

## INTERPRETACION CLINICA DE LAS LEPROMINAS<sup>1</sup>

DR. JOSÉ BARBA RUBIO<sup>2</sup>

Hay tres tipos de leprominas: integral, bacilar y proteica pura. Se conocen tres respuestas del organismo ante ellas inmediata o de Medina; precoz o de Fernández y tardía o de Mitsuda. La lepromina proteica pura nunca da respuesta tardía. En la práctica leproológica la más importante es la reacción de Mitsuda a la que se debe dar un valor "pronóstico" y no "diagnóstico". Si es positiva en un enfermo de lepra, indica que el organismo se defiende y que estamos en presencia de un caso tuberculoide, benigno y no transmisible. Si una persona sana, contacto o no de hanseniano, presenta reacción de Mitsuda positiva ello indica que tiene un grado de resistencia tal a la lepra, que si es absoluta será inmune; si relativa, al infectarse presentará una forma tuberculoide, con las características ya conocidas, pero no será lepromatoso. Estos hechos demuestran la importancia de las leprominas en el control de los contactos y la profilaxis de la lepra. (GAC. MÉD. MÉX. 97: 482, 1967).

SI ANALIZAMOS retrospectivamente los avances alcanzados por la leprología, concluiremos que este padecimiento, conocido desde la más remota antigüedad, enunciado en "papiros" egipcios, milenios antes de Cristo, así como por otros pueblos asiáticos, que ocupa un lugar importante en biblia (Fig. 1), azote de Europa meridional en el medioevo y traída a América por los conquistadores ibéricos y por los es-

clavos africanos y el comercio con Filipinas, muy poco se avanzó científicamente sobre ella.

Fue hasta la segunda mitad del siglo pasado, con los estudios clínicos de Leloir, 1886, las admirables observaciones de Lucio y Alvarado, 1851, (Fig. 2), el descubrimiento del bacilo por Hansen, 1872, y el magistral libro de Jeanselme a principios del presente siglo, cuando la leprología inició su etapa científica.

Fue al finalizar la segunda década del presente siglo, en los albores de la leprología contemporánea, cuando dos médicos japoneses Mitsuda y Hayashi,

<sup>1</sup> Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado el 30 de noviembre de 1966.

<sup>2</sup> Socio correspondiente. Facultad de Medicina de la Universidad de Guadalajara, Instituto Dermatológico de Guadalajara, Jalisco. Secretaría de Salubridad y Asistencia.

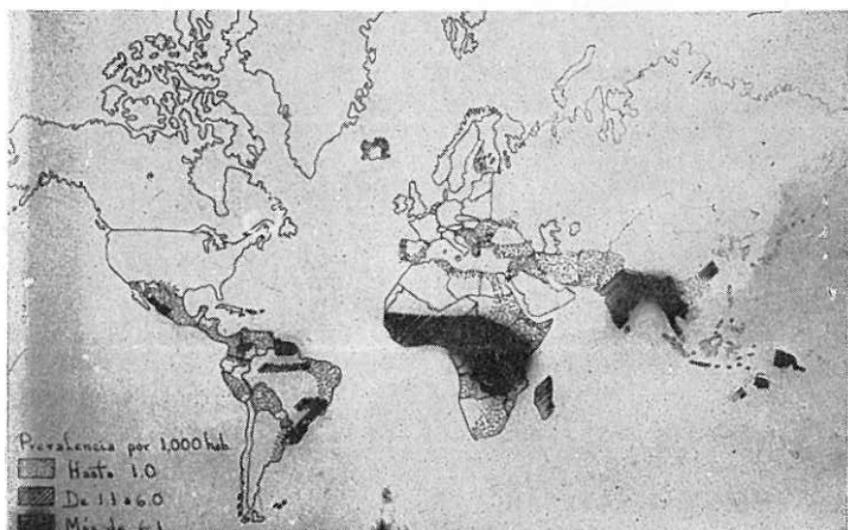


FIG. 1. Distribución de la lepra en el mundo.

prepararon el primer antígeno (nódulos lepromatosos triturados y emulsionados en suero fisiológico conservados con fenol) y lo utilizaron en enfermos o personas presuntas de sufrir lepra.

Ellos buscaban una prueba biológica clínica que les permitiera hacer el diagnóstico precoz del padecimiento y poder así, tempranamente, aislar el caso con fines profilácticos e instituir el tratamiento chaulmoogrico con la esperanza que en ese estadio sí fuese útil, ante los fracasos rotundos obtenidos con todos los fármacos.

A semejanza de las tuberculinas, Mitsuda y Hayashi esperaban que 48 horas después de inyectada por vía intradérmica una décima de c.c. de lepromina, apareciera una pápula en las personas enfermas de lepra, aun en la fase incipiente.



FIG. 2. Dr. Rafael Lucio.

Los resultados obtenidos fueron desconcertantes, ya que a las 48 horas (tiempo en que normalmente se leen todas las intradermoreacciones) no observaron nada digno de mencionar. En cambio, 21 días después de la inyección, notaron que algunos enfermos de lepra que sufrían formas aparentemente benignas y también algunos sanos inyectados, evidenciaron en el sitio de la inyección, nódulos mayores de 5 mm. de diámetro, algunos hasta necrosados, que perduraban algunas semanas y que al desaparecer, dejaban cicatrices.

Al correr del tiempo y progresar otros aspectos de la leprología como la histopatología, bacteriología, epidemiología y fundamentalmente las minuciosidades filigranescas de la clínica en la morfología de las lesiones y la evolución de los hallazgos de Mitsuda y Hayashi, dándole el relevante valor que hoy tiene en el estudio inmunológico de la lepra, tanto en enfermos como en sanos contactos o convivientes de enfermos de lepra.

El corto espacio a que debe ceñirse este trabajo no nos permite mencionar a todos los investigadores que al tema se han dedicado, ni siquiera a los que en poco han hecho progresar esta importante y apasionada rama, y sólo mencionaremos a aquellos que dedicaron su vida al asunto que nos ocupa y que sus investigaciones sirvieron de pilares para la interpretación clínica de las leprominas, que conjuntamente con los estudiosos de las demás ramas de la leprología ya enunciadas, crearon y robustecieron la en sus fundamentos, incontestable "clasificación integral de la lepra" (Fig. 3).

Junto a Mitsuda y Hayashi, figuran los nombres de Fernández, Olmos, Dhymendra, Souza Campos, Souza Lima, Rotberg, Medina y una pléyade de investigadores, entre los que guardan un lugar preponderante los sudamericanos.

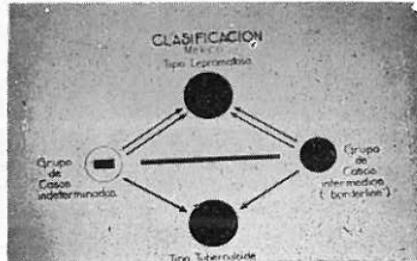


FIG. 3. Esquema clasificación de la lepra. (Dr. Fernando Latapí.)

Siendo la clasificación actual de la lepra de aspecto integral (Fig. 4), en que participan los factores en que se sustenta la Medicina contemporánea como la clínica, bacteriología, inmunología, histopatología, pronóstico y aspecto sanitario, no se puede afirmar que alguna rama tiene supremacía sobre la otra, sino muy por el contrario, se complementan tanto que todas adquieren la misma importancia y de su conjunto se clasifican los casos fundamentalmente en dos tipos: "lepromatosos" y "tuberculoides".

Son los primeros de aspecto típico clínicamente (Figs. 5 y 6), con baciloscopia positiva tanto en raspado de lesiones cutáneas como de mucosa nasal, con estructura lepromatosa (Figs. 7 y 8) (células de Virchow), Mitsuda negativa, de avance progresivo, que no curan espontáneamente y transmisibles.

## CLASIFICACION INTEGRAL DE LA LEPROA.

	CLINICA	BACTERIOLOGIA	INMUNOLOGIA	HISTOPATOLOGIA	EVOLUCION	ASPECTO SANITARIO
Tipo "L" Lepromatoso	Caract. típicas nod. o Difuso	R. L. C. X X X R. M. N. X X X	Mitsuda (-)	Estructura Lepromatosa. Cél. -- Virchow	No curación espontánea.	Casos transmisibles
Tipo "T" Tuberculoide	Caract. típicas Leprides	R. L. C. X (-) R. M. N. (-)	Mitsuda X X X	Estruct. Tde. Cél. epitelioides Cél. Gigantes	Curación espontánea	No transmisibles
Grupo "I" Indeterminado.	Manchas hipocróm. Anestésic. Anhidrót. Alópecias	R. L. C. (-) R. M. N. (-)	Mitsuda (-)	Infiltrado plasmolinfocitario inespecífico	Continúan igual. Curación espontánea ó se definen como L. ó T.	No transmisibles ? Pueden definirse como L. ó T.
Grupo "D" Dimorfo	Aspecto semejante al Tde.	R. L. C. X X R. M. N. X X	Mitsuda (-)	Estruct. Lepromatosa y bosquejo de estruct. Tde.	Se definen como L. No curación espontánea.	Transmisibles.

FIG. 4. Cuadro sinóptico. Clasificación de la lepra.



FIG. 5. Lepromatosis nodular.



FIG. 6. Lepromatosis difusa.

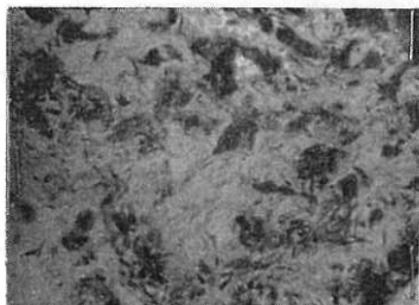


FIG. 7. Bacilos de Hansen en tejidos.

Los segundos también con manifestaciones clínicas típicas (Figs. 9 y 10), baciloscopia negativa o pausibacilar, Mitsuda positiva (Figs. 11 y 12), estructura tuberculoide (células redondas y gigantes) de involución espontánea y

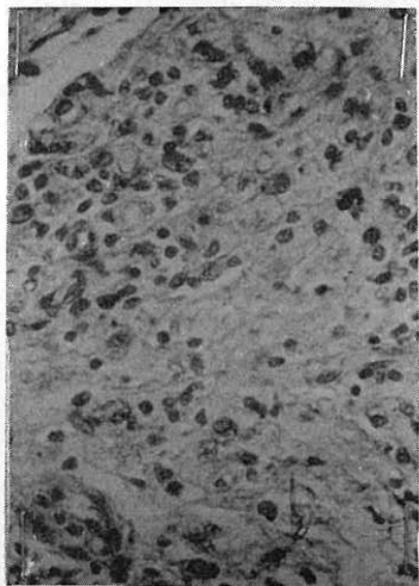


FIG. 8. Estructura lepromatosa.



FIG. 9. Lepra tuberculoide.

no transmisibles hacen de los casos de lepra que se clasifiquen en dos tipos púares o antagónicos.

La mencionada clasificación cuenta además con dos grupos: "indeterminados" (Figs. 13 y 14) y "dimorfos", no bien definidos integralmente, que en-



FIG. 10. Lepra tuberculoide.

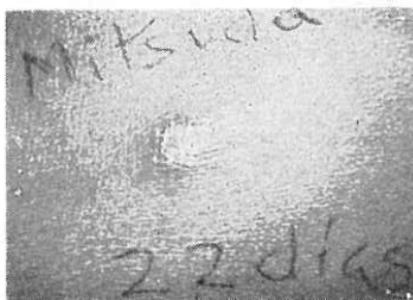


FIG. 11. Reacción de Mitsuda positiva.

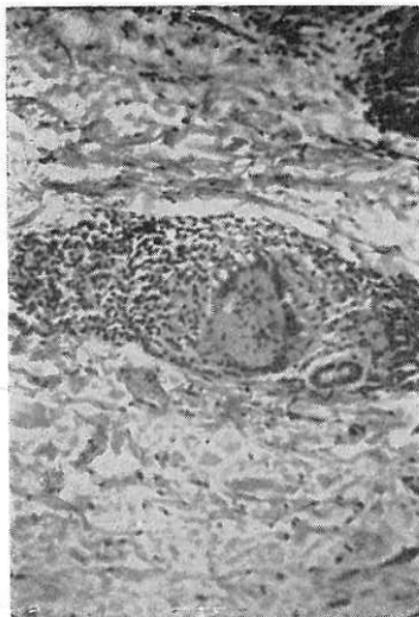


FIG. 12. Estructura tuberculoide.

globa transitoriamente aquellos casos no bien evolucionados o definidos.

Si bien es cierto que para un estudio completo de un caso de lepra se necesita hacerse integralmente bajo las pautas mencionadas, conviene recalcar la im-



FIG. 13. Lepra indeterminada.

portancia de que para un estudio de un contacto, en la inmensa mayoría de los casos, basta un buen estudio clínico y el uso de las leprominas.

A la lepromina preparada por Mitsuda se le añadió el calificativo de "integral", por estar compuesta tanto por



FIG. 14. Lepra dimorfa.

bacilos de Hansen como por detritus celulares. Desde el punto de vista antigénico pudiera decirse que es tosca, ya que por una parte está integrada por proteínas tisulares extrañas añadidas a las bacterias causantes del padecimiento y por la otra, las bacterias están en cantidad no estandarizadas, ya que algunos lepromas los contienen en mayor cantidad que otros.

Estos hechos obligaron a los estudiosos como José M. M. Fernández, de la Argentina, y a Dharmendra, de la India, a preparar otros antígenos más puros, compuestos exclusivamente de *Mycobacterium leprae*.

Ya que el bacilo no era cultivable, obtuvieron el antígeno por expresión de los lepromas, separando los bacilos por procedimientos físicos (disolventes de grasas y centrifugación). Posteriormente son suspendidos en suero fisiológico, esterilizados a baja temperatura y conservados en fenol y estandarizados: 1 gr. de bacilos en 2 litros de suero fisiológico. A este antígeno se le designó como "lepromina bacilar" y se observó que en la práctica se comporta idénticamente a la "lepromina integral".

Avantajando las investigaciones, Fernández entre otros, ideó preparar un antígeno semejante a la "tuberculina", constituido exclusivamente por la porción proteica del *Mycobacterium leprae*, lo que consiguió filtrando la lepromina bacilar por una bujía Chamberlain; obtuvo así la "lepromina proteica pura", cuyo comportamiento en la práctica es completamente diferente a las demás leprominas, ya que nunca provoca la

reacción de Mitsuda o respuesta tardía a la lepromina. De la naturaleza de las respuestas a las leprominas nos ocuparemos más adelante.

Continuando Fernández sus interesantes investigaciones, comprobó que en algunos casos, tanto de enfermos como de sanos, inyectados con lepromina integral, bacilar o proteica pura, presentan respuesta precoz a las 48 horas, consistente en pápula circundada por halo eritematoso, idéntica morfológicamente a la observada en el Mantoux. Este hecho, fundamentalmente el que se presenta también con el uso de la lepromina proteica pura, vino a prevenir a los estudiosos sobre la revisión de la naturaleza de las respuestas a las leprominas.

Manuel Medina en 1944, practicando lepromino-reacciones en lepromatosos difusos puros tipo Lucio, con "fenómeno de Lucio" (capilaritis necrosante) observó otro tipo de respuesta, ésta inmediata, apareciendo de 4 a 6 horas después de la inyección del antígeno y evidenciada por la aparición de una vesícula equimótica circundada por halo eritematoso, ignorándose su significado.

Haciendo memoria de lo expresado hasta aquí, vemos que tomamos tres leprominas: la integral, la bacilar y la proteica pura; además, se conocen tres respuestas cuando se inyectan 0.1 ml. intradérmicamente; de ellas: la inmediata o reacción de Medina; la precoz o reacción de Fernández y la tardía o reacción de Mitsuda.

La reacción de Medina (Fig. 15), consiste en la aparición, 4 ó 6 horas

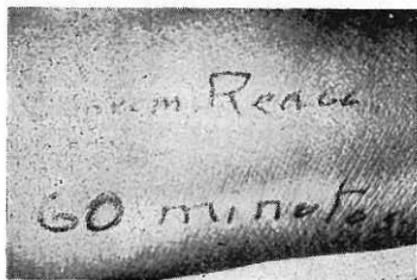


FIG. 15. Reacción de Medina.

después de inyectado el antígeno integral o bacilar por la formación de una vesícula equimótica de 5 o más mm. de diámetro, circundada con un halo eritematoso de 20 o más mm. Esta reacción sólo se presenta en lepromatosos difusos puros con "fenómeno de Lucio" (capilaritis necrosante).

La reacción de Fernández (Fig. 16), consiste en la aparición, 24-48 horas después de inyectado cualquiera de los tres antígenos, de una pápula mayor de 5 mm. de diámetro, circundada por un halo eritematoso cuando menos de 1 cm. de diámetro. Esta respuesta es igual a la reacción de Mitsuda.

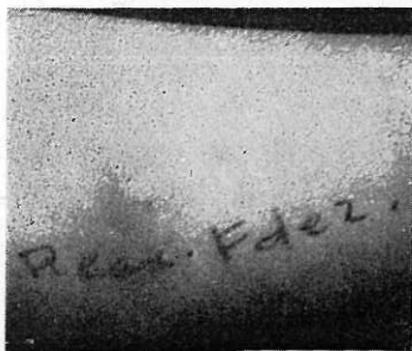


FIG. 16. Reacción de Fernández y Mitsuda.

La reacción de Mitsuda consiste en la aparición 21-30 días después de inyectada sólo las leprominas integral o bacilar, de un nódulo mayor a 5 mm. de diámetro. Si es inferior a 5 mm. se califica de *negativo*; de 5-10 mm. *positivo +*; mayor a 10 mm. *positivo ++*; si además de ser mayor de 10 mm. se presenta con necrosis central, se califica de *positivo +++*.

Nosotros hemos observado esa respuesta desde los 15 minutos después de inyectado el antígeno, en los lepromatosos difusos con o sin reacción con características idénticas a las descritas por Medina que mucho nos recuerdan el "fenómeno de Lucio" en su segunda fase: principio de necrosis central circundada por halo eritematoso tenue.

#### NATURALEZA DE LAS REACCIONES

Iniciaremos por la de Mitsuda, afirmando que ha sido muy discutida, pero que en la actualidad, los criterios tienden a uniformarse; Mitsuda, citado por Lowe y Dharmendra "interpretó la reacción positiva no como el resultado de la exposición a la infección leprosa, sino como indicadora de resistencia de los tejidos al bacilo de Hansen y por lo tanto, carente de especificidad". Muir expresaba el mismo criterio. Souza Lima y Souza Campos no admiten la naturaleza alérgica de la reacción, y creen que "su positividad se debe a una actividad celular dependiente de la inmunidad natural", o dicho de otro modo: es prueba de resistencia o de defensa de los tejidos a la infección. Rotberg, Stein, Pereyra y otros interpretan la positividad como un estado

de alergia "hiperergia" y producida solamente por la exposición a la infección leprosa. Otros más, como Souza Campos, Fernández, Cummings y Williams aceptan la cosembilización cruzada con el *Mycobacterium tuberculosisum*.

#### DISCUSIÓN

Inicialmente nadie discutía la naturaleza alérgica del Mitsuda hasta que apareció la reacción de Fernández. El hecho de que con la lepromina proteica pura nunca aparece el Mitsuda, vino a despertar inquietudes sobre lo que anteriormente se había afirmado: que los casos lepromatosos constituían estados alérgicos y los tuberculoides estados hiperérgicos.

Se sabe que las respuestas antigénicas a intradermoreacciones de tipo "tuberculina" responden de 24-48 hs., morfológicamente constituida por pápula circundada por halo eritematoso. Estructuralmente se observa en todas las intradermo de esta naturaleza, la misma imagen: vasodilatación de los capilares, exoserosis, edema, a veces vesiculación o infiltrado de linfocitos y eosinófilos. En cambio el Mitsuda adquiere su acné de los 21 a los 30 días; morfológicamente es un nódulo, histológicamente está constituido por estructura tuberculoides: células gigantes, circundadas por células redondas (ambas células histiocitárias) y coronando a éstas infiltrados linfocitárics. En fin: la estructura de un Mitsuda positivo es idéntica a la de una lesión de lepra tuberculoides (lépride).

Estos hechos y los que están esclareciendo la patogenia de la lepra nos obli-

gan a creer que la reacción Mitsuda, cuando positiva, está demostrando que el individuo, leproso o sano, se defiende hasta vencer de la infección por *Mycobacterium leprae*, evitando su reproducción y destruyendo la bacteria. (Fig. 17). Dicho poder de defensa contra la cobacteriacea, puede ser natural o adquirido (Factor "N" de Rotberg).

En lo que sí están de acuerdo todos los autores es en clasificar la respuesta precoz o de Fernández (Fig. 18), como un estado de hipersensibilidad tipo tuberculina, afirmándose que su respuesta la determina la porción proteica del *Mycobacterium leprae*, siendo de naturaleza muy semejante a la de las tuberculinas.

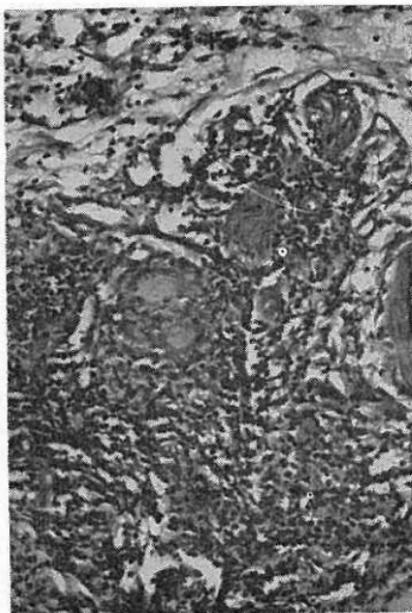


FIG. 17. Estructura de la reacción de Mitsuda.

También se afirma que los lípidos del bacilo de Hansen, son los determinantes de la respuesta tardía o reacción de Mitsuda. Por eso precisamente, por no estar contenida la porción lípida en la pepromina proteica pura, es por lo que nunca se observa el Mitsuda con este antígeno.

Otro asunto importante es conocer la correlación entre los resultados de las reacciones de Fernández y Mitsuda. La mayoría de los autores expresan que cuando un Fernández es positivo, también lo será el Mitsuda, pero hay un porcentaje de más del 10% de Mitsudas positivos con Fernández negativos. Otros autores, los menos, ni siquiera se

atreven a afirmar que todos los Fernández positivos den Mitsudas positivos, sino que hay una discordancia marcada entre ambos y que desde el punto de vista práctico deberíamos atenernos exclusivamente al Mitsuda.

La naturaleza de la reacción de Medina se ignora hasta el momento. Nosotros creemos que pueda deberse a un fenómeno de Shwartzman Sanarelli tisular local, sin que el antígeno entre directamente a la circulación. Semejante interpretación le damos al fenómeno de Lucio.

#### INMUNIDAD O RESISTENCIAS CRUZADAS ENTRE LEPROA Y TUBERCULOSIS

En los países endémicos de tuberculosis y lepra, al efectuar la vacunación con B. C. G. en masa a los niños, se observó que algunos de entre ellos, que antes de la becegeización fueron Mitsudo-negativos, se transformaron en Mitsudo-positivos. Este hecho, de gran alcance profiláctico para ambas campañas ha sido sumamente discutido, defendido y atacado con verdadera pasión con criterios opuestos. A pesar de los años de experiencia que se tienen y de los numerosos trabajos efectuados, las comisiones respectivas en los Congresos Internacionales de Leprología, no se atreven a lanzar veredicto alguno y siempre concluyen que es necesario más tiempo y experiencia para concluir recomendando o reprobando tan discutidos conceptos. Los investigadores que refutan estas ideas afirman que la positividad del Mitsuda con la becegeización es transtoria y de mediana intensidad.

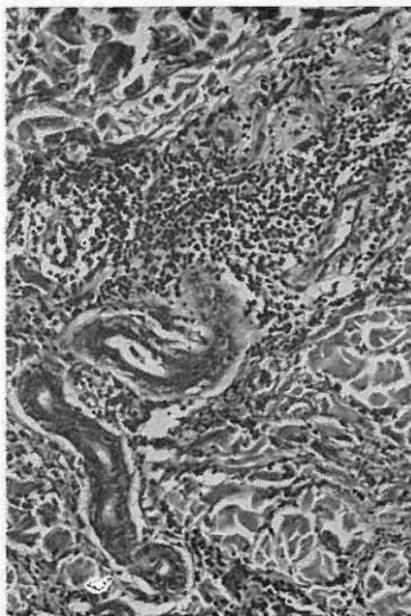


Fig. 18. Estructura de la reacción de Fernández.

## COMENTARIO OFICIAL

DR. FERNANDO LATAPÍ<sup>1</sup>

Agradezco a la Directiva de la Academia que me haya designado para comentar el trabajo de ingreso del señor Dr. José Barba Rubio, socio correspondiente en la ciudad de Guadalajara.

La Academia se ha dado cuenta de que es nacional y no sólo capitalina. Está recorriendo el país e incorporando a ella los valores de la provincia. Siendo México un país en desarrollo, nuestra Academia no debe estar constituida sólo por investigadores especializados, muy importantes sin duda, sino también por otros elementos con gran preparación científica, pero a la cual se agrega algo más: una obra realizada, constructiva y educativa, un cambio importante logrado, en fin, en el medio en que se hayan desarrollado.

Este es el caso del Dr. José Barba Rubio, amigo querido y discípulo, hombre de acción ante todo. Estos, en general derivan hacia la política o los negocios. El por fortuna, siguió siendo médico. Aunque todos recibimos el Curriculum del nuevo Académico, estos papeles son informativos, pero fríos. Por eso me extendiendo en algunos puntos.

En 1942 se inició en Dermatología y Leprología en el Centro Dermatológico Pascua de la ciudad de México. Regresó a su estado natal en 1943, y en Guadalajara "no encontró la mesa puesta". Fue el primer socio correspondiente de la Sociedad Mexicana de Dermatología, rama de la Medicina que así inició su etapa nacional. Aunque pronto se impuso como dermatólogo por sus conocimientos y su personalidad, su principal preocupación era el problema que la lepra representaba en Jalisco. Se encontró con la ignorancia de los médicos y el prejuicio de la población. Ahí estaba solamente el paupérrimo dispensario antileproso de Sahubridad, dos cuartitos y equipo con valor de menos de mil pesos. Soñó con levantar un moderno Instituto Dermatológico y puso manos a la obra. Conociendo lo exiguo de

los recursos oficiales, arrancó con su palabra como única arma, todos los recursos necesarios del Gobierno Federal, del Gobierno Estatal y, sobre todo, de la ayuda privada. Fue así como el Instituto Dermatológico de Guadalajara pudo ser inaugurado en 1947, y desde entonces ha constituido el cuartel general de la lucha contra la lepra en el Occidente del país.

Al recordar estos hechos, el trabajo de ingreso que hemos oído me parece una hoja al viento. Sólo algunos sabemos de qué árbol frondoso se desprendió. Trata un tema muy conocido de los leprologos, todavía discutido por ellos en varios aspectos. La bibliografía, incluye escasas pero importantes publicaciones mexicanas, como "La reacción de Mitsuda". Su estudio comparativo en niños enfermos, testigos y contactos (Hernández Zurita, 1943), y "La reacción de Medinaz en la lepra" (Aguilar López, 1965).

El tema estrechamente ligado a la inmunología de la lepra, en lo especulativo es asunto para nuevos estudios. En lo práctico, la lepromina integral, tal como la hemos usado en México desde 1942, es indispensable para el leprologo y aun para el médico general en las regiones endémicas. Sólo es útil la respuesta tardía o de Mitsuda (1916). No es prueba diagnóstica, clasifica los casos. En lepromatosos, los más abundantes es **negativa** (caso único en Medicina), y en tuberculoideos, **positiva**. La proposición mexicana de hace muchos años, de considerar positiva sólo a la respuesta en forma de nódulo de más de 5 mm., ha sido ya aceptada internacionalmente. Esto termina con muchos errores anteriores. Un punto importante: no está demostrada la acción profiláctica del B.C.G. en la lepra. El que afirma está obligado a probar, y nadie lo ha probado. El tratamiento sulfónico de los casos bacilíferos es la única y efectiva profilaxis. Al recibir la Academia a un nuevo Socio no le hace un honor, no reconoce sus méritos ni lo estimula. Lo incorpora para una labor común, y en todo caso lo señala como un ejemplo.

<sup>1</sup> Académico numerario, Centro Dermatológico "Dr. Pascua", México, D. F.