

REPUBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE HIGIENE
INSTITUTO "FEDERICO LLERAS ACOSTA"

ENSAYOS CON LEPROMINAS FILTRADA Y BACILAR
DESINTEGRADA

(*Reacción precoz*)

(Nota Preliminar).

Por J. Ignacio Chala H. y Federico Lleras Restrepo.

- I. — Generalidades.
- II. — Lepromino-reacción.
- III. — Leprominas filtrada y bacilar desintegrada.
- IV. — Resultados.
- V. — Conclusiones.
- VI. — Referencias.

I

GENERALIDADES

Las investigaciones sobre inmunidad y alergia en la infección leprosa han adquirido en estos últimos tiempos excepcional importancia práctica, hasta el punto de que no es posible adelantar estudios serios sobre esa enfermedad y de manera especial sobre su endemiología y profilaxis, sin tener en cuenta el factor alergia en la lepra.

Igualmente, los resultados de las reacciones con leprominas, asociados con los exámenes clínicos y datos de laboratorio, permitirán orientar la conducta que debe seguirse en el control

periódico de los niños y adultos convivientes en las zonas leprógenas. También estas reacciones son útiles para la clasificación de las formas clínicas de la enfermedad.

Los estados especiales del organismo humano en lo que se refiere a la inmunidad y alergia en la lepra, suministran al clínico indicaciones preciosas. Permiten valorar la resistencia a la infección por el bacilo de Hansen y descubrir las defensas más o menos específicas del organismo.

El conocimiento exacto de esos estados inmuno-alérgicos, observados en los casos de lepra y en personas sanas pero convivientes, aclarará definitivamente muchas incógnitas que presenta la enfermedad y que al decir de los especialistas, son las mismas que contemplaba Hansen en el pasado siglo.

El primero en atribuir a mecanismos fundamentalmente alérgicos los cuadros observados durante el curso evolutivo de la lepra, fué Jadassohn. Este autor anota que los síntomas de la enfermedad en los períodos críticos, tales como tumefacción de las lesiones lepromatosas y regresión parcial consecutiva a esos períodos, son manifestaciones análogas a las observadas en las reacciones tuberculínicas.

La complejidad de las alteraciones tisulares en los diferentes casos de lepra, se explicaría por la correlación existente entre la multiplicación y diseminación del bacilo y las variaciones de la capacidad reactiva del organismo. Así, por ejemplo la forma nerviosa macular de la lepra especialmente la "tuberculoide", sería la expresión de un *proceso inmunológico local* (curación central y extensión periférica de las lesiones cutáneas).

Para descubrir el estado inmuno-alérgico, tanto en enfermos de lepra como en convivientes, es decir, personas que han estado en contacto más o menos prolongado con leprosos, los especialistas sugieren el empleo de reacciones intradérmicas con un antígeno denominado "lepromina", preparado con tejidos leprosos ricos en bacilos de Hansen.

Si admitimos que la reacción positiva indica resistencia del organismo frente a la infección por el "bacilo de Hansen", podemos esquematizar esa reacción así: Lepromina + *Micobacterium leprae* + resistencia orgánica = reacción positiva.

Teniendo en cuenta que los conocimientos relativos al "*Mycobacterium leprae*" y a su ciclo biológico todavía no están bien determinados, hasta el presente no podemos disponer de antígenos puros preparados con cultivos de este germen ácido-resistente, en la misma forma como se obtienen las tuberculinas, partiendo de las distintas cepas de bacilos tuberculosos. Cuando este punto bacteriológico de la lepra quede solucionado defi-

nitivamente, podremos sustituir y sin lugar a críticas, el antígeno denominado "lepromina" por las "leprolinas" preparadas con cultivos puros del bacilo de Hansen. Por ahora en la práctica tenemos que continuar empleando antígenos preparados con lepromas.

Nosotros opinamos que el "*Mycobacterium leprae*" sí ha sido cultivado en medios artificiales por algunos hombres de ciencia. Pero las investigaciones deben continuarse hasta resolver satisfactoriamente el problema. Este es uno de los puntos importantes del programa de labores del "Instituto Lleras Acosta".

Para los trabajos en relación con las leprominas, hasta ahora hemos podido aprovechar en parte el personal de enfermos y convivientes que acuden al consultorio dermatológico del Instituto y el de niñas sanas hijas de enfermos de lepra, atendidas en el "Preventorio Infantil de Sibaté". Es deseo del Instituto extender el uso de la lepromina "estandarizada" en enfermos y convivientes en los focos leprógenos, particularmente en niños sanos hijos de enfermos de lepra y en zonas en donde el material humano es suficientemente numeroso.

En esta nota preliminar damos a conocer únicamente los primeros resultados sobre "*Reacción precoz*", logrados con "filtrado de lepromina" y "lepromina bacilar desintegrada". Dejamos para posteriores comunicaciones lo referente a ensayos con otros antígenos purificados, tales como el "bacilar simple", "proteínico" y lipoidico". Con estas últimas leprominas adelantamos estudios en enfermos y convivientes, con el fin de reunir material de observación suficiente, que permita deducir conclusiones en relación con el valor práctico de las pruebas y particularmente en cuanto al significado de la reacción precoz.

II

LEPROMINO-REACCION

(*Fenómeno de Mitsuda*)

Hayashi y Mitsuda en 1916, ensayaron por vez primera una intradermoreacción en enfermos de lepra. Emplearon como antígeno emulsiones de lepromas, hervidos en solución fisiológica de Cl. Na. y triturados en mortero, después de filtrar a través de gasa. El material así obtenido, lo adicionaban de solución salina en proporción de 1 gramo de triturado por 20 c.c. de solución fenolada al 0.50%. El antígeno así preparado lo aplica-

ron en dosis de 0.1 c.c. por vía intradérmica. Efectuaron la lectura después de 16 a 24 días.

El experimentador comunicó a los especialistas reunidos en Estrasburgo, con motivo de la Tercera Conferencia Internacional de Lepra en el año de 1923, resultados de esa prueba en leprosos y convivientes sanos de lepra. En general este investigador obtuvo reacciones positivas en las formas nerviosas y en convivientes sanos de lepra y negativas en las llamadas en esa época "nodulares", hoy lepromatosas. Después de los primeros ensayos concluyó, que la reacción positiva indicaba resistencia específica a la infección leprosa. Sugirió además, que la aplicación de este producto (lepromina) podía emplearse para inmunizar contra la lepra.

Después de 1932 Kensuke Mitsuda, relata sus experiencias en relación con las inyecciones intracutáneas de gérmenes procedentes de material leproso.

Más tarde, otros investigadores como Mariani, Badger en las Indias Orientales, Cerqueira, Hayashi, Rodríguez y Chiyuto en las Filipinas. Muir, Fernández, Schujman, Rotberg, Nelson Souza Campos y otros especialistas brasileños y argentinos, se han ocupado de estos importantes estudios. Todos usaron leprominas preparadas por técnicas especiales.

En estos últimos tiempos, John Lowe y Dharmendra del Departamento de Lepra en la Escuela de Medicina Tropical de Calcuta, han emprendido muy interesantes y científicas investigaciones sobre la prueba de Mitsuda, llamada hoy 'Prueba de la Lepromina' o "Fenómeno de Mitsuda". Emplean antígenos purificados y preparados con las distintas fracciones del leproma. Estos investigadores han llegado a la conclusión de que la parte activa y específica de la lepromina integral es el bacilo de Hansen. En este sentido Fernández, Serial, Olmos y otros en la Argentina, han continuado estudios.

En el Instituto Lleras desde hace algún tiempo adelantamos trabajos sobre este importantísimo tema, con resultados prometedores.

De acuerdo con estudios practicados hasta el presente por especialistas de solvencia científica, las investigaciones de Mitsuda sobre su reacción intradérmica, han sido confirmadas en parte, pero al mismo tiempo se han presentado nuevos interrogantes sobre interpretación y naturaleza de la reacción. La lectura tardía presenta dificultades en la práctica y por tal circunstancia se adelantan investigaciones sobre "Reacción precoz" con leprominas purificadas.

En Colombia y en el año de 1943, el Dr. Becerra Plazas

efectuó estudios sobre "Reacción de Mitsuda". El trabajo del Dr. Becerra, denominado "Niños convivientes con enfermos de lepra. Observaciones sobre las reacciones de Mitsuda y Mantoux", fué patrocinado por el "Instituto Lleras Acosta" y presentado por su autor como Tesis para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía. Las pruebas de Mitsuda y Mantoux las practicó en un personal de 488 niños convivientes con enfermos de lepra internados en los Asilos de Guadalupe y San Bernardo, en Santander del Sur y en 352 niños de las escuelas de Bogotá, sanos de lepra y los cuales, hasta donde es posible averiguar, no habían tenido contactos con leprosos. Los resultados en general fueron los mismos logrados por los experimentadores antes nombrados.

La prueba de lepromina o "fenómeno de Mitsuda", como actualmente la llama Muir, no es reacción utilizable para el diagnóstico de la lepra. En cambio, puede suministrar datos muy útiles en relación con el pronóstico, evolución, gravedad de la enfermedad y para clasificar el tipo clínico de lepra, de tal suerte que cuanto más intensa es la reacción en un leproso, tanto mejor será el pronóstico de la enfermedad.

Para la mayoría de los que nos hemos ocupado en esta clase de estudios, una lepromino-reacción positiva en convivientes o personas sanas, oriundos de focos leprógenos y practicada de acuerdo con las técnicas aconsejadas y con antígenos convenientemente preparados, la consideramos como indicio de cierto grado de inmunidad o resistencia de esas personas al bacilo de Hansen.

Por este último aspecto la reacción de la lepromina es útil al especialista. Permite averiguar el estado de resistencia a la lepra en los convivientes o personas indemnes de la enfermedad y particularmente en los niños. Nosotros creemos necesario continuar estudios en mayor escala sobre este interesante tema, con el propósito de perfeccionar las técnicas de preparación del antígeno, unificar la lectura de las reacciones y fijar definitivamente el valor práctico que en realidad pueda tener esta prueba cutánea en la lepra y en los convivientes con enfermos.

El alto porcentaje de reacciones positivas con leprominas en personas sanas de lepra y oriundos de países con alto índice de infección, sugiere la hipótesis de que dichas personas están sensibilizadas al bacilo de Hansen. Si esto es así, debemos reconocer que la impregnación leprosa es tan frecuente en los sanos de las comarcas leprógenas, como la observada para la

tuberculosis. Esta hipótesis es digna de tenerse en cuenta en los estudios de endemiología de la lepra.

Muir, Rabello, Rotberg, consideran la prueba de la lepromina como método valioso en la clasificación de los enfermos. En general podemos decir que en el tipo lepromatoso definido la lepromino-reacción es negativa; en el tuberculoide definido del tipo neural, positiva y en la variedad macular simple del tipo neural negativa o débilmente positiva. Algunos especialistas piensan que por medio de inyecciones repetidas del antígeno llamado lepromina, es posible convertir los casos lepromin-negativos en lepromin-positivos. Rotberg sostiene la existencia de un factor que él llama N. Solamente las personas que lo poseen podrían adquirir un grado mayor o menor de inmunidad a la lepra. En 3 casos de los observados por nosotros en el "Preventorio Infantil de Sibaté" y primitivamente "Lepromin-negativos", se hicieron positivos, después de una segunda inoculación del antígeno por vía intradérmica. Este hecho es muy digno de tenerse en cuenta.

En resumen, la prueba intradérmica de la lepromina *no* tiene valor para el diagnóstico de la enfermedad, pero es útil para el pronóstico de la lepra. Algunos como Rotberg consideran el resultado positivo como "indicador de infección pero no de enfermedad" ? Es necesario adelantar otros estudios para dilucidar lo relativo a la inmunización preventiva contra la lepra de personas indemnes de esta grave dolencia. La mayoría de los especialistas admiten que la prueba de la lepromina solamente es útil en los casos de lepra y en los convivientes.

Como los conceptos y opiniones científicas relativas a las reacciones con lepromina no están acordes, es necesario como lo proponen los especialistas y como lo dijimos antes, aclarar las siguientes incógnitas: a) La reacción de la lepromina es verdaderamente de naturaleza alérgica y en caso de que así sea, este estado alérgico es específico al bacilo de Hansen o común al grupo de los bacilos pertenecientes a la familia de las Myco-bacteriaceas ?; b) En caso de que la reacción no sea alérgica, de qué naturaleza sería?; c) El estado alérgico demostrable por esta reacción está íntimamente relacionada con factores hereditarios?; d) La reacción negativa observada en las formas lepromatosas depende de una anergia hereditaria o es semejante a la reacción tuberculínica negativa, observada en casos muy avanzados de tuberculosis?

También creemos conveniente investigar el papel que desempeña la alergia general y local en las reacciones a la lepromina.

Este es el programa de trabajos que adelantamos en el Instituto "Lleras Acosta" en relación con la prueba de la "lepromina", pues esta intradermo-reacción, a pesar de opiniones aisladas sobre su importancia práctica en leprología, todavía está en período de investigación clínica.

También practicamos estudios comparativos con leprolinas, preparadas con cepas de bacilos ácidosresistentes aisladas de material leproso humano.

Nosotros en el Instituto Lleras, hemos practicado la prueba de Mitsuda en un grupo de 64 animales de especies diferentes, incluyendo "perros", con resultado *negativo* tanto para la reacción precoz como tardía, de lepromina integral.

Este hecho está en contra de la hipótesis sostenida por algunos, de que la reacción tardía (Mitsuda) es ocasionada exclusivamente por la acción del mismo antígeno y sin que intervenga la sensibilización previa al "*Mycobacterium leprae*".

Según Fernández de la Argentina la reacción precoz de la lepromina integral (eritema y edema) sería ocasionada por los derivados proteínicos bacilares y similar a la obtenida por Lowe y Dharmendra, por medio de las proteínas puras extraídas del bacilo de Hansen. Cuando es positiva puede considerarse como signo de sensibilización al "*Mycobacterium leprae*".

Fernández y Wade piensan que la reacción de Mitsuda solamente suministra datos sobre la capacidad del organismo, para desarrollar un estado alérgico después de la introducción del antígeno.

Lowe y Dharmendra, demostraron que ambas reacciones, precoz y tardía, son debidas a las proteínas bacilares, solamente que en la tardía el antígeno se libera más lentamente. Esto explica porqué con el antígeno proteínico puro extraído del bacilo, solamente se logran reacciones precoces positivas.

De acuerdo con los estudios hasta ahora efectuados por nosotros, pensamos que los bacilos de Hansen contenidos en los tejidos, utilizados en la preparación de la lepromina, son los responsables tanto de la reacción precoz como de la tardía. El antígeno proteínico soluble, seguramente es la parte específica del bacilo de Hansen

III

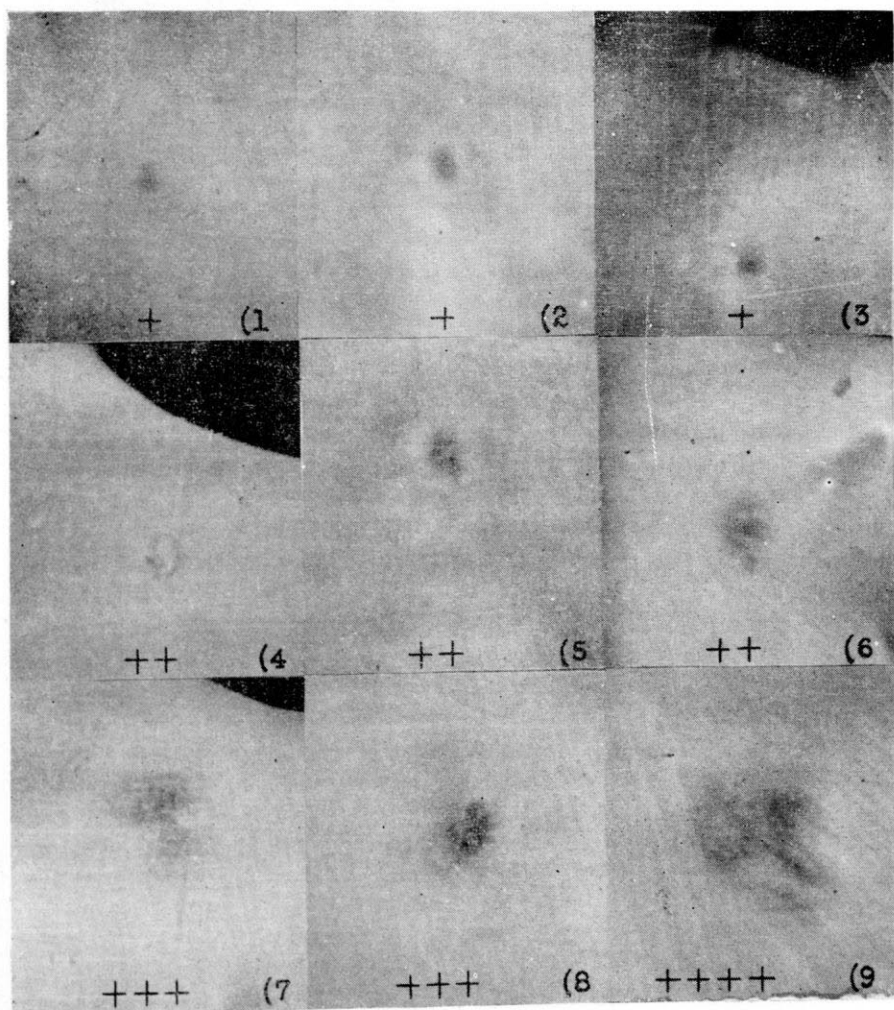
ENSAYOS CON LEPROMINAS FILTRADA Y BACILAR DESINTEGRADA

(*Reacción precoz*)

Teniendo en cuenta que la lectura tardía de la reacción de Mitsuda no está exenta de críticas y con el propósito de verifi-

car trabajos sobre "Reacción precoz" con la "lepromina filtrada" y con "lepromina bacilar desintegrada", seleccionamos un grupo de personas sanas convivientes, así como también varios casos de lepra que presentaban distintas formas clínicas de la enfermedad. Clasificamos los casos de acuerdo con las normas aconsejadas por el Congreso Internacional de El Cairo. Total de casos observados: 182 convivientes y 80 enfermos de lepra.

Como antígenos empleamos: 1) "*filtrado de lepromina*";



Nos. 1, 2 y 3: Reacciones precoces.

Nos. 4, 5, 6, 7, 8 y 9: Reacciones tardías (Fenómeno de Mitsuda).

2) "*Lepromina bacilar*" y 3) "*Lepromina integral*". El primero preparado de acuerdo con la técnica recomendada por Fernández de la Argentina, el bacilar por el procedimiento Lowe y Dharmendra y el último siguiendo la técnica preconizada por Muir. Para este trabajo usamos antígenos frescos del mismo lote. Hemos observado que la lepromina integral pierde su actividad con el tiempo, por tal circunstancia, deben emplearse antígenos de preparación reciente.

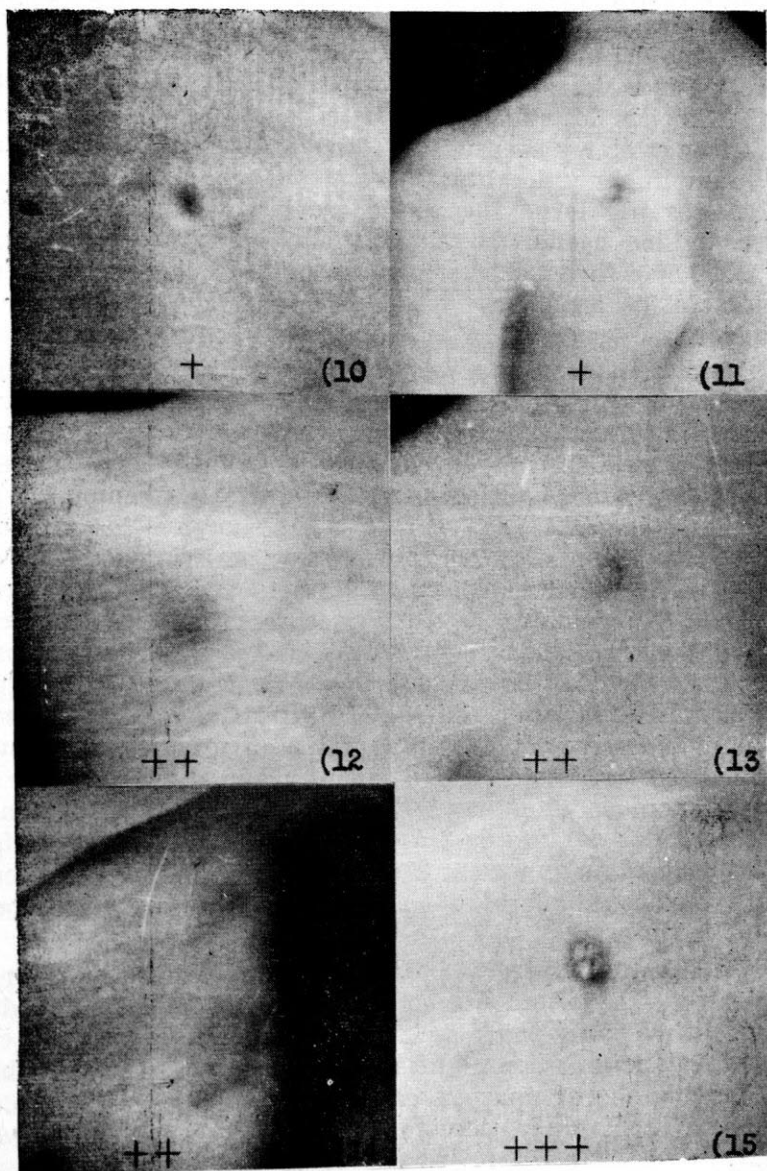
El antígeno "integral" está compuesto de todos los elementos del tejido leproso, tales como bacilos de Hansen, células, tejidos y otros elementos. Según Fernández, el filtrado de lepromina o "lepromina proteica purificada" contiene únicamente sustancias solubles del bacilo de Hansen, separadas por filtrado. La "lepromina bacilar" está compuesta exclusivamente por bacilos de Hansen en su mayor parte desintegrados por triturado prolongado en mortero de ágata.

TECNICA DE PREPARACION DE LOS ANTIGENOS USADOS EN ESTAS EXPERIENCIAS

1) "*Lepromina integral*". Usamos lepromas *muy bacilíferos* procedentes de enfermos *seleccionados* y que no habían sido tratados para la lepra. Creemos que la actividad de la lepromina está en razón directa de su contenido bacilar. *Técnica*: Someter a la ebullición en solución fisiológica de cloruro de sodio el material así obtenido, por espacio de 60 minutos. Cortar los lepromas en pequeños pedazos; secarlos en estufa al vacío; moler el producto desecado en mortero de vidrio o de ágata por tiempo suficientemente prolongado hasta reducirlo a polvo muy fino. Agregar solución fisiológica de cloruro de sodio en proporción de 10 c.c. por 0.40 centigramos de polvo. Moler nuevamente en mortero. Dejar reposar y decantar el líquido. Adicionar de nuevo al residuo solución salina fisiológica y repetir la operación anterior varias veces. Completar la suspensión así preparada a 100 c.c. y agregar 0.50 centigramos de fenol cristalizado y puro. Nosotros sustituimos el fenol por "Merthiolate" "Lilly". Envasar convenientemente en ampolletas de 1 ó 5 c.c. y esterilizar al autoclave a 120° C. por espacio de 45 minutos.

2) "*Lepromina filtrada*". (Fernández y Olmos). Hervir en agua destilada durante 40 minutos lepromas bacilíferos, cortados en pequeños pedazos y sin epidermis. Triturarlos completamente en mortero para reducirlos a una pasta homogénea. Agregar agua destilada hasta un total de 10 c.c. por cada gramo de lepromas; moler nuevamente con el propósito de obtener una suspensión homogénea. Filtrar por algodón o gasa y

luégo a través de bujía. Concentrar este filtrado en estufa a 58° C. y reducir el volumen a la décima parte, hasta obtener una proporción de 1 c.c. de antígeno por gramo de lepromas. Colocar el producto así elaborado en frascos o ampolletas. Fi-



Nos. 10, 11, 12 y 14: Reacciones precoces.
Ncs. 13 y 15: Reacciones tardías (Fenómeno de Mitsuda).

nalmente esterilizar en autoclave a 120° C. por espacio de media hora.

3) "*Lepromina bacilar*". (Lowe y Dharmendra). Triturar en un mortero lepromas ricos en bacilos de Hansen y agregarles cloroformo (50 c.c. para 2 gramos de tejidos). Separar el cloroformo del material triturado. Evaporar al baño maría; suspender este residuo en éter puro y luego centrifugar para separar los bacilos, los cuales se depositan en el fondo de los tubos. Decantar el éter y suspender de nuevo en éter el residuo bacilar. Centrifugar y decantar. Desechar los bacilos así extraídos y triturarlos por largo tiempo en mortero de ágata. Preparar la suspensión bacilar en solución fenol-salina y en proporción de 1 x 1.000. Envasar convenientemente. Como para la preparación de los antígenos "integral" y "filtrado", esterilizar al autoclave.

Para estudios comparativos ambos antígenos, integral y filtrado o bacilar según el caso, se aplicaron a la misma persona por vía *intradérmica* en las regiones escapular derecha e izquierda respectivamente y en dosis de 0.1 c.c. Igual procedimiento empleamos para las investigaciones con "*Lepromina bacilar desintegrada*". Las lecturas se efectuaron a las 48 horas y a la cuarta semana. Como reacciones positivas precoces (48 horas), tanto del "filtrado" como de los antígenos "integral" y "bacilar" se tomaron aquellas que presentaban una mancha eritematosa, infiltrada en el centro, mayor de 4 milímetros y reacciones tardías, fuertemente positivas, aquellas en las cuales, además de la lesión eritematosa infiltrada existían elementos papuloides o nodulares, mayores de 5 milímetros, algunos de ellos con ligera ulceración central y aún necrosis de los tejidos (fenómeno de Mitsuda). Estas últimas corresponden a las observadas después de 3 ó 4 semanas de aplicado el antígeno integral. En algunos casos el antígeno bacilar produjo reacciones tardías, similares a las de la lepromina integral, pero menos intensas.

La lepromina integral preparada por la técnica de Muir la empleamos exclusivamente con el propósito de hacer estudios comparativos y así poder deducir conclusiones en relación con la concordancia o discordancia entre la reacción precoz obtenida con las leprominas en experiencia y la reacción clásica, nodular y tardía de la "lepromina integral" (fenómeno de Mitsuda).

Igualmente practicamos observaciones a efecto de estudiar la concordancia o discordancia de la reacción precoz y tardía de la "lepromina integral".

IV

RESULTADOS

A) "*Leprominas filtrada e integral*".

Casos de lepra.

a). — *Tipo lepromatoso definido.*

1). Concordancia entre la reacción precoz negativa del "antígeno filtrado" y la reacción tardía negativa de la "lepromina integral": 82.36%.

2). Concordancia entre la reacción negativa precoz y tardía de la "lepromina integral": 83% (Gráficas I y II).

b) — *Tipo nervioso, variedad macular simple.*

1). Concordancia entre la reacción precoz positiva del "antígeno filtrado" y la reacción tardía positiva de la "lepromina integral": (papuloide nodular y aún ulcerado): 62% (Gráfica I).

2). Concordancia entre la reacción precoz positiva y tardía de la "lepromina integral": 56% (Gráfica II).

c). — *Tipo nervioso (variedad tuberculoide)*

1). Concordancia entre la reacción precoz positiva del "antígeno filtrado" y la reacción tardía positiva de la "lepromina integral" (fenómeno de Mitsuda): 100% (Gráfica I).

2). Concordancia entre la reacción positiva precoz y tardía de la "lepromina integral": 94% (Gráfica II).

En convivientes sanos de lepra.

1). Concordancia entre la reacción precoz positiva del "antígeno filtrado" y la reacción tardía positiva de la "lepromina integral": 56,63% (Gráfica I).

2). Concordancia entre la reacción positiva precoz y tardía de la "lepromina integral": 54,22% (Gráfica II).

B). — *Leprominas bacilar e integral.**Casos de lepra.*a) — *Tipo lepromatoso definido.*

Concordancia entre la reacción precoz negativa del “antígeno bacilar” y la reacción tardía negativa de la “lepromina integral”: 100% (Gráfica III).

b). — *Tipo nervioso macular simple.*

Concordancia entre la reacción precoz positiva del “antígeno bacilar” y la reacción tardía positiva de la “lepromina integral” (papuloide nodular y aún ulcerado): 95% (Gráfica III).

c). — *Tipo nervioso (Variedad tuberculoide).*

Concordancia entre la reacción precoz positiva del “antígeno bacilar” y la reacción tardía positiva de la “lepromina integral”: 100% (Gráfica III).

d). — *Convivientes.*

Concordancia entre la reacción precoz positiva del “antígeno bacilar” y la reacción positiva tardía de la “lepromina integral”: 96%.

En algunos casos del tipo lepromatoso no bien definido observamos un pequeño porcentaje de discordancia entre la reacción precoz del “filtrado” y la tardía de la “integral”. Atribuimos esto a lo característico de algunos de los casos y a la mayor o menor cantidad de bacilos existentes en el organismo, pues en el tipo lepromatoso definido la concordancia fué del 100%.

V

CONCLUSIONES

1ª. Consideramos que la reacción precoz tanto positiva como negativa de los antígenos "filtrado" y "bacilar desintegrado" tiene el mismo significado que la clásica "Reacción de Mitsuda" y sin los inconvenientes de esta última.

2ª. El antígeno "bacilar desintegrado" es más activo y produce reacciones precoces más intensas que el "filtrado".

3ª. La reacción precoz obtenida con los antígenos "filtrado" y "bacilar", es útil para la clasificación de los tipos de lepra.

4ª. Observamos que en los casos tuberculoides definidos, tanto las reacciones precoces del "filtrado" y del antígeno "bacilar" como la tardía con la lepromina "integral" (fenómeno de Mitsuda) fueron intensamente positivas. En el tipo lepromatoso, negativas. En el nervioso macular simple y anestésico (Nm.: Na.) negativas o débilmente positivas.

5ª. La reacción precoz observada en algunos casos con la lepromina "integral", posiblemente tiene el mismo valor que la tardía (fenómeno de Mitsuda).

6ª. En algunos casos de lepra tuberculoide y particularmente con el antígeno bacilar, observamos reacción focal en las lesiones cutáneas.

7ª. Aconsejamos el uso de antígeno "bacilar desintegrado", para la práctica rutinaria de las "lepromino-reacciones".

CONCLUSIONS

1). In both positive and negative results the early reaction to "filtrate" and "bacillar desintegrate" antigens has the same significance that "Mitsuda reaction". Furthermore, we do not observed the undesirable effects associated with the "Mitsuda test".

2). The "bacillar desintegrate" antigen is more active and produces more intensive early reactions than the "filtrate" antigen.

3). The early reaction obtained with the employ of "filtrate" and "bacillar" antigens is of practical importance in connection with clinical selection of leprosy types.

4). Typical tuberculoid forms elicit strongly positive results with both early reaction to "filtrate" and "bacillar" antigens and late reaction to integral lepromin. Typical lepromatous cases elicit negative responses. Leprosy cases with neural type corresponding to macular simple and anaesthetic, elicit negative or slightly positive results.

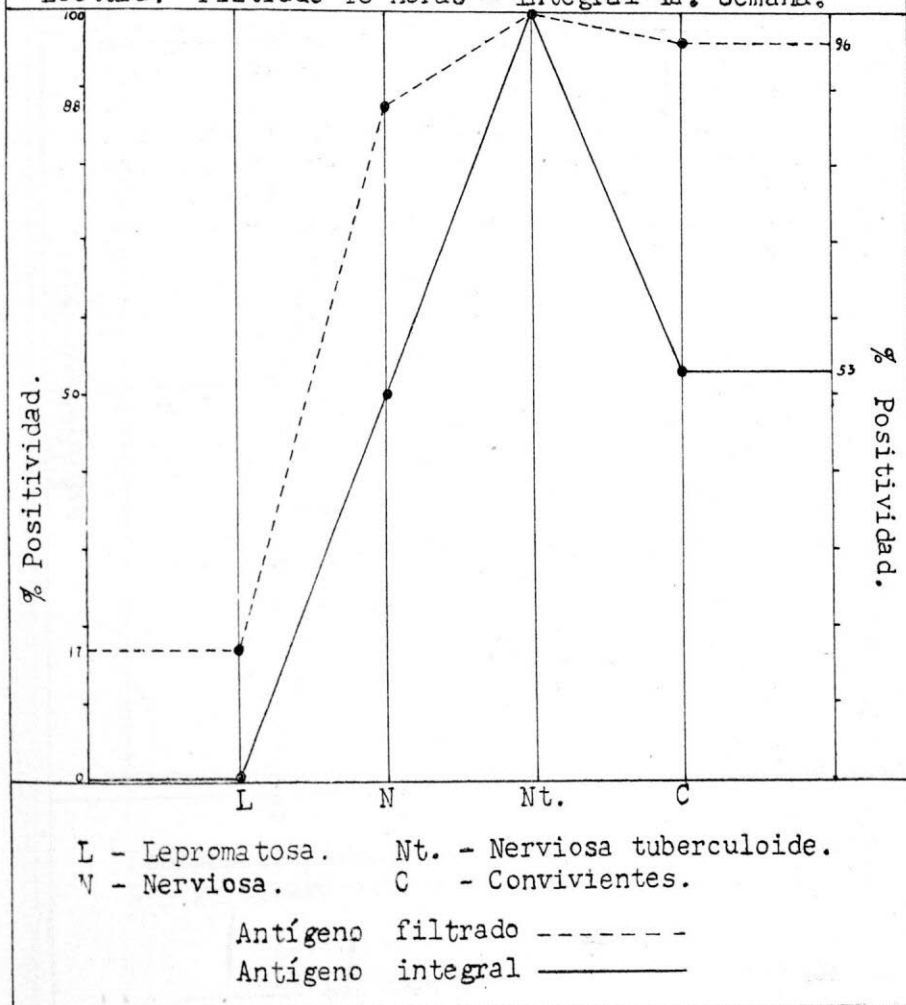
5). The early reaction observed in some cases with the employ of "integral" lepromin possibly has the same value than the Mitsuda test.

6). In some cases of tuberculoid leprosy we observed focal reaction in cutaneous lesions, especially with the use of "bacillar" antigen.

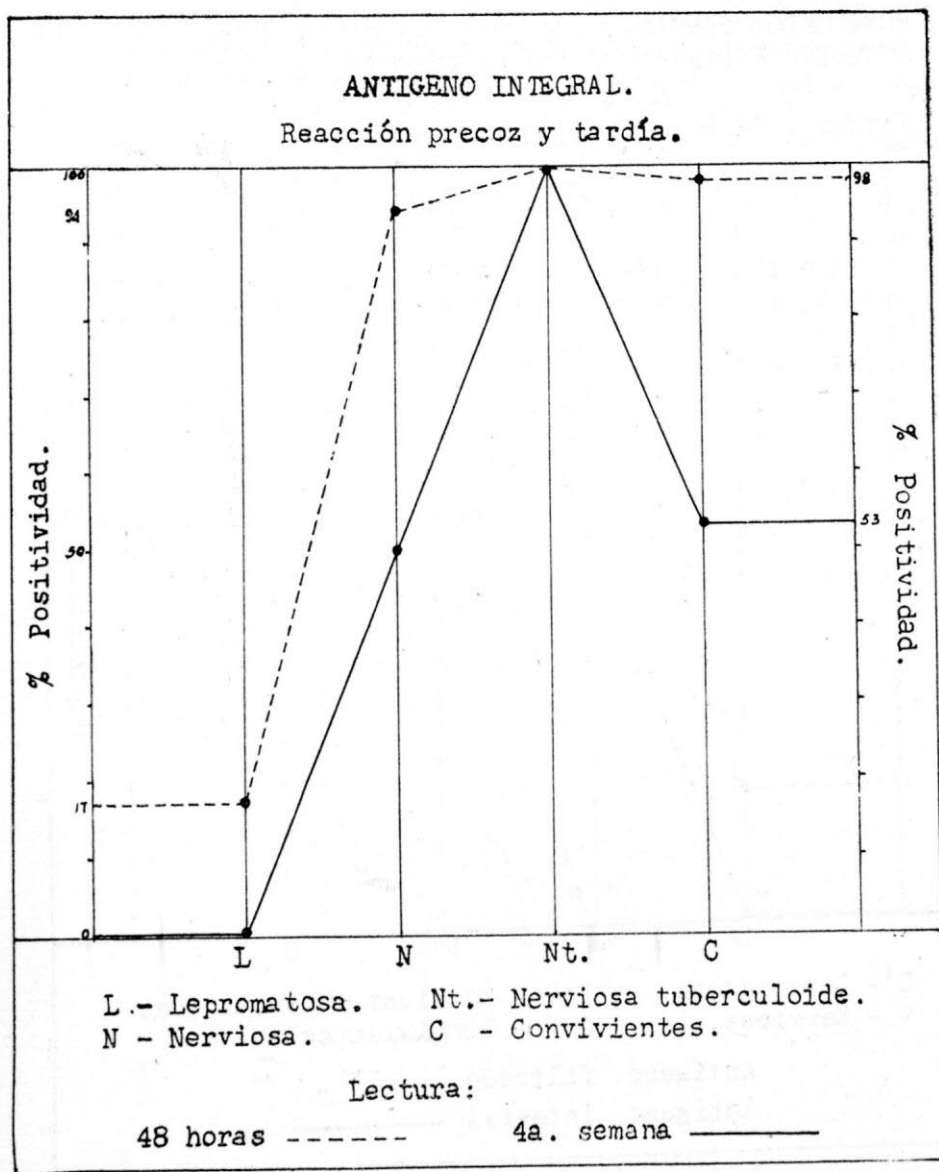
7). We suggest the use of "bacillar desintegrate" antigen in routinary practice.

RESULTADOS COMPARATIVOS DE LA REACCION PRECOZ DEL ANTIGENO FILTRADO Y DE LA REACCION TARDIA DE LA LEPROMINA INTEGRAL.

Lectura: Filtrado 48 horas - Integral 4a. semana.



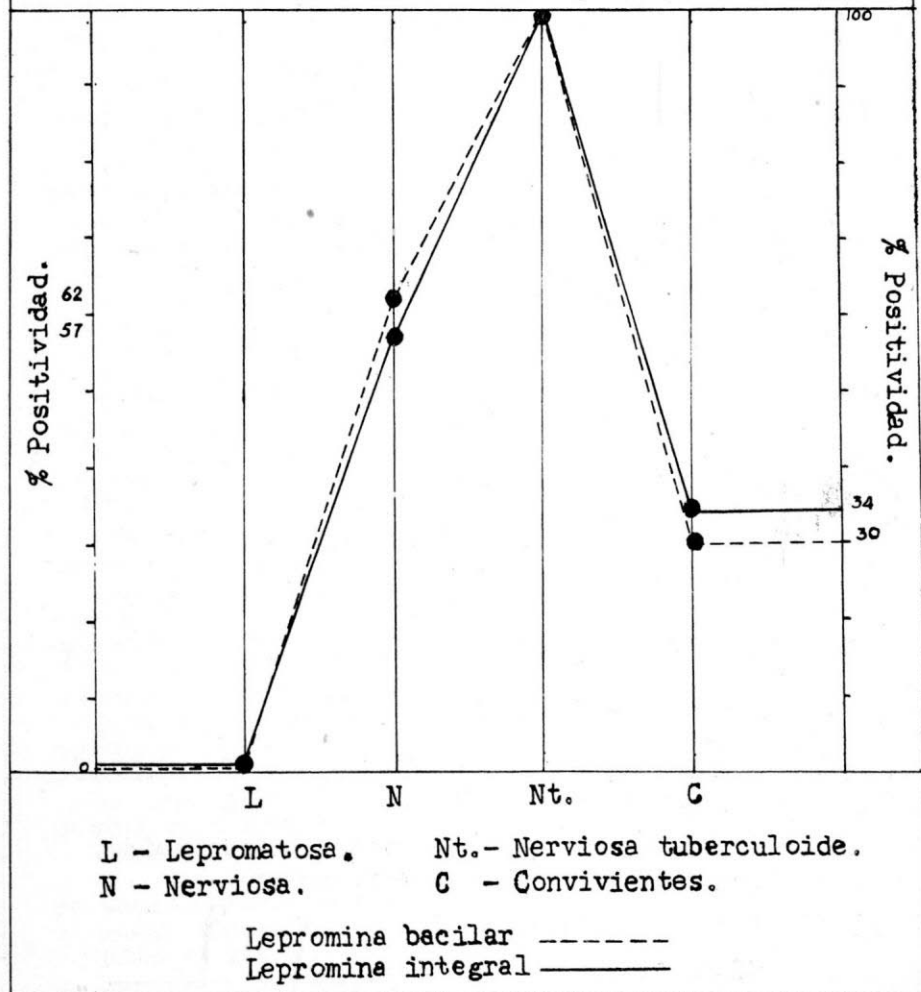
Gráfica I.



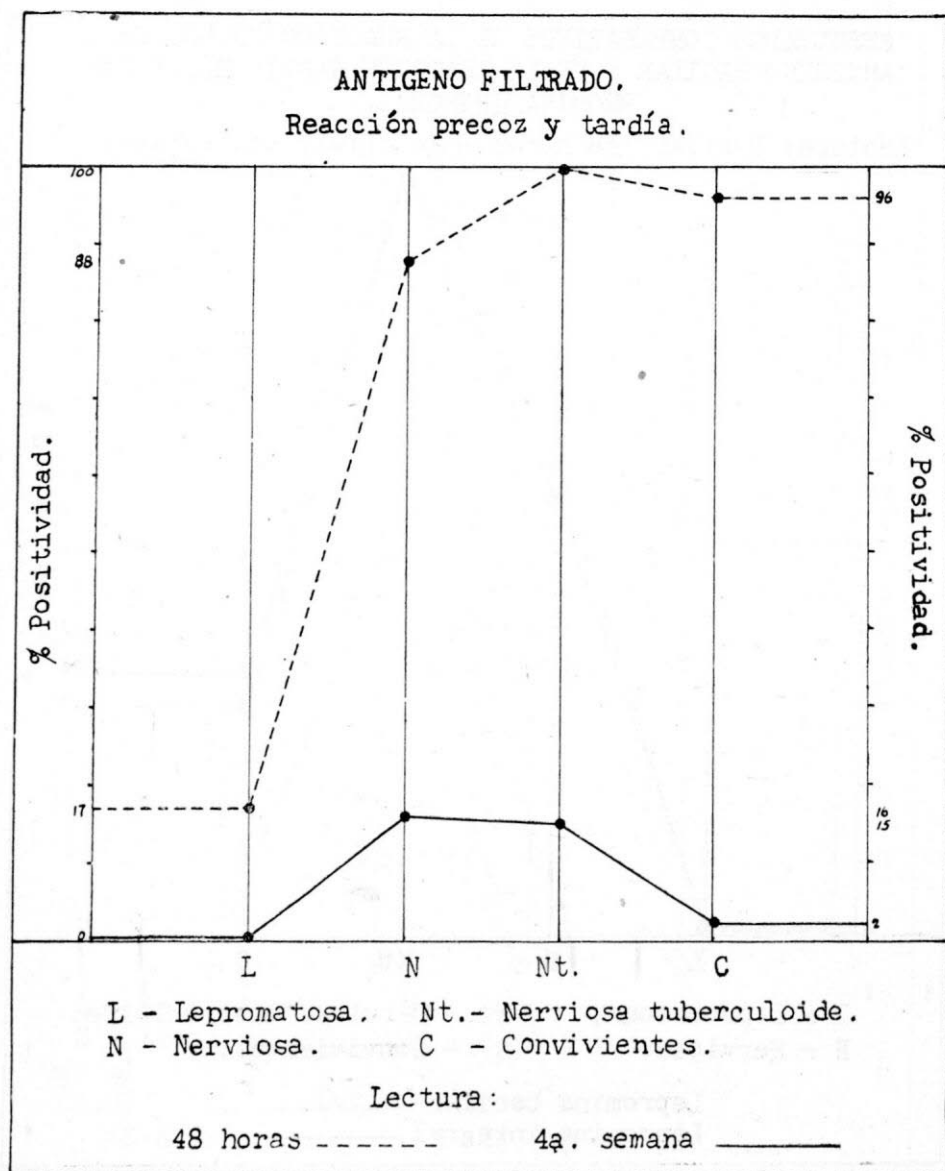
Gráfica II.

RESULTADOS COMPARATIVOS DE LA REACCION PRECOZ DEL ANTIGENO BACILAR Y DE LA REACCION TARDIA DE LA LE- PROMINA INTEGRAL.

Lectura: Bacilar: 48 horas.- Integral: 4a. semana.



Gráfica III.



Gráfica IV.

VI

REFERENCIAS

- ALAYON FYL Y DE SOUZA LIMA L.** — Sobre a histologia da reacao de Mitsuda en lepromatosos. Rev. Bras. de Lepr. p. 367. 1940.
- ANDERSON R. J., CROWDER J. A., NEWMAN M. S. e STODOLA F. H.** — The chemistry of the lipids of tubercle bacilli XLIII. The composition of leprosin. - Rev. Bras. de Lepr. VI:89:1938.
- BANCINELLI U.** — Ricerche e osservazione sulla reattività dei lebbrosi alle cosiddete "lepromine". - Rev. Bras. de Lepr. VIII:466:1940.
- BUNGELER WALTER Y FERNANDEZ J. M. M.** — Estudio clinico e histopatológico das reacções alergicas na lepra. Rev. Bras. de Lepr. Vol. 8 Nº 1 p. 157.
- BECERRA PLAZAS ELIAS.** — Niños convivientes con enfermos de lepra. Observaciones sobre las reacciones de Mitsuda y Mantoux. Tesis de grado. 1943.
- CHIYUTO, S.** — Leprolin tes. Int. Jour of Lepr. Vol. 2, Nº 3 p. 375, 1934.
- CHATTERJI, K. R.** — Leprolin tes and its uses. Int. Jour. of Lepr. Vol. V, Nº 3. p. 391, 1937.
- DHARMENDRA M. B Y J. LOWE.** — Estudios sobre "El lepromin Test" Traducción de "Leprosy in India". Biblioteca "Dr. Enrique P. Fidanza". Buenos Aires. 1942.
- DHARMENDRA M. B.** — El principio activo de la lepromina es un antígeno protéinico del bacilo. Publicaciones "Patronato de Leprosos". Año 4, Nº 13. Buenos Aires, Arg. 1945.
- DHARMENDRA M. B. Y J. LOWE M. D.** — Estudios sobre el Lepromin Test. Resultado del Test de Mitsuda en casos de lepra de diferente tipo clínico. Traducido de "Leprosy in India". Publ. Patronato de leprosos de la Rep. Argentina. Año 4, Nº 14. Buenos Aires, Nov. de 1945.
- DUBOIS A.** — La reaction de Mitsuda. Rev. Bras. de Lepr. IV:415:1936.
- DUBOIS, A. and DEGOTTE, I.** — La reaction de Mitsuda dans la lepre. Int. Jour. of Lepr. Vol. 3, Nº 4 p. 509, 1935.
- DUBOIS, A., GAVRILOV W. E VAN BREUSEGHEM R.** — Injection intradermique de baciles de Kedrowsky chez les lepreux et les non-lepreux. Rev. Bras. de Lepr. Vol. V. 282:1937.
- DE SOUZA-CAMPOS, N. and FERNANDEZ, J. M.** — Resultados de reacao de Mitsuda nas creancas dos preventorios. Int. Jour. of Lepr. Vol. 8, Nº 2, p. 254. 1940.
- DE SOUZA-CAMPOS NELSON.** — Resultado do "leprolin test" nos preventorios de filhos de leprosos. Rev. Bras. de Lepr. p. 31. 1938.
- FERNANDEZ JOSE M.M.** — The early reaction induced by lepromin. Int. Jour. of Lepr. Vol. 8, Nº 1. p. 1. 1940.
- FERNANDEZ JOSE M.M.** — L'injection de "leprolin" chez les lepreux. Rev. Bras. de Lepr. Vol. 6. Nº 3. p. 425, 1938.

- FERNANDEZ JOSE M. M.** — Valor de la inyección subcutánea de leprolin en el diagnóstico de ciertas formas de lepra. *Rev. Bras. de Lepr.* Vol. 7, Nº 1, p. 85, 1939.
- FERNANDEZ JOSE M. M.** — Estudio comparativo de la reacción de Mitsuda con las reacciones tuberculinicas. *Rev. Bras. de Lepr.* p. 444, 1939.
- FERNANDEZ J. M. M. y CASTRO N. O.** — Estandarización de la leprolina. *Rev. Bras. de Lepr.* p. 448, 1941.
- FERNANDEZ J. M. M. y CASTRO N. O.** — La reacción precoz provocada por la lepromina. *Rev. Bras. de Lepr.* p. 475, 1942.
- FERNANDEZ J. M. M.** — El "lepromin test". *Int. Jour. of Lepr.* IV:129 1936.
- FERNANDEZ J. M. M.** — Importancia das Reacoes Imunologicas no examen dans criancas comunicantes de leprosos. *Rev. Bras. de Lepr.* Vol: XII. Sep. 1944.
- FERNANDEZ JOSE M. M. y SERIAL AUGUSTO.** — Lepromino reacción. Conveniencia de emplear un antígeno estandarizado. *Rev. Arg. de Dermatosifilogía.* Nº 3, 1944.
- FERNANDEZ JOSE M. M.** — Influencia del Factor Tuberculosis sobre la Reacción a la lepromina. (Extracto de la *Rev. Arg. Norteamericana de Ciencias Médicas.* Año 1, Nos. 5 y 6. Buenos Aires. 1944.
- FERNANDEZ JOSE M. M.** — Sensitization to lepromin in presumably non leprous individuals. Reprinted from the *International Journal of Leprosy*, second War number and Vol. XI.
- HAYASHI, FUMIO.** — Mitsuda's skin reaction in leprosy. *Int. Jour. of lepr.* Vol. I Nº 1, 1933. p. 31.
- HERNANDEZ ZURITA FRANCISCO.** — La reacción de Mitsuda. Su estudio comparativo en niños leprosos, testigos y contactos. Tesis de la Facultad de Med. de México. D. F. 1943.
- JEANSELME.** — "La Lepre". Cap. VII. 1934.
- LARA, C. B.** — Mitsuda's skin reaction (lepromin test) in children of leprous parents. *Int. Jour. of Lepr.* Vol. 8 Nº 1, p. 15, 1940.
- LAGROSA M.** — The leprolin (Mitsuda) reaction in "negative" lepers. *Rev. Bras. Lepr.* p. 447, 1939.
- LOWE J. y DHARMENDRA M. B.** — La reacción temprana a la lepromina; su naturaleza y su relación con la reacción clásica de Mitsuda. Traducido de "Leprosy in India". Publicaciones "Patronato de Leprosos". Año 3. Nº 12. Buenos Aires. 1944.
- MUIR E.** — The leprolin test. *Int. Jour. of Lepr.* Vol. 2, Nº 2. p. 240, 1934.
- MANALANG, C.** — Significance of leprolin reaction in the natural and experimental transmission of leprosy. *Int. Jour. of Lepr.* Vol. 2, Nº 3, p. 376, 1934.
- MENDEZ, E. and CERQUEIRA, G.** — Lepromina. *Int. Jour. of Lepr.* Vol. 8, Nº 3, p. 410, 1940.
- MENDEZ ERNESTO Y DE CASTRO CERQUEIRA GIL.** — Estudos experimentais sobre a lepromina. *Rev. Bras. de Lepr.* Vol. 7, p. 225, 1939.
- MASA IGARASHI y FUMIO HAYASHI.** — Observation of patients with atypical Mitsuda reactions, after an interval of ten year. *Int. Jour. of Lepr.* Vol. 8, Nº 4. p. 457, 1940.
- MITSUDA.** — Inoculation of leprous with and emulsion of leprous nodule. *Proceedings of III International Leprosy Conference Strasbourg.* 1924. Bailliere. Paris. 219.
- MITSUDA.** — Mitsuda's skin reaction (leprolin test) in young children of leprous parents. *Rev. Bras. de Lepr.* VII:448;1939.

- MONTAÑES, P.** — La intradermorreacción con el bacilo de Hansen. *Int. Jour. of Lepr.* III:252:1935.
- MOACYR SOUZA LIMA.** — Estudo crítico do "test" lepromina (Reacao de Mitsuda). *Rev. Bras. de Lepr.* VI:443-449:1938.
- NOLASCO, J. O.** — The lepromin test in lepra reaction. *Int. Jour. of Lepr.* Vol. 2, Nº 2. p. 151, 1940.
- NOUVELLE PRACTIQUE DERMATOLOGIQUE.** — Tomo III. p. 402.
- OLMOS CASTRO NORBERTO SCHREIER y ZAMUDIO ENRIQUE.** — Reacción precoz de Fernández y Lepromina protéica de Dharmendra en personas supuestas sanas. Comunicado a la 3ª reunión Leprológica. Rosario, Arg. Mayo 1º 1944.
- OLMOS CASTRO Y SCHREIER J.** — Resultado del examen clínico y alérgico de los 100 primeros convivientes de leprosos en Tucumán. Folleto editado por los autores. Tucumán, Nov. 1943.
- RAO, R. G.** — Intradermal leprolin test. *Int. Jour. of Lepr.* Vol. 1, Nº 1. p. 127, 1933.
- RODRIGUEZ, J. N.** — Observations on the leprolin (Mitsuda) reaction. *Int. Jour. of Lepr.* Vol. 6. Nº 1, p. 11, 1938.
- RADNA, R.** — Note sur la reaction de Mitsuda chez des sujets indemnes de lepre. *Int. Jour. of Lepr.* Vol. 7, Nº 1, p. 122, 1939.
- ROTBERG, A.** — The reading of the lepromin test. *Int. Jour. of Lepr.* Vol. 7 Nº 2, p. 161, 1939.
- ROTBERG, A.** — Estudos sobre as reacoes tuberculinicas na lepra. *Rev. Bras. de Lepr.* p. 245, 1938.
- ROTBERG, A. y DE OLIVEIRA J. F.** — A reacao da lepromina na tuberculose. *Rev. Bras. de Lepr.* Nº especial. p. 287, 1937.
- ROGERS Y MUIR.** — Leprosy, 1940.
- RABELLO, Jr., VILLELA & TOSTES.** — Recherches sur la fraction antigenique specifique de l'antigene lepromateux de Mitsuda. *Rev. Bras. de Lepr.* VII:444:1939.
- RATO, R. G.** — Intradermal leprolin test. *Int. Jour. of Lepr.* I:127:1933.
- ROTBERG, A.** — Some aspects of immunity in Leprosy and the importance in Epidemiology Pathogenesis and Clasification of Forms of the disease *Rev. Bras. Lepr.* Nº esp. 5. 1937 a 45.
- RABELLO Jr. and VILLELA G.** — Use of an antigenic substance extracted from the leproma in the diagnosis of lepra. *Rev. Bras. de Lepr.* 6. (1938).
- RABELLO Jr.** — Novas observacoes sobre infeccao tuberculosa na lepra. *Rev. Bras. Lepr.* 5. 1937. 465.
- RABELLO Jr. THIERS. PINTO Y VILLELA.** — Activite biologique d'une fraction non lipidique du tissue lepromateux. Cairo. Congreso Paper Abstr. *Int. Jour. of Lepr.* 6-462. 1938.
- SAKURAI, H. and YAMAMOTO, M.** — The Mitsuda reaction. *Int. Jour. of Lepr.* Vol. V. Nº 3. p. 391. 1937.
- SCHUJMAN SALOMON.** — Histopatología de la reacción de Mitsuda: Estudio progresivo y comparativo de las reacciones tisulares que provoca en las diversas formas clínicas de lepra. *Rev. Bras. de Lepr.* Vol. 4, Nº 4. p. 469, 1936.
- SOUZA LIMA MOACYR.** — Estudo crítico do "test" lepromina (Reacao de Mitsuda). *Rev. Bras. de Lepr.* Vol. 6, Nº 3, p. 443, 1938.
- SCHUJMAN, S.** — Discordancia observada en los enfermos de lepra, entre la intradermorreacción con lepromina (emulsión de lepromas) y antígenos de los supuestos cultivos de lepra. *Rev. Bras. de Lepr.* VIII:106 1940.

- SATO, M. y SATO Y.** — The Mitsuda reaction in lepers and leprous rats. *Int. Jour. of Lepr.* IV:558:1936.
- TISSEUL, J.** — Contribution à l'étude des réactions cutanées dans la lépre. *Int. Jour. of Lepr.* II:373:1934.
- TACHIKOWA, N.** — The histological figures of two cases of tuberculoidal maculae caused by skin test. (Mitsuda's reaction). *Int. Jour. of Lepr.* Vol. 8. Nº 4, p. 552, 1940.
- VAN BREUSECHEM, R.** — Etude de la réaction déterminée par la léprine de Leewenstein chez le lépreux et l'homme sain. *Int. Jour. of Lepr.* IV; 535:1936.
- VILLELA, G. G.** — Sur la fraction active de l'antigène de Mitsuda. *Int. Jour. of Lepr.* Vol. 8, Nº 4, p. 551, 1940.
- VILLELA, G. G. y RABELLO Jr.** — Utilización de una sustancia antigénica extraída del leproma en el diagnóstico de la lepra *Rev. Bras. de Lepr.* Nº especial. p. 245, 1938.
- VILLELA G. G.** — Studies on the Mitsuda skin test. The antigenic properties of non lipid fraction obtained from lepromata. Cairo. Congress Paper Abstr. *Int. Jour. of Lepr.* 6-461.
- WADE H. W.** — The lepromin reaction in normal dogs. Preliminary report. *Int. Jour. of Leprosy.* 9 (1941) 39.