6.00	18.00
	ES	0.00	0.75	0.75	1.90
BT n = 9	Xm	0.00	1.32	1.66	0.50
	\bar{X}	0.30	4.39	4.80	3.83
	XM	1.40	10.00	10.00	11.20
	ES	0.20	0.90	0.90	1.33
TT n = 12	Xm	0.00	0.50	0.50	1.00
	\bar{X}	0.25	3.87	4.12	3.35
	XM	3.00	17.00	20.00	7.50
	ES	0.20	1.30	1.50	0.60

- Xm: Valor mínimo
- XM: Valor máximo
- \bar{X} : Valor médio
- ES: Error Standard de la media
- n: Número de casos
- F.C.: Forma clínica
- D.: Bilirrubina directa
- I.: Bilirrubina indirecta
- T.: Bilirrubina total
- U.T.: Unidades turbidimétricas

matorios agudos y crónicos en forma simultánea (CASTAGNINO, 1968).

Descartadas las neuropatías en general y las hepatopatías masivas, ya que los valores séricos de albúmina están

dentro de los valores séricos normales, no puede hablarse en base a estos datos de una lesión hepática severa, pero si de una infección crónica y/o aguda. La existencia de un patrón protéico de

TABLA 8 — Bilirrubinemia y floculación del timol en pacientes reaccionales

F.C.		Bilirrubinemia (mg %)			Timol (U.T.)
		D.	I.	T.	
LL n = 12	Xm	0.00	1.33	1.33	1.50
	\bar{X}	0.00	5.24	5.24	5.95
	XM	0.00	10.00	10.00	12.00
	ES	0.00	0.60	0.60	1.30
BL n = 10	Xm	0.00	1.00	1.00	1.00
	\bar{X}	1.10	3.73	4.83	5.90
	XM	11.00	6.00	15.00	12.80
	ES	1.10	0.50	1.20	1.20
BB n = 7	Xm	0.00	1.00	1.00	1.50
	\bar{X}	0.00	3.37	3.37	5.90
	XM	0.00	8.00	8.00	11.00
	ES	0.00	1.00	1.00	1.10
BT n = 5	Xm	0.00	1.33	1.33	1.00
	\bar{X}	0.00	4.40	4.40	3.38
	XM	0.00	8.00	8.00	6.40
	ES	0.00	1.30	1.30	0.90
TT n = 5	Xm	0.00	1.33	1.33	2.50
	\bar{X}	2.80	8.26	11.26	5.30
	XM	8.00	20.00	20.00	8.00
	ES	0.60	3.00	3.00	1.00

TABLA 9 — Bilirrubinemia y floculación del timol en testigos sanos

F.C.		Bilirrubinemia (mg %)			Timol (U.T.)
		D.	I.	T.	
n = 10	Xm	0.00	4.90	4.90	1.80
	XM	0.58	6.65	7.23	4.72
	\bar{X}	1.30	7.60	8.40	10.70
	ES	0.20	0.20	0.33	0.50

Xm: Valor mínimo

 \bar{X} : Valor medio

XM: Valor máximo

ES: Error standard de la media

n: número de casos

D: Bilirrubina directa

I: Bilirrubina indirecta

T: Bilirrubina total

F.C.: Forma clínica

U.T.: Unidades turbidimétricas

infección crónica es compatible con la evolución clínica de la hanseniasis, pero esto no se contradice con los valores proteicos propios de las infecciones agudas observados, ya que estos pueden deberse a las frecuentes infecciones intercurrentes a gérmenes comunes que ocurren en los pacientes hansenianos a nivel de piel, tejido celular subcutáneo, tejido óseo y riñón (BERNARD, 1972; MASANTI *et al.*, 1977; SKINSNES ; 1973). Otra explicación para dicha patente proteica en los pacientes hansenianos clínicamente quiescentes es la posible existencia de episodios reaccionales viscerales sin manifestaciones clínicas "cutáneo-neuro-articulares" (BERNARD, 1972 ; ; BERNARD & VASQUEZ, 1973; MASANTI *et al.*, 1977; MELAMED, 1962, 1975).

Las alteraciones de la actividad enzimática sérica de GPT, GOT y fosfatasa alcalina fueron eferidas por dos de nosotros en trabajos anteriores (PACIN & FLIESS, 1978, 1979) confirmados en el presente estudio.

A este respecto es de destacar la diferencia significativa existente entre los pacientes reaccionales y quiescentes, y la falta de significación que surge de comparar los valores de las distintas formas clínicas.

Los niveles séricos de fosfatasa alcalina observados, descartando la existencia de patologías obstructivas intestinales u óseas concomitantes, permiten señalar la presencia de lesiones hepatocelulares leves o focales, lo cual indica un grado de disfunción hepática no muy severo, pero lo suficiente para alterar la función excretora del hígado (ISSELBACHER, 1973).

Esto es coherente con los niveles elevados de GPT y GOT ya descriptos, representativos de isquemia y/o anoxia del hepatocito (fenómenos ambos que alteran la permeabilidad de la

membrana celular) lo cual puede originar una alteración leve o moderada de la función hepática.

La bilirrubinemia y la turbidez del timol, no arrojan diferencias significativas entre los pacientes hansenianos y los testigos. Esto se corresponde con una lesión hepática leve o focal que no llega a alterar totalmente el metabolismo de la célula hepática (HARPER, 1973) ; SKINSNES, 1968; ISSELBACHER, 1973).

Relacionando los hechos antes descriptos puede postularse la existencia de compromiso hepático en los episodios reaccionales de la hanseniasis, sin distinción de formas clínicas. Desde un punto de vista fisiopatológico el mismo puede explicarse como una consecuencia de fenómenos de hipersensibilidad de tipo III, en los casos cercanos al polo LL (FLIESS, 1976; GODAL *et al.*, 1973; MELAMED & ABULAFIA, 1957; MELAMED & BARCIA, 1958) del tipo I en los próximos al polo TT del espectro (BARNETSON *et al.*, 1976; MYRVANG *et al.*, 1973).

En el primer caso se trata de una capilaritis mediada por inmunocomplejos que al precipitar en *locus minoris resistentiae* (MELAMED, 1962, 1975; MELAMED & ABULAFIA, 1957; MELAMED & BARCIA, 1958) provocan la destrucción del endotelio capilar con las consecuencias antes mencionadas.

En el segundo caso, el daño estaría ocasionado por exacerbaciones de la IMC (FLIESS, 1976).

En los episodios reaccionales estos fenómenos de hipersensibilidad pueden ocasionar daño hepático en forma difusa por anoxia del hepatocito, o bien producir necrosis e isquemia en focos aislados.

La profundización de los estudios aquí expuestos, mediante técnicas que

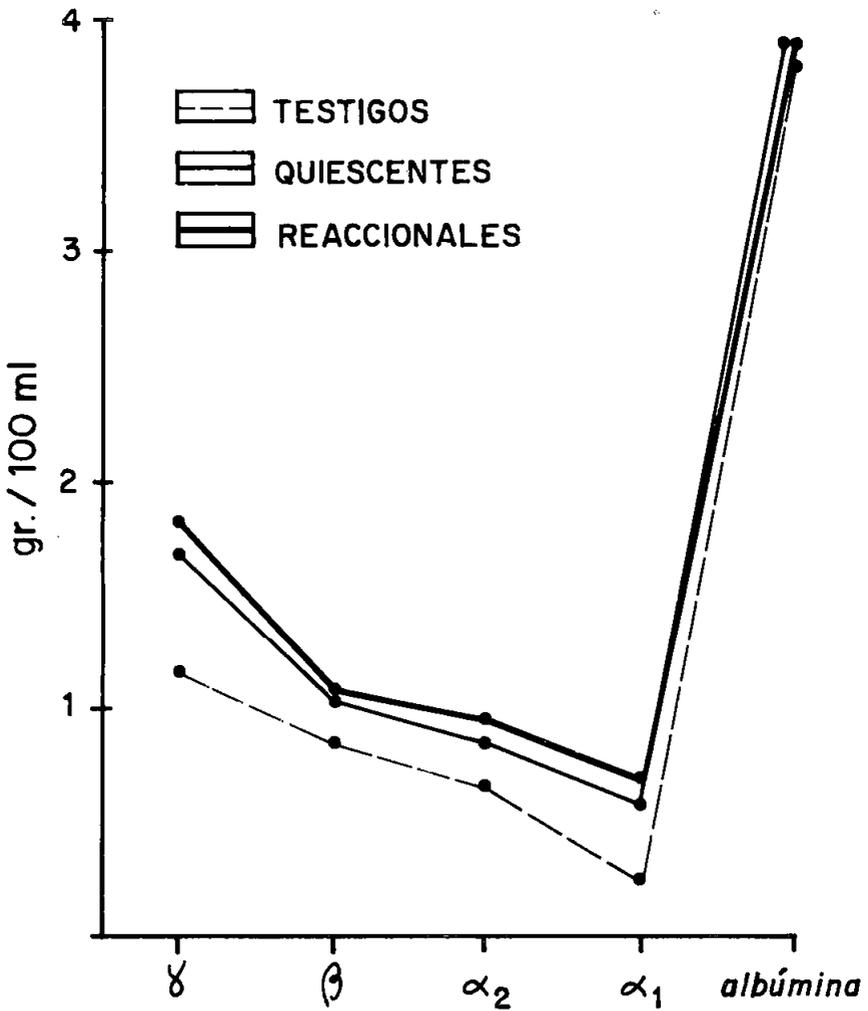
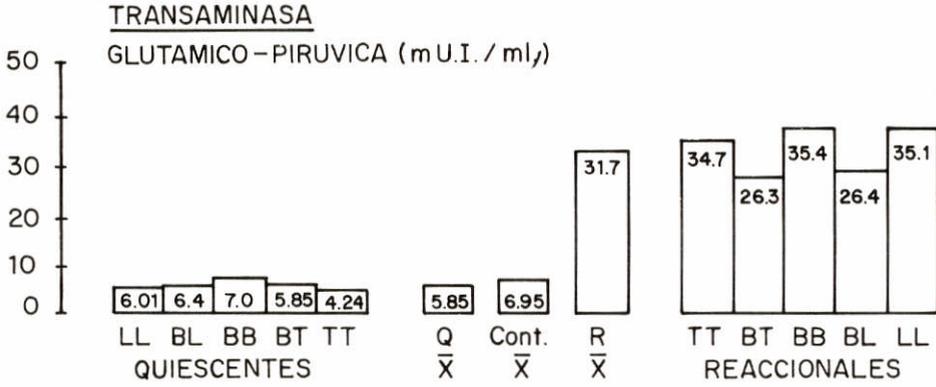
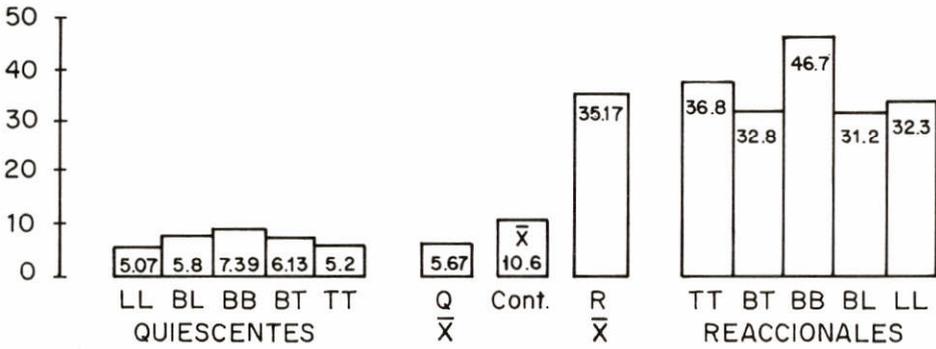


FIGURA I.— Próteínas séricas: Comparación de valores medios.



TRANSAMINASA
GLUTAMICO-OXALACETICA (m.U.I./ml.)



FOSFATASA ALCALINA (m.U.I./ml.)

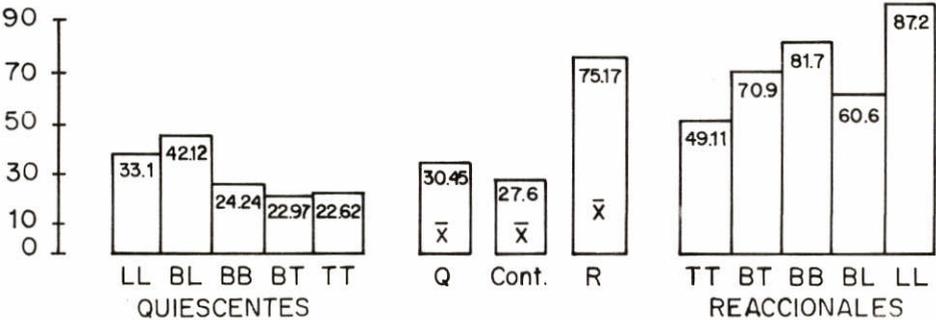


FIGURA 2 — Actividad enzimática sérica: comparación de valores medios de las diversas formas clínicas.

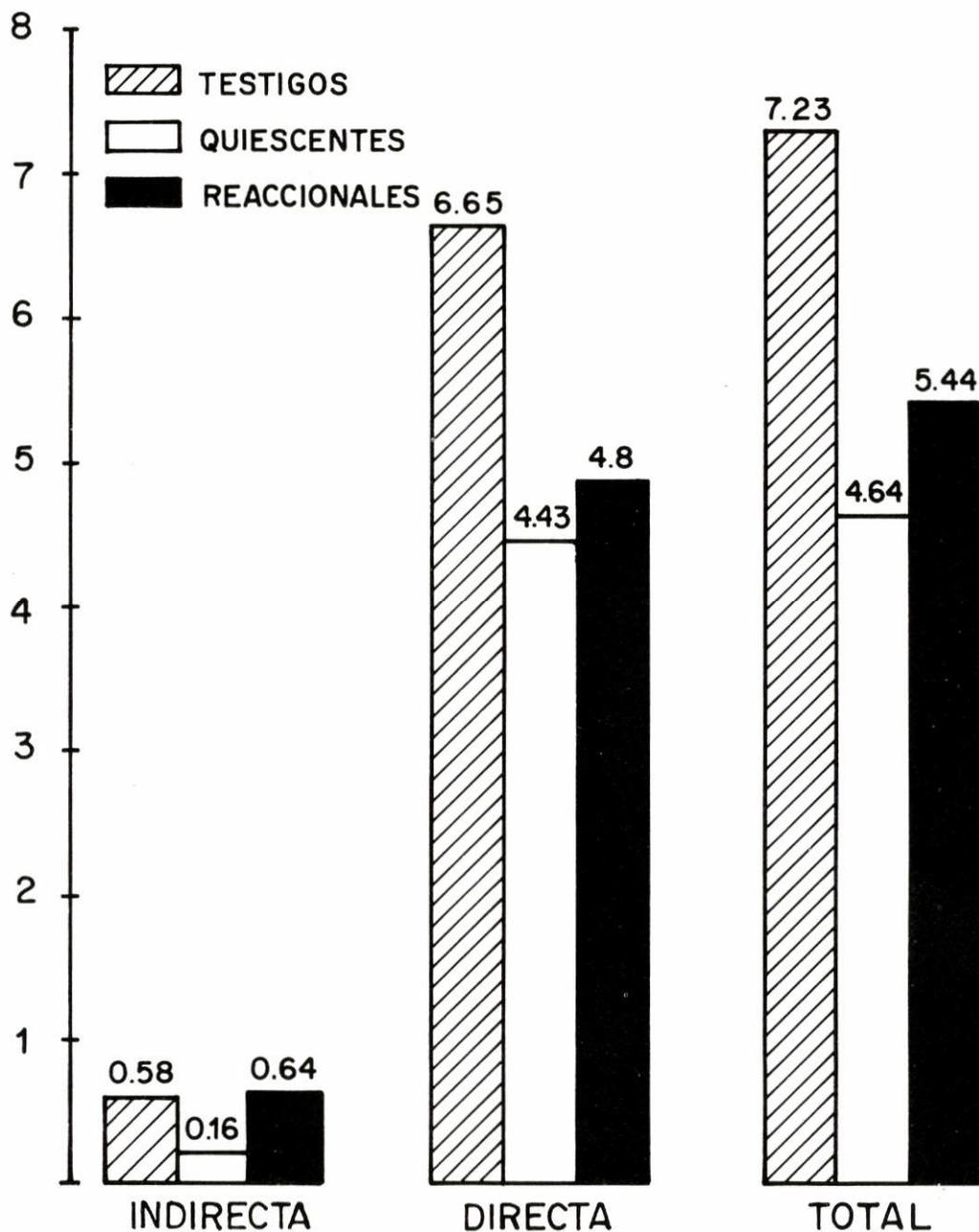


FIGURA 3 — Bilirrubinemia: (mg por 100 ml) comparación valores médios

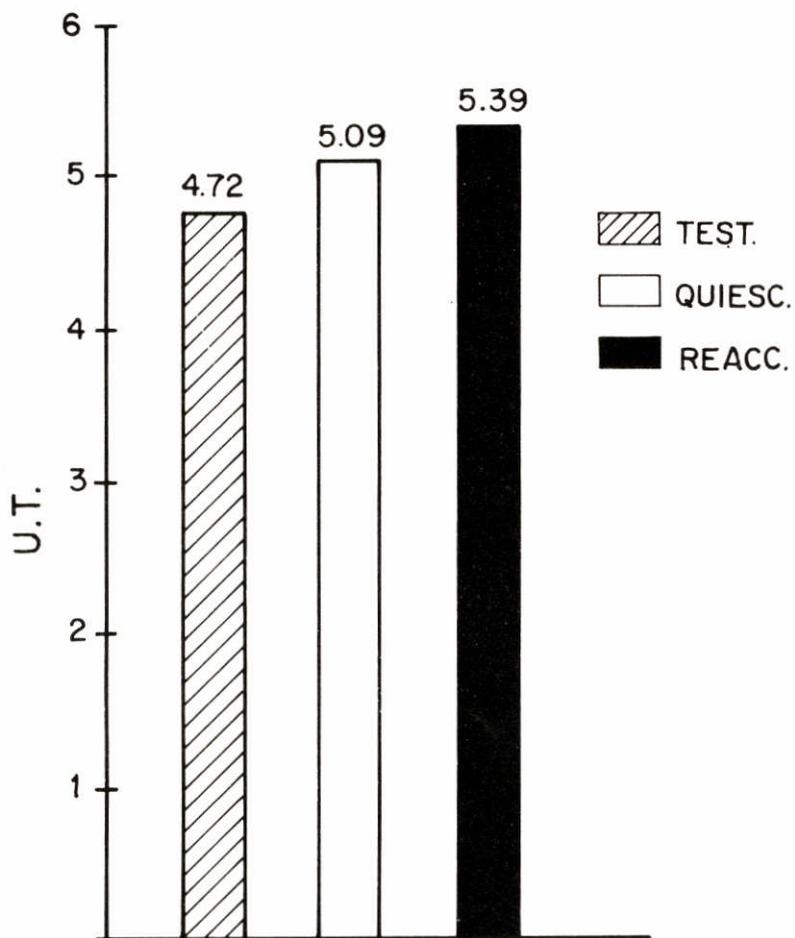


FIGURA 4 — Prueba del timol: comparación valores médios.

permitan el dosaje de otras enzimas cuyos valores séricos se alteran exclusivamente en presencia de daño hepatocelular ; la detección de las diferentes fracciones de las enzimas ya estudiadas ; y, por último la aplicación de métodos centellográficos para determinar la presencia o ausencia de daño hepático focal, permitirán confirmar o

desechar esta interpretación fisiopatológica.

Agradecimientos

Los autores agradecemos al Sr. Francisco J. Scaioti por su colaboración técnica, y al Dr. Abraham Rotberg por su generosa

ABSTRACT — The liver function was studied in 100 hanseniasis patients. They were classified in the following 10 groups: quiescent LL (20 patients), quiescent BL (13 patients), quiescent BB (7 patients), quiescent BT (9 patients), quiescent TT (12 patients), reactional LL (12 patients), reactional BL (10 patients), reactional BB (7 patients) 4 reactional BT (5 patients), reactional TT (5 patients); a comparison was made with a control group (10 healthy individuals). It was found a hyperproteinemia with high levels of globulin and normal levels of albumin in the serum of all clinical forms, and a typical pattern of "light damage hepatic cells" with raised in the enzymatic activity of GOT, GPT and alkaline phosphatase with no changes in turbidity tests and bilirubinemia, in all reactional patients. The physiopathology of this problem and the types III and IV hypersensitivity phenomena are discussed.

Key words: Hanseniasis. Enzymatic activity. Liver function tests.

REFERENCIAS

- AUDISESHA REDDY, M. 1976. Some biochemical aspects of leprosy: a review. *Lepr. India*, 48(3) :277-285.
- BALAKRISHNAN, S. 1976. Biochemical aspects of reactional states in leprosy. *Lepr. India*, 48(4) :406-412.
- BARNETSON, R.S.; BJUNE, G.; PEARSON, J.M.H.; KRONVALL, G. 1976. Cell mediated and humoral immunity in "reversal reactions". In: JOINT LEPROSY RESEARCH CONFERENCE, 10, Bethesda, 1975 spud *Int. J. Lepr.*, 44(1/2) :267-274.
- BECHELLI, L.M. & SAPUPPO, R. 1943. Exploração funcional do fígado dos doentes lepro- matosos com a prova da galactose, Reação de Takata, Reação de Takata-Ucko, Reações de Hijmans V.D. Bergh e prova da santonina. *Rev. Bras. Leprol.*, 11(3) :221-236.
- BERNARD, J.C. 1972. Manifestaciones alérgicas viscerales de la lepra. *Leprologia*, 17(2): 91-102.
- BERNARD, J.C. & BROUNSTEIN, M. 1973. Estudio de la cirrosis hepática en la lepra. *Leprologia*, 18(2) :123-134.
- BERNARD, J.C. & VAZQUEZ, C.A.J. 1973. Visceral lesions in lepromatous leprosy. Study of sixty necropsies. *Int. J. Lepr.*, 41 (1):94-101.
- BESSEY, O.A.; LOWRY, O.H.; BROCK, M.J. 1946. Method for rapid determination of alka- line phosphatase with 5 cubic millimeters of serum. *J. Biol. Chem.*, 164:321-329.
- BINFORD, C.H.; STORRS, E.E.; WALSH, G.P. 1976. Disseminated infection in the nine-band- ed armadillo (*Dasypus novemcinctus*) resulting from inoculation with *Mycobacterium le- prae*. In: JOINT LEPROSY RESEARCH CONFERENCE, 10, Bethesda, 1975 spud *Int. J. Lepr.*, 44(1/2) :80-83.
- CASTAGNINO, J.M. 1968. Electroforesis practice. In: ---. *Electroforesis : aplicaciones biológicas y clínicas*. Buenos Aires, Editorial Universitária de Buenos Aires. cap. 4, p. 63-120.

- CHEKHERDEMIAN, M. 1960. Determinación del colesterol, fosfolípidos, lípidos totales y proteínas totales y proteínas glucoproteínas y lipoproteínas por electroforeses en las distintas formas de lepra. *Leprológia*, 5(2) :69-79.
- COCHRANE, R.G. 1964. Signs and symptoms. In: COCHRANE, R.G. & DAVEY, T.F., ed. *Leprosy in theory and practice*. Bristol, J. Wright. p.251-279.
- DESIKAN, K.V. & JOB, C.K. 1968. A review of postmortem findings in 37 cases of leprosy. *Int. J. Lepr.*, 36(1) :32-44.
- DHOPLE, A.M. & MAGAR, N.G. 1962. Studies in the blood chemistry of leprosy. *Lepr.* 34(4) :299-305.
- DRUTZ, D.J.; CHEN, T.S.N.; LU, W.H. 1972 The continuous bacteremia of lepromatous leprosy. *New Eng. J. Med.*, 287(4) :159-164.
- FLEISS, E.L. 1976. Inmunopatología de la lepra. *Tem. Leprol.*, 20(59) :3-32.
- FLEISS, E.L. & BACHMANN, A.E. 1977. Alteración de la inmunidad mediada por células en enfermos de lepra. *Rev. Asoc. Arg. Microbiol.*, 9:28-36.
- FLEISS, E.L. & PACIN, A. 1977. La respuesta inmunológica a través del espectro clínico de la lepra. *Arch. Argent. Dermatol.*, 27(2/3) :111-116.
- GATTI, J.C.; PETROLITO, J.; CARDAMA, J.E.; CRESPI, H.G.; BIANCHI, O.; KORBEN- FELD, P. 1968. Estudio hepático funcional e histológico en enfermos de lepra. *Leprológia*, 13(1) :6-10.
- GODAL, T.; MYRVANG, V.; SAMUEL, D.R.; ROSS, W.F.; LOFGREN, M. 1973. Mechanism of "reactions" in borderline tuberculoid (BT) leprosy. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Section A* (suppl. 236) :45-53.
- GODAL, T.; MYRVANG, V.; STANFORD, J.L.; SAMUEL, D.R. 1974. Recent advances in the immunology of leprosy with special reference to new approaches in immunoprophylaxis. *Bull. Inst. Pasteur*, 72:273-310.
- GUPTA, J.C.; GUPTA, D.K.; GUPTA, A.K. 1974. Hepatic lesions in leprosy. *Lepr. India*, 46 (4) :226-233.
- GUPTA, S.C.; SINHA, S.N.; SHARMA, D.; BAJAJ, A.B.; BISHT, D.; MEHROTRA, T.N.; GUPTA, R.M. 1978. Serum proteins and immunoglobulins in leprosy. *Int. J. Lepr.*, 46 (1) :9-13.
- HANSEN, G.A. & LOOFT, C. 1894. *Die Lepravon klinischen und pathologisch - anatomischen Standpunkten*. Hamburgo, T.G. Camel Ed. p. 45.
- HARPER, H.A. 1973. *Manual de química fisiológica*. 3.ed. São Paulo, Atheneu. 570p.
- ISSELBACHER, K.J. 1973. Padecimientos del sistema hepatobiliar. In: HARRISON, T.R. *Medicina interna*. 4.ed. México, La Prensa Médica Mexicana. p.1700-1759.
- JENDRASSIK, L. & GROF, P. 1938. Vereinfachte photometrische Methoden zur Bestimmung des Blutbilirubins. *Biochem. Ztschr.*, 297:81-89.
- JOB, C.K.; KIRCHHEIMER, W.F.; SANCHEZ, R.M. 1978. Liver lesions in experimental lepromatoid leprosy of the armadillo. A histopathologic study. *Int. J. Lepr.*, 46(1):1-8.
- JOPLING, W.H. 1974. A classification of leprosy. In: JORNADAS ARGENTINAS DE LEPROLOGIA, 8, Buenos Aires, 1974 apud *Leprológia*, 19(2) :127-132.
- KAPOOR, K.K. & GUPTA, S.C. 1974. Serum cholesterol and alkaline phosphatase in different types of leprosy. *Lepr. India*, 46(3) :152-156.
- KEAN, B.H. & CHILDRESS, M.E. 1942. A summary of 103 autopsies on leprosy patients on the isthmus of Panamá. *Int. J. Lepr.*, 10(n.º esp.) :51-59.
- KIRCHHEIMER, W.F.; SANCHEZ, R.M.; PASCUA, J.P.; WALSH, T. 1978. Quantitative aspects of experimental infection of armadillos with *Mycobacterium leprae*. In: JOINT LEPROSY RESEARCH CONFERENCE, 12, Boston, 1977. apud *Int. J. Lepr.*, 46(1): 109-110.
- KIRCHHEIMER, W.F.; STORRS, E.E.; BINFORD, C.H. 1972. Attempts to establish the armadillo (*Dasypus novemcinctus* Linn) as a model for the study of leprosy. II. Histopathologic and bacteriologic post-mortem findings in lepromatoid leprosy in the armadillo. *Int. J. Lepr.*, 40 (3) :229-242.

- KLINGMULLER, G. & SOBICH, E. 1977. Übertragung menschlicher Leprabakterien auf den Igel. *Naturwissenschaften*, 64:645.
- KOLEY, S.K.; DAS, P.K.; GHOSH, S. 1974. Observations on liver biopsies in tuberculoid cases with a single lesion. *Indian J. Dermatol.*, 20:17-21.
- MACLAGAN, N.F. 1944. Thymol turbidity: new indicator of liver dysfunction. *Brit. J. Exp. Pathol.*, 25:234-241.
- MARUNA, R.F.L.; GRIINDIG, E.; SIMANYI, M.; WEITHALER, K. 1970. Klinischchemische Untersuchungen mit Seren von Leprapatienten. *Ztschr. Tropenmed. Parasit.*, 21 (4) :425-432.
- MASANTI, J.G.; MARTINO, O.A.; CROXATTO, J.O.; BERNARD, J.C.; PtREZ CHADA, R. D.; MÉNDEZ DE FALCON, M.A. 1977. Correlación anatómico-clínica en la lepra lepromatosa. *Tem. Leprol.*, 20(62) :3-54.
- MELAMED, A.J. 1976. Etiopatogenia de la reacción leprosa. *Tem. Leprol.*, 19(56) :15-16.
- MELAMED, A.J. 1962. La reacción leprosa. *Leprologia*, 7(2) :105-123.
- MELAMED, A.J. & ABULAFIA, J. 1957. Fenómenos vasculares en la reacción leprosa. *Med. Panamer.*, 9(9) :1-12.
- MELAMED, A.J. & BARCIA, A. 1958. El proteinograma seriado en la reacción leprosa tratada con hormonas antiflogísticas. *Leprologia*, 3(1) :57-67.
- MITSTJDA, K. & OGAWA, M. 1937. A study of one hundred and fifty autopsies on cases of leprosy. *Int. J. Lepr.*, 5(1) :53-60.
- MOHANTY, H.C. & MURTY, R.S. 1973. Serum transaminase in leprosy *Lepr. India*, 45(3) : 163-166.
- MYRVANG, B.; GODAL, T.; RIDLEY, D.S.; FROLAND, S.S.; SONG, Y.K. 1973. Immune responsiveness to Mycobacterium leprae and other mycobacterial antigens throughout the clinical and histopathological spectrum of leprosy. *Clin. Exp. Immunol.*, 14:541-553.
- NATH, R.L. & SAHA, D. 1974. A thermostable serum alkaline phosphatase. *Clin. Chim. Acta*, 55(1) :5-9.
- PACIN, A. & FLIESS, E.L. 1978. Estudios enzimáticos en pacientes hansenianos. I. Actividad de las transaminasas glutámico pirúvica y glutámico oxalacético. *Hansen. Int.*, 3 (2) : 151-159.
- PACIN, A. & FLIESS, E.L. 1979. Estudios enzimáticos en pacientes hansenianos: actividad sérica de la fosfatasa alcalina. *Leprologia*, 21(1) :46-50.
- POWELL, C. & SWANN, L. 1955. Pathological changes observed in 50 consecutive necropsies. *Am. J. Pathol.*, 31:1131-1147.
- REITMAN, S. & FRANKEL, S. 1957. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Am. J. Clin. Pathol.*, 28(1): 56-63.
- RHODES-JONES, R. 1963. An investigation into bacillaemia in leprosy. *Lepr. Rev.*, 34(1): 26-28.
- RIDLEY, D.S. & JOPLING, W.H. 1966. Classification of leprosy according to immunity. A five group system. *Int. J. Lepr.*, 34(3) :255-273.
- RIVAS, D. 1912. Bacteriemic nature of leprosy. *J.A.M.A.*, 59 (4) :298.
- ROSS, H. 1955. The Blood in leprosy: morphology, chemistry, immunology. Part. II. Chemistry. *Lepr. Briefs.*, 6(1) :26-31.
- ROSS, H. 1941. Serum phosphatase in leprosy. *Int. J. Lepr.*, 9(1) :57-62.
- SEHGAL, V.N.; TYAGI, S.P.; KUMAR, S.; GUPTA, M.C.; HAMEED, S. 1972. Microscopic pathology of the liver in leprosy patients. *Int. J. Dermatol.*, 11(3) :168-172.
- SHANK, R.E. & HOAGLAND, C.L. 1946. Modified method for quantitative determination of thymol turbidity reaction of serum. *J. Biol. Chem.*, 162:133-138.
- SHANKARA MANJA, K.; BEDI, M.M.S.; KASTUR, G.; KIRCHHEIMER, W.F.; BALASUBRAHMANYAM, M. 1972. Demonstration of Mycobacterium leprae and its viability in the peripheral blood of leprosy patients. *Lepr. Rev.*, 48(4) :181-187.

- SKINSNES, O.K. 1968. Comparative pathogenesis of mycobacteriosis. *Ann. New York Acad. Sci.*, 154:19-31.
- SKINSNES, O.K. 1973. Immunopathology of leprosy: the century in review. Pathology, pathogenesis and the development of classification. *Int. J. Lepr.*, 41(3) :329-360.
- SOOD, V.K. & GRUEBER, H.L.E. 1969. Correlation of histopathologic changes in the liver and bone marrow of leprosy patients. *Int. J. Lepr.*, 87(1) :28-39.
- STORRS, E.E. 1973. Leprosy in the nine-banded armadillo. *Ztschr. Tropenmed. Parasit.*, 24(1): 53-65.
- SURRINDER KAUR; CHAKRAVARTI, R.N.; WAHI, P.L. 1974. Liver pathology in leprosy. *Lepr. India*, 46(4) :222-225.
- TERENCIO DE LAS AGUAS, J. & HIERRO RUIZ, J. 1973. Transaminase and Australia antigen in leprosy. In: INTERNATIONAL LEPROSY CONGRESS, 10, Bergen. *Transactions.* apud *Int. J. Lepr.*, 41(4) :566, 1973.
- VAZQUEZ, C.A.; YANTORNO, C.E.; RIERA, C.N. 1973. Investigación de anticuerpos anti-nucleares en sueros de enfermos de Hansen. *Leprologia*, 18(1) :13-17.
- VENKATASUBRAMANIAM, C.S. 1941. Investigations of the biochemistry of leprosy. *Lepr. India*, 13(3) :104-108.
- VERGHESE, A.; JOB, C.K.; PATH, M.C. 1965. Correlation of the liver function with pathology of the liver in leprosy. *Int. J. Lepr.*, 38(3) :342-348.

Aceptado para publicación en Mayo 1980.