

Patronato de Leprosos de Buenos Aires (Argentina)

**HISTOPATOLOGIA DE LA REACCION DE
MITSUDA: ESTUDIO PROGRESSIVO Y CC M-
PARATIVO DE LAS REACCIONES
TISULARES QUE PROVOCA EN LAS
DIVERSAS FORMAS CLINICAS DE LEPROA (*)**

Por el Doctor SALOMON SCHUJMAN

Recado por el Patronato de leprosos — Jefe del Servicio de
Lepra del Hospital Carrasco (Rosario) — Adscripto a la
Cátedra de Clínica Dermatosifilografica: de la Facultad de
Medicina de Rosário — Prof. E. P. Fidanza

Ante todo debo agradecer la distinción que se me hace al ofrecerme esta prestigiosa tribuna y expresar la profunda satisfacción que me produce presentar esta primera comunicación en mi caracter de Miembro de la Sociedad Paulista de Leprologia, ala cual me honro en pertenecer.

Este modesto trabajo que ya fué iniciado hace 3 meses en nuestro pequeno Servicio de Lepra del Carrasco, pude continuarlo y completario en los 2 mèses que me hallo aqui, gracias al abundante material clinico que se me ha ofrecido en vuestros establecimientos y a los modernisimos laboratorios del Instituto "Conde Lara" cuyo personal y material ha estado a mi completa disposición. Debo pues mi gratitud y reconocimiento a los colegas y amigos: Dr. Lauro de Souza Lima quien me proporcionó los casos del Sanatorio Padre Bento; al Dr. Nelson Souza Campos quien me facilitó el material

(*) Trabajo correspondiente a la serie de los enviados al Patronato de Leprosos durante mi misión de estudios y del cual hice una comunicación previa a la Sociedad de Leprologia de São Paulo (Brasil) en su reunión del 22 de Agosto de 1936.

clinico del Preventorio Jacarey y a los Dres Abilio Martins de Castro y H. Cerruti quienes me orientaron en la interpretación histopatologica de gran parte de los casos estudiados.

La Reacción de Mitsuda, presentada hace 20 años por este autor y difundida recientemente por su discípulo Hayashi, es indiscutiblemente una de las contribuciones de mayor valor práctico en materia de lepra. — No entraré a analizar dos numerosos trabajos que han aparecido sobre el tema como los de Mitsuda, Hayashi, Bargher, Chiyuto en el extranjero, el de Fernandez en la Argentina y la interesante tesis presentada en São Paulo por el consocio y amigo Dr. Rotberg; tampoco entraré en detalles sobre su técnica de preparación y método de empleo ya que ellas pueden encontrarse en cualquiera de los trabajos señalados. Me limitaré únicamente a sintetizar y recordar sus caracteres más salientes como ser:

1.º): La Reacción de Mitsuda ó "Leprolin Test" no es más que una pequeña inoculación experimental consistente en una inyección intradérmica de unas décimas de centímetro cúbico de una emulsión de lepromas rica en bacilos; emulsión que está atenuada por el calor, pero que provoca, como ya han señalado algunos autores, las mismas reacciones clínicas é histológicas que la inyección de bacilos vivos.

2.º): Tiene apreciable valor pronóstico, pero ninguna utilidad para el diagnóstico ya que no es específica y es positiva hasta en personas que no tienen el menor síntoma de lepra ni antecedentes de haber estado en contacto evidente con leproso.

3.º): Es negativa por regla en los chicos menores de un año, pero esta negatividad se va reduciendo con la edad hasta que se torna generalmente positiva en los niños mayores de 3 años y en los adultos.

4.º): Es generalmente negativa en los casos de lepra ricos en bacilos y que tienen tendencia a evolucionar, como la lepra tuber-rosa, positiva en cambio en el gran porcentaje de las formas nerviosas, que es donde pocas veces evidenciamos el bacilo. -

5.º): Los casos de forma nerviosa donde el leprolin-test es negativo, empeoran y evolucionan casi siempre a la forma cutánea. Este hecho sumamente importante señalado por Hayashi y que hemos tenido oportunidad de constatar también, nos ha convencido del valor pronóstico de la Reacción. En efecto: enfermos con lesiones clínicamente insignificantes como ser una simple zona anestésica ó una pequeña mancha rosada con escasos bacilos a su nivel, y donde el leprolin test fué negativo, los hemos visto evolucionar con el tiempo y hemos asistido' a la transformación de la lesión eritematosa en manchas en napas de color café sobre las cuales se instalaron después tuberculos sumamente ricos en bacilos.

6.º): *Esta reacción es provocada exclusivamente por el bacilo; y no por sustancias extranas como el acido fenico ni por la proteínas que lleva, porque si se filtra la emulsión, no provoca reacción aun en los casos nerviosos (Hayashi) ; si se hace con una emulsión pobre en bacilos como la obtenida por una trituración de una lesión tuberculoide (Fernandez), la reacción es mucho menos positiva; y por ultimo si hacemos diluciones de esta emulsión (diluciones al 114, 118, 1115 que está efectuando el Dr. Rotberg en S. Paulo y que he tenido oportunidad de experimentar aqui), se puede ver en el mismo paciente que la intensidad de la reacción (y siempre por supuesto en los casos que dé positivo con la emulsión Standard) está en perfecta relación con la riqueza de bacilos de la emulsión.*

7.º): La estructura de la papula del leprolin test intensamente positivo, em muy semejante e a la provocada con la inyección del bacilo de Hansen en el mono, animal como sabemos es easi inmune a la lepra.

CONTRIBUCIO'N PERSONAL

Por mi parte me ha interesado especialmente el estudio de la Reacción de Mitsuda en los casos de lepra tuberculoide por 2 razones: En primer lugar porque no ha sido investigada detenidamente en esta variedad de lepra, ya que todos los trabajos publicados se refieren unicamente a su valor en las formas cutaneas y nerviosas y en segundo termino para adquirir y esgrimir un argumento más para sostener que la lepra tuberculoide es producida por el bacilo de Hansen y no por en virus como supone Manalang.

Hé efectuado el leprolin test en unos 40 casos de lepra hiberculoide que llevo observados en Rosario (Argentina), gran parte de los cuales sigo y vigilo durante varios anos desde el punto de vista clínico, bacteriologico, histologico y evolutivo, habiendo observado en ellos los siguientes resultados:

a) : Es positiva en el 100%' de los casos tuberculoides, y no presenta excepciones como la forma nerviosa. — Esta positividad en la totalidad de los casos tuberculoides, lo acabo de confirmar ahora en cerca de 50 casos más en São Paulo. (Brasil)

b) : Que es intensamente positiva en el 90% de los casos tuberculoides.

Clinicamente se caracterizan estos leprolin test intensamente positivos por una papula cuyo tamaño varia una desde un maiz hasta una avellana, cuyo color rojo al principio tornase amarillo, adquiriendo despues el aspecto lupico, muy semejante a las papulas y tuberculos que se suelen observar-se en la propia lepra tuberculoide.

Resolvi entonces estudiar la histopatologia de estas papulas y

tome biopsias de nuestras Reacciones de Mitsuda positivas, a la semana, a las 2 semanas y hasta de 1 y 4 meses y constate histologicamente en la mayoría de ellos: Infiltración intensa del dermis que si bien en algunos solo se limitaba al dermis medio ó profundo, en la mayoría lo invadía casi totalmente. Este infiltrado constituido por células linfocitarias, epiteloides y células gigantes de Langhans, se hace de preferencia alrededor de los vasos y tiene tendencia (peró no es obligatoria) a tomar una disposición folicular. Observase además, congestión marcada y edema del tejido conjuntivo, cuadro histológico éste que nos hace recordar por su conjunto la estructura de la propia lesión de lepra tuberculoide: — (Fig. N. 2 — 3).

En los casos de leprolin test intensamente positivos (con ulceración central) que hemos biopsiado después del mes de efectuadas, hemos constatado al lado de los focos foliculares que acabamos de describir, grandes zonas de necrosis y caseosis muy semejantes a las que se observa en las neuritis leprosa del tipo caseoso. (Fig. n.º 4).

La investigación del bacilo inoculado con la emulsión, fué siempre negativa. En 3 casos solamente hemos observado algunos granulos ácido resistentes que suponemos corresponder a restos bacilares.

X X X

A esta altura de mi trabajo, el Patronato de Leprosos de Buenos Aires me ofreció este viaje de estudios, gracias al cual tengo la satisfacción de hallarme entre Vds y resolví entonces proseguir mis investigaciones aquí, estimulado por la buena voluntad de Vds y por el enorme material clínico y de laboratorio que habeis puesto a mi disposición. Me trace entonces el siguiente plan de trabajo:

- 1.º): Confirmar los resultados clínicos é histopatológicos ya observados en la Argentina. (bebo agradecer aquí la colaboración que me prestó la Sra. Maria Ines de Fernandez proporcionandome los preparados de los casos que hé biopsiado y que fueron efectuados en el Instituto de Anatomia Patologica de la Facultad de Medicina de Rosario).
- 2.º): Estudiar y en forma progresiva, las reacciones tisulares que provoca el leprolin test en los casos de lepra tuberculoide, a contar desde los primeros días de la inyección.
- 3.º): Examinar bajo el punto de vista histopatológico especialmente, la Reacción de Mitsuda en las diversas formas clínicas de lepra (cutánea y nerviosa) y sobre todo su estudio comparativo con la forma tuberculoide.

A): *Para el estudio de las formas Tuberculoideas*, aproveché parte de los casos internados en el Sanatorio Padre Bento, casos to-

dos ellos confirmados clínica é histologicamente a quienes inyecté el mismo material utilizado en nuestros enfermos del Hospital Carrasco.

Efectue por regla general 2 inyecciones a cada paciente en diferentes sitios y biopsié una papula a los 2 días y la otra a la semana. En otro nucleo de pacientes, tome biopsias de leprolin test de una, dos y hasta de 4 semanas.

Veamos los hechos más salientes que nos proporcionó el estudio histopatológico de las biopsias mencionadas.

1.º): *A los 2 días*: — (5 casos) Hemos constatado en todos un proceso inflamatorio agudísimo con congestión y edema del dermis, infiltración marcada de polinucleares neutrofilos y eosinofilos. Al rededor del liquido inyectado se nota que el proceso inflamatorio es más intenso aun con alteraciones nucleares de los fibrocitos (cromatorrexis y cromatolisis) y se va atenuando a medida que nos alejamos de él. La investigación del bacilo fué exceptuando un caso, siempre negativa. (Fig. n.º 1)

2.º): *A los 4 días*: (2 casos) El proceso inflamatorio ya es mucho más atenuado. El edema desaparece y solo persiste una leve congestión. La infiltración es mucho más discreta y en vez de hacerse en un foco, se hace en pequeños foquitos y con predilección al rededor de los vasos y glandulas. En estos foquitos ya no se observa las alteraciones nucleares del caso anteriores y llama sobre todo la atención 2 hechos: uno es la abundancia de polinucleares eosinófilos y otro es la aparición de una regular cantidad de linfocitos, dando entonces a este proceso inflamatorio el caracter de sub-agudo.

3.º): *A los 8, 12, 16, y 30 días*, (8 casos) llama especialmente la atención la desaparición de los fenomenos inflamatorios agudos y sub-agudos que predominaban en las biopsias de los primeros días, y la aparición en cambio de una inflamación del tipo crónico, perfectamente semejantes a los que ya habíamos observado en nuestros casos de Rosario, ósea infiltración a base de células linfocitarias, epitelioides y gigantes que a veces tomaban disposición folicular y otras no. La investigación "in situ" del bacilo inoculado con la emulsión resultó negativa en casi todos los casos. — (Figs. N.º 2—3—4)

B): *Para el estudio del leprolin test en las formas cutáneas*, seleccionamos casos que fuesen indiscutiblemente de este tipo (enfermos que tuvieron, tuberculos y abundantes bacilos a nivel de sus lesiones y en el mucus nasal) pero que se habían beneficiado evidentemente con el tratamiento, al punto de negativizarse clínica y bacteriológicamente. Efectuamos además Reacciones de Mitsuda en otro nucleo de enfermos con lepra activa y francamente evolutiva, tratando siempre de efectuar la inyección en puntos aparentemente sanos.

En todos ellos si bien la emulsión provocó a los 2 días una pequeña papule inflamatoria (cuya histología veremos a continuación) ella iba reduciéndose después del tercero hasta desaparecer por completo antes del 5.º día.

En estos casos cutaneos procedi. perfectamente igual como en los tuberculoides ó sea efectuaba 2 inyecciones en cada uno retirando una biopsia a los 2 ó a los 4 días y otra a los 8, 16 y 30 días. En estos últimos casos era un trozo de piei de aspecto macroscopicº normal, donde solo se notaba el punto de la inyección que cuidaba siempre de localizar con un pequeño círculo.

El estudio histológico del leprolin test de estos casos nos ofrecen sobre todo en las biopsias tomadas después de la semana, un cuadro muy diferente al observado en las formas tuberculoides (no obstante haber usado en ambos el mismo material, en la misma cantidad y en iguales condiciones). En efecto:

1º): *A los 2 días* (10 casos) observamos un proceso inflamatorio agudo también pero menos intenso que en la forma tuberculoides. En el punto de inoculación de la emulsión, observase una infiltración de polinucleares neutrofilos y eosinofilos junto con resto de sustancia inyectada y elementos *celulares*. La investigación del bacilo *fué* positiva en el punto de inoculación. (entendiéndose bien que en los casos mejorados ella *fué* negativa antes de efectuar la inyección). 2.º): *Después de la semana* (8 casos) Aquí es donde el cuadro histológico es sumamente diferente a los casos tuberculoides. Llama ante todo la atención la desaparición total del proceso inflamatorio agudo, pero en vez de ser seguido ó reemplazado por otro del tipo crónico, como en los casos anteriores; no se constata la menor reacción tisular secundaria ya que el corte de estos leprolin test negativos de una, dos y 4 semanas evidencian una estructura casi normal de la piei. (Fig. N.º 5)

En algunos casos de lepra muy activa, a pesar de haber tomado biopsias de piei clínicamente normal, hemos constatado el lado del proceso inflamatorio leve causado por la emulsión, focos viejos de infiltración lepromatosa.

C): *Para el estudio del leprolin test en las formas nerviosas puras:* — Utilice enfermos que tenían como única manifestación clínica una ó algunas maculas acromicas, del tipo de maculas que 'para nosotros son de pronóstico benigno siempre, y que se caracterizan bacteriológicamente por ser casi siempre negativas, e histológicamente por una simple y discreta infiltración linfocitaria alrededor de los vasos y glándulas anexas de la piel.

Debemos señalar ante todo que la reacción *fué* intensamente positiva en todos estos casos y que el estudio histológico de los mismos efectuado en las mismas condiciones que en los anteriores (biopsias

de 2 días, de una y varias semanas) *nos ha evidenciado reacciones tisulares perfectamente seine jantes a los observados en las Reacciones de Mitsuda de los casos tuberculoides*, tanto que lo inclina a uno a relacionar estas maculas acromicas ya como secundarias a lesiones tuberculoides anteriores 6 ya interpretarias como manifestaciones troficas debidas a lesiones del tipo tuberculoide de los troncos nerviosos.

RESUMEN

El autor sintetiza en este trabajo el valor de la Reacción de Mitsuda en la lepra tuberculoide y los cuadros histologicos que ha observado con el estudio, progresivo *y* comparativo de la Reacción de Mitsuda en las diversas formas clinicas de lepra. Sefala entre otros, los hechos siguientes:

- a) La Reacción de Mitsuda es positiva en el 100% de los casos de Lepra Tuberculoide.
- b) El estudio histologico del leprolin test de los casos Tuberculoides, evidencia un proceso inflamatorio agudissimo en los primeros dias que es reemplazado despues de la semana por un granuloma muy semejantes a las que presentan las propias lesiones de lepra tuberculoide.
- c) En los leprolin test de las formas cutaneas, si bien hay un proceso jnflamatorio agudo en las papulas de 2 días, este proceso desaparece bien pronto y no és seguido secundariamente por una reacción tisular del tipo cronico. Estos tests negativos después de la semana presentan la estructura de piei normal (Falta de reacción tisular) .
- d) En algunos casos de forma Nerviosa, hemos observado que la Reacción de Mitsuda (especialmente en los enfermos con maculas acromicas) se presentaba clínica é histologicamente con caracteres semejantes a la tuberculoide.

BIBLIOGRAFIA

- 1) MITSUDA K. — Les Lèpreux maculo-nerveux, d'une part, les tubéreux d'autre part, se comportent différemment à la suite d'une inoculation d'émulsion de tubercle lépreux. III Conférence Internationale de la lèpre. Strasbourg 1923. Pags. 219-220.
- 2) HAYASHI F. — Mitsuda's skin reaction in leprosy classification (abstract) s | d.
- 3) HAYASHI F. — Mitsuda's skin reaction and leprosy. International Journal of Leprosy 1: 31-38, 1933.
- 4) BARGEHR P. — Spezifische Hautreaktion bei Lepra. Zeitschrift f. Immunität. u. experim. Therapie 47: 529-531, 1926.
- 5) BARGEHR P. — Die Selbstheilung der Lepra. Muench. Mediz. Wochenschrift. 73:2209-2210.
- 6) BARGEHR P. — Kuenstliche lepraspezifische Allergie and aktive Intuntunisierung gegen Lepra. Zeitschrift and Immunitaetsforschung u. exper. Therapie. 49: 346-353, 1926.
- 7) JOSE' M. M. FERNANDEZ. — El Leprolin Test — Revista de Dermatosisifilogia — Ano 1934 — Pag. n.º 108.



Fig. 1

Leprolin test de 12 dias en un caso de Lepra Tuberculoide
*Infiltración intensa del dermis, especialmente en la parte profunda de células
linfocitaria, epifelioides, y gigantes de Langhans (G)*

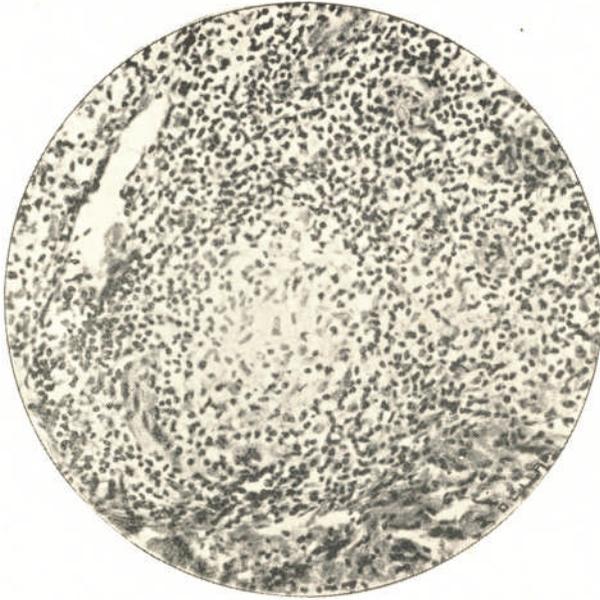


Fig. 2

Lep test de 8 días en un caso tuberculoso

Alrededor de un vaso se observa una intensa infiltración folicular con células linfocitarias y epitelioides. Aquí faltan las células gigantes de Langhans.

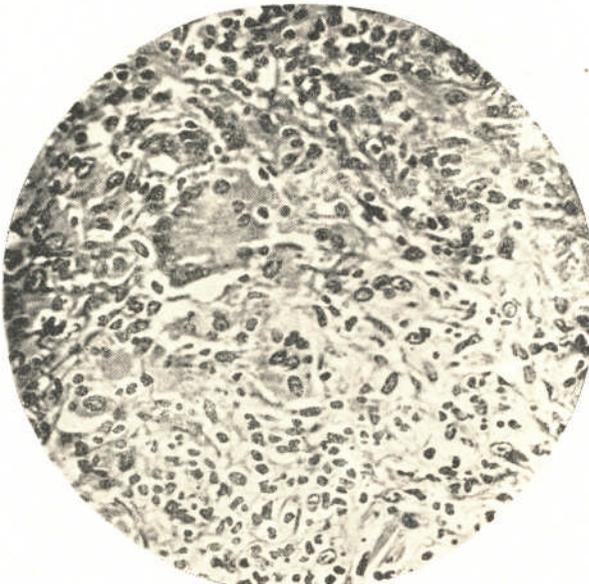
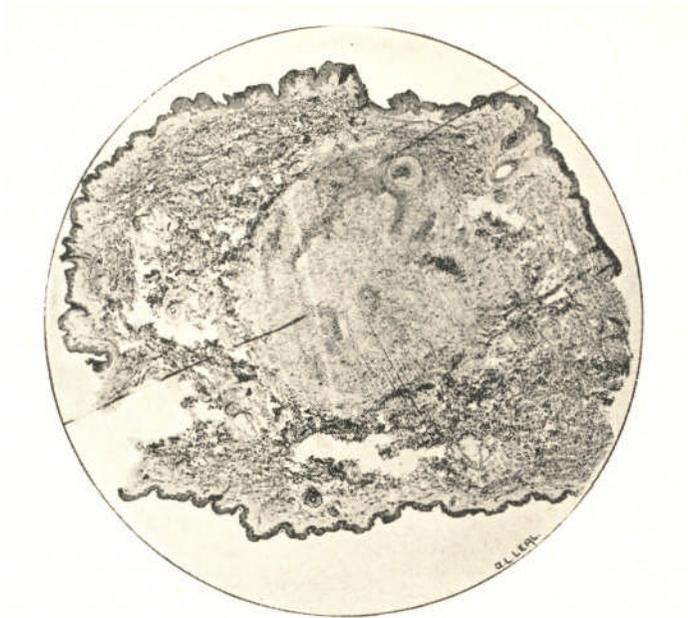


Fig. 3

El mismo preparado a mayor aumento

Vease la formación tipo folicular con células epitelioides, linfocitos y gigante de Langhans.



Leprolin test de 2 meses en un caso de Lepra tuberculoïde
Reacción intensíssima del tipo tuberculoïde con focos de caseosis señalados por la letra C.

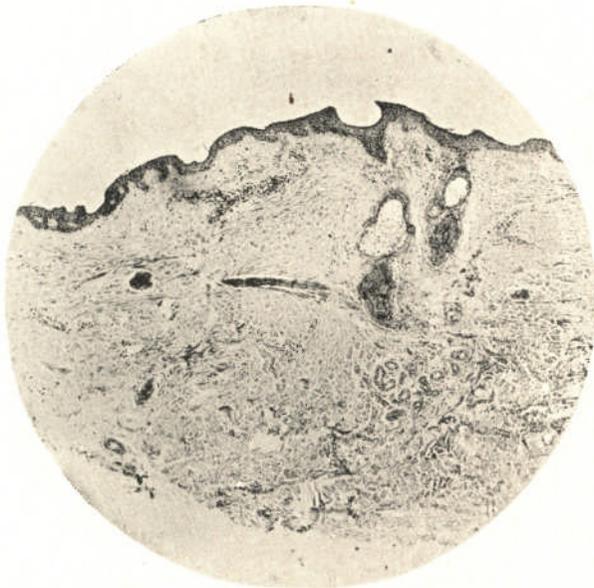


Fig. 5

Leprolin test de 16 dias en un caso de Lepra Cutánea tuberosa
Llama la atención la ausencia de infiltrados celulares ó sea falta de reacción tisular en el sitio donde fué efectuada la introducción del liquido.

Lutz, Ferrando & Cia. Ltda.

RIO DE JANEIRO — SÃO PAULO

Rua Direita N. 5

PHONE, 2-4998 — SÃO PAULO

CIRURGIA:

*Moveis Asepticos, Salas de Operações e Esterilizações.
Instrumental cirurgico.*

Montagem completas para Hospitais e Casas de Saude.

CHIMICA:

*Microscopia, Bacteriologia, Physica, Historia Natural.
Corantes e Reagentes para Laboratorios. Material de Leitz.*

ELECTRICIDADE:

*Instalações completas de aparelhos de Raios X.
Electricidade Medica, Diathermia, Ultra-Violeta.
Infra-Vermelho.*

RAIOS X

GABINETE DE RADIOLOGIA

— DO —

DR. J. CABELLO CAMPOS

Medico Radiologista da Sta. Casa, do Instituto
de Hygiene e dos Centros da Saude do Serviço
Sanitario do Estado de São Paulo

RUA BARÃO DE ITAPETININGA, 10

Salas 316, 317 e 318

Telephone: 4-0655

SÃO PAULO

**ESPASMOS
TENESMOS
COLICAS**

**EUPACO
MERCK**

**O ESPASMOLYTICO
DA ESCOLHA**

Amostras e literatura com

Cia. Chimica "MERK" Brasil S. A.,
R. Teophilo Ottoni 113 — RIO DE JANEIRO — Caixa postal 1651
Filial de S. Paulo: AV. BRIGADEIRO LUIZ ANTONIO, 12 — Caixa, 3943 — Phone, 2-2602

Livraria Cosmos

ERICH EICHNER & CIA.

Rua do Rosario, 135-137 (perto da esquina
da rua dos Ourives) — Rio de Janeiro
Tel. 23-6319 — Livros allemães de medicina
em grande variedade