

LEPRA — ALGUNOS ASPECTOS INMUNOLOGICOS —

MIGUEL A. GUZMAN U.,* ALVARO AGUILERA,** HILDA INES SARMIENTO***

Se estudiaron 252 pacientes con Lepra: 156 hombres y 96 mujeres. 108 hombres y 48 mujeres con Lepra Lepromatosa; 48 hombres y 52 mujeres con Lepra Tuberculoide. En esta muestra se estudiaron su patrón electroforético, la concentración de C3 y los niveles circulantes de IgG, IgA e IgM. Se encontró que no existe un patrón definido electroforético que pueda asociarse con la Lepra, solo la fracción gamma muestra niveles altos en Lepra Lepromatosa y esta alteración comparada con la población general tiene significancia estadística.

Únicamente la IgG e IgM muestran aumentos considerables con significación estadística para Lepra Lepromatosa. IgA se encuentra aumentada en los dos tipos de Lepra. No se encontró ninguna alteración en los niveles circulantes de C3.

INTRODUCCION:

Entre los múltiples aspectos que han llamado la atención en la investigación de la Lepra en las últimas décadas están los de tipo inmunológico, que han buscado determinar si existe una falla en la respuesta inmunitaria en la entidad y si ésta juega un papel en su patogenia, (1-2-3-4-).

Con el propósito de precisar qué alteraciones de las proteínas sanguíneas pueden ocurrir en la Lepra, se realizó el presente trabajo, diseñado específicamente para conocer: si hay alteraciones en el patrón electroforético de las proteínas plasmáticas y si éstas pueden o no asociarse con uno u otro de los grandes polos de la entidad y con uno u otro de los sexos; si existen o no alteraciones

cuantitativas significativas de las inmunoglobulinas circulantes para estos dos polos y por sexos; y si ocurre consumo de complemento como consecuencia de la reacción entre antígenos microbianos y anticuerpos circulantes.

MATERIALES Y METODOS:

Pacientes:

Los pacientes para el estudio fueron seleccionados dentro de la población de los centros lazareto existentes en el país: Agua de Dios y Contratación, y de centros dermatológicos especializados. Se seleccionaron con base en la historia clínica, aceptando únicamente para el estudio los pacientes con un cuadro clínico definido en uno de los dos grandes polos de la enfermedad: forma tuberculoide o forma lepromatosa.

REACTIVOS:

Los reactivos utilizados para la cuantificación de las inmunoglobulinas y del complemento sérico fueron comercialmente obtenidos de la Casa Berhing.

* Jefe Sección Diagnóstico, Investigación y Referencia. Instituto Nacional de Salud. Profesor Asociado de Inmunología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

** Jefe de la Oficina de Epidemiología y Red Nacional de Laboratorios, Instituto Nacional de Salud.

*** Bióloga. Grupo de Microbiología e Inmunología. Instituto Nacional de Salud.

ELECTROFORESIS:

La electroforesis de proteínas se realizó en acetato de celulosa utilizando un sistema Microzona-Beckman.

A cada paciente seleccionado se le llevó una hoja con los datos relevantes. Se tomó por paciente una muestra de sangre, aproximadamente 10 ml., la cual se procesó en el sitio; después de la retracción del coágulo se separó el suero asépticamente; éste se distribuyó en alícuotas en frascos estériles, adicionando como preservativo azida de sodio en concentraciones de 1 mg/ml. Las muestras, adecuadamente identificadas fueron enviadas al Laboratorio Central. Cada una de las muestras recibidas fue inspeccionada, aceptándose sólo aquellas que llenaban los requisitos de calidad, tales como: limpieza absoluta, carencia de hemólisis, ausencia de contaminación. A cada muestra se le hizo una determinación de proteínas utilizando para ello el método de biuret, posteriormente se hizo un estudio electroforético empleando el sistema de acetato de celulosa con lectura densitométrica en un equipo Beckman. Igualmente se procedió a la cuantificación de las Inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM y del factor C3 del complemento mediante la técnica de inmunodifusión radial simple de Mancini y Carbonara (5), utilizando el sistema "M-Partigen" de Berhing.

Después de la incubación a medio ambiente por 56 horas las placas fueron leídas en un sistema semi-automático, de la misma casa. Todos los resultados fueron cuidadosamente recolectados sobre una tarjeta precodificada y analizados posteriormente por computador.

RESULTADOS:

La población que constituyó el Universo del estudio quedó formada por 252 pacientes. Como puede verse en la Tabla No. 1, estos 252 pacientes comprenden 156 de sexo masculino y 96 del femenino con rango de edad de 30 a 71 años; la distribución porcentual por grupos de edad, muestra que para hombres el porcentaje más alto lo tiene el grupo de edad entre 51-60 años y en mujeres el grupo de 41-50 años tal como puede verse en la Tabla No. 2. La distribución de la población muestra

por tipo de Lepra y por sexo quedó conformada por 108 pacientes del sexo masculino y 44 del femenino para Lepra Lepromatosa y por 48 casos masculinos y 52 femeninos para la Lepra Tuberculoide, tal como puede verse en la Tabla No. 3. En las Tablas No. 4 y No. 5 puede verse la distribución relativa de las poblaciones masculina y femenina por grupos de edad y según el tipo clínico de Lepra.

TABLA Nº 1. Distribución de la población estudiada, por grupos de edad y según sexo.

SEXO	GRUPOS DE EDAD EN AÑOS						TOTAL
	≤ 30	31-40	41-50	51-60	61-70	≥ 71	
Masculino	5	22	36	49	25	19	156
Femenino	12	15	28	25	13	3	96
TOTAL	17	37	64	74	38	22	252

TABLA Nº 2. Distribución porcentual de la población estudiada, por grupos de edad y según sexo.

SEXO	GRUPOS DE EDAD EN AÑOS						POBLACION
	≤ 30	31-40	41-50	51-60	61-70	≥ 71	
Masculino	3,2	14,1	23,1	31,4	16,0	12,2	156
Femenino	12,5	15,6	29,2	26,0	13,5	3,1	96
TOTAL	6,8	14,7	25,4	29,4	15,1	8,7	252

TABLA No. 3. Distribución absoluta y porcentual de la población estudiada, por tipo clínico de lepra y según sexo.

SEXO	TIPO CLINICO DE LEPRAS				POBLACION
	LEPROMATOSA		TUBERCULOIDE		
	CASOS	%	CASOS	%	
Masculino	108	69,23	48	30,77	156
Femenino	44	45,83	52	54,17	96
TOTAL	152	60,32	100	39,68	252

El análisis de los estudios del factor C3 del complemento mostró que los valores promedios para cada tipo clínico de Lepra no presentan ninguna alteración por sexo o

TABLA Nº 4. Distribución relativa de la población masculina estudiada, por grupos de edad y según tipo-clínico de lepra.

TIPO CLINICO DE LEPRA	GRUPOS DE EDAD EN AÑOS						POBLACION
	≤ 30	31-40	41-50	51-60	61-70	≥ 71	
Lepromatosa	0,9	12,0	24,1	35,2	17,6	10,2	108
Tuberculoide	8,3	18,8	20,8	22,9	12,5	16,7	48
TOTAL	3,2	14,1	23,1	31,4	16,0	12,2	156

TABLA Nº 5. Distribución relativa de la población femenina estudiada, por grupos de edad y según tipo-clínico de lepra.

TIPO CLINICO DE LEPRA	GRUPOS DE EDAD EN AÑOS						POBLACION
	≤ 30	31-40	41-50	51-60	61-70	≥ 71	
Lepromatosa	13,6	11,4	20,5	43,2	9,1	2,3	44
Tuberculoide	11,5	19,2	36,5	11,5	17,3	3,8	52
TOTAL	12,5	15,6	29,2	26,0	13,5	3,1	96

grupo de edad, como puede verse en la Tabla No. 6, toda vez que, el promedio hallado cae dentro de los valores límites considerados como normales (Cuadro No. 1). Los hallazgos para la IgA circulante mostraron valores promedio más altos, con significación estadística, para la población leprosa, en relación con los valores promedio dados como normales para la población general. Estos valores fueron mayores, también con significación estadística, para las dos formas clínicas de lepra y para los dos sexos. Tabla No. 7. En cuanto se refiere a la IgG, se encontró que hay una tendencia, con significación estadística, hacia encontrar valores aumentados en la Lepra lepromatosa en el hombre; en cambio están disminuidos en la Lepra tuberculoide en ambos sexos, pero con significación estadística sólo en la mujer. En general los valores IgG fueron mayores que los promedios normales en el hombre y menores en la mujer, como se muestra en la Tabla No. 8. La IgM mostró valores mayores para el hombre en la Lepra lepromatosa, con diferencia con los promedios normales significativa estadísticamente, tal como lo muestra la Tabla No. 9. Los estudios de proteinemia mostraron, como dato interesante, valores mayores, con significación estadística, en la Lepra lepromatosa

en la mujer, pero menores en todos los demás casos, tal como lo muestra la Tabla No. 10. En cuanto al análisis electroforético se encontró que la proporción de albúmina fue menor en todos los casos, con excepción de la Lepra tuberculoide en la mujer, pero que esta tendencia a valores menores en relación a la población general no es estadísticamente significativa. La fracción gamma presentó valores mayores en todos los grupos, pero las diferencias con la población general sólo fueron significativas estadísticamente en los grupos con Lepra lepromatosa (Tabla No. 11). En cuanto a las fracciones Alfa 1, Alfa 2 y Beta no se encontró ninguna significación estadística para las diferencias con la población general, la Tabla No. 12 y la Gráfica No. 1 muestran claramente estas relaciones.

TABLA No. 6. Promedios de C₃ Sérico en los grupos de la población estudiada, establecidos por tipo clínico de lepra y según sexo.

SEXO	TIPO CLINICO DE LEPRA				TOTAL	
	LEPROMATOSA		TUBERCULOIDE		Nº	\bar{X}
	Nº	\bar{X}	Nº	\bar{X}		
Masculino	108	103,48	48	110,60	156	105,67
Femenino	44	112,73	52	109,51	96	110,98
TOTAL	152	106,15	100	110,03	252	107,69

TABLA No. 7. Promedios de inmunoglobulina A en los grupos de población estudiada, establecidos por tipo clínico de lepra y según sexo.

SEXO	TIPO CLINICO DE LEPRA				TOTAL	
	LEPROMATOSA		TUBERCULOIDE		Nº	\bar{X}
	Nº	\bar{X}	Nº	\bar{X}		
Masculino	108	257,92	48	256,81	156	257,58
Femenino	44	347,02	52	291,19	96	316,78
TOTAL	152	283,70	100	274,69	252	264,26

TABLA No. 8. Promedios de inmunoglobulina G en los grupos de población estudiada, establecidos por tipo clínico de lepra y según sexo.

SEXO	TIPO CLINICO DE LEPRA				TOTAL	
	LEPROMATOSA		TUBERCULOIDE		Nº	\bar{X}
	Nº	\bar{X}	Nº	\bar{X}		
Masculino	108	1343	47	1123	155	1276
Femenino	44	1115	51	1068	95	1090
TOTAL	152	1277	98	1094	250	1205

CUADRO No. 1. Parámetros del estado inmunitario, considerados como normales para la población general, según determinaciones hechas en el Laboratorio de Inmunología del I. N. S.

			\bar{X}	σ
C ₃ Sérico	mg / 100 ml		110	30
IgG	mg / 100 ml		1158	305
IgM	mg / 100 ml		100	26
IgA	mg / 100 ml		200	61
Proteínas totales	g / 100 ml		7,5	1,15

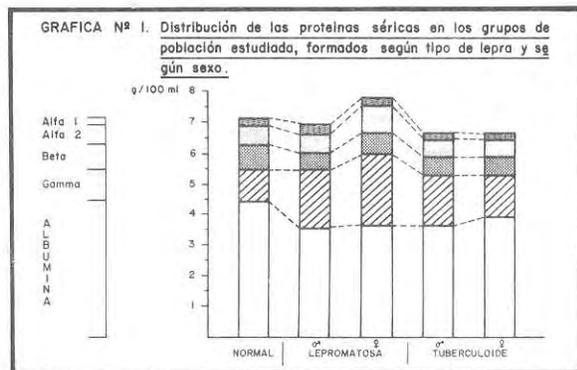


TABLA No. 9. Promedios de inmunoglobulina M (IgM) en los grupos de población estudiada, establecidos por tipo clínico de lepra y según sexo.

SEXO	TIPO CLINICO DE LEPRA				TOTAL	
	LEPROMATOSA		TUBERCULOIDE		Nº	\bar{X}
	Nº	\bar{X}	Nº	\bar{X}		
Masculino	108	138	48	101	158	126
Femenino	44	94	52	98	96	97
TOTAL	152	125	100	100	252	115

TABLA Nº 12. Distribución de las proteínas séricas en los grupos formados sobre la población estudiada, según tipo clínico de lepra y según sexo.

PROTEINAS	VALORES NORMALES g/100 ml.	LEPROMATOSA		TUBERCULOIDE	
		HOMBRES	MUJERES	HOMBRES	MUJERES
		ALFA 1	0,23	0,33	0,26
ALFA 2	0,64	0,62	0,87	0,60	0,59
BETA	0,82	0,56	0,70	0,60	0,60
GAMMA	1,01	1,88	2,31	1,63	1,36
Subtotal	2,70	3,39	4,14	3,03	2,71
ALBUMINAS	4,45	3,57	3,67	3,66	3,92
TOTAL	7,15	6,96	7,81	6,69	6,63

TABLA No. 10. Promedios de proteinemia en la población estudiada, distribuida por tipo clínico de lepra y según sexo.

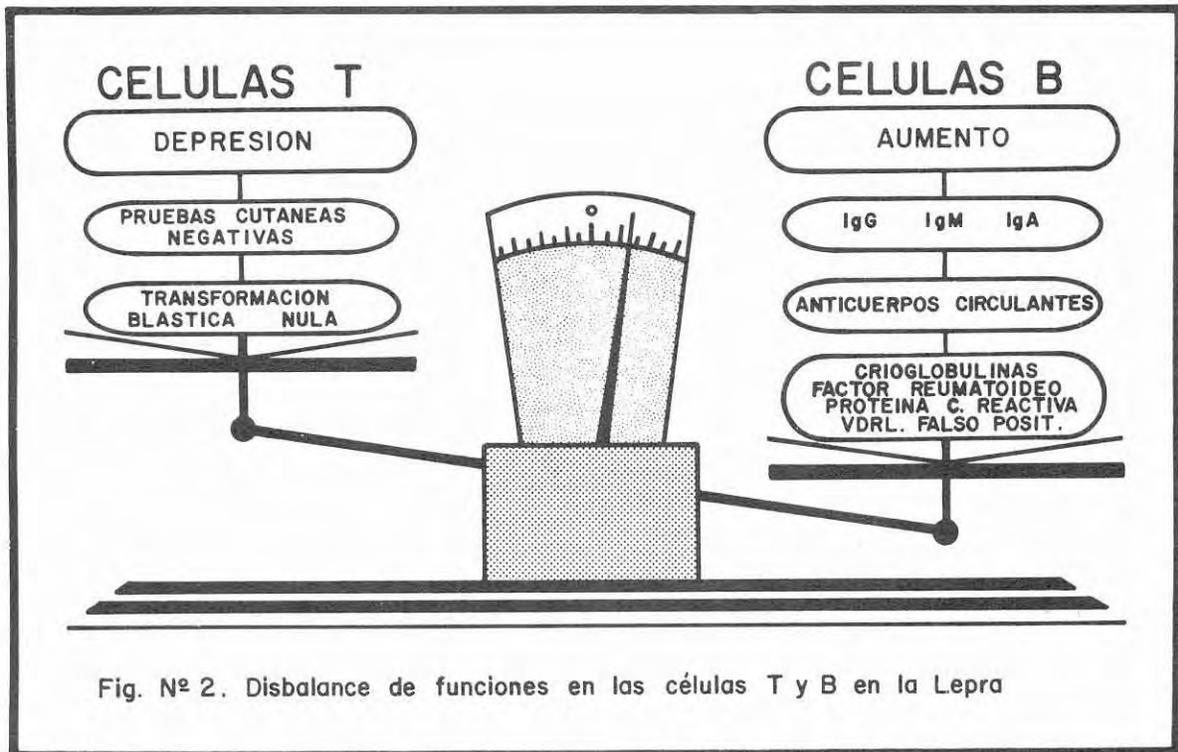
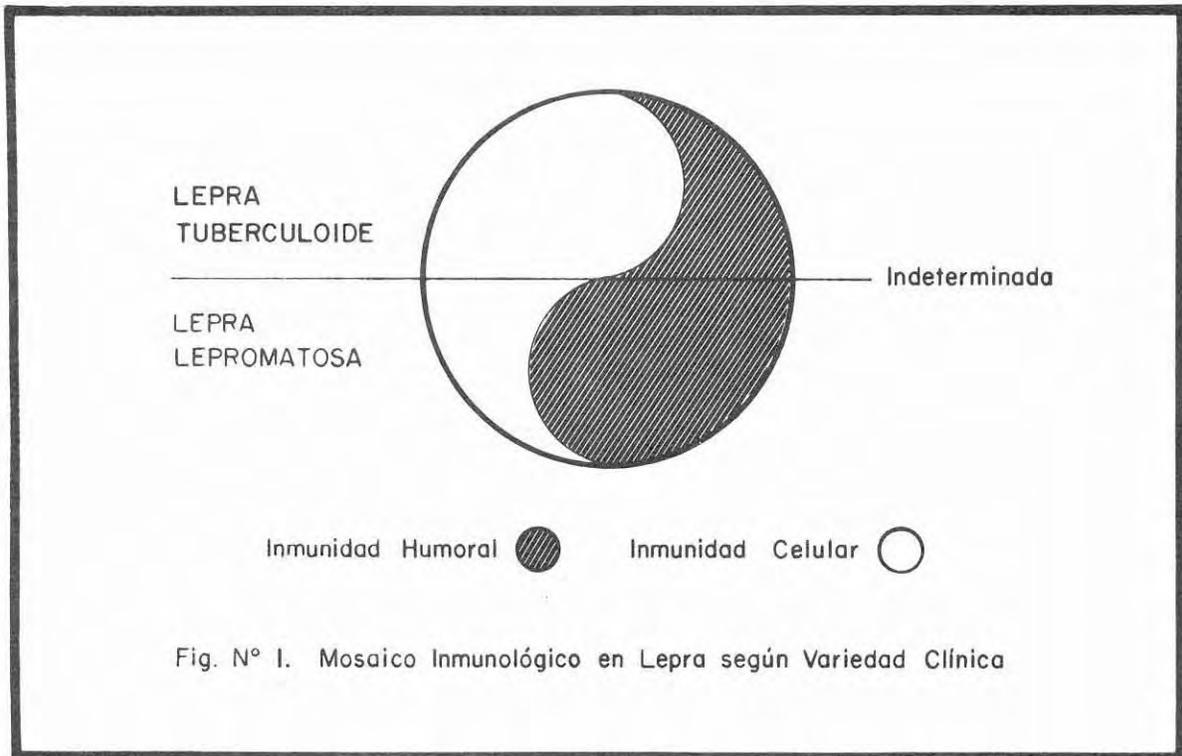
SEXO	TIPO CLINICO DE LEPRA				TOTAL	
	LEPROMATOSA		TUBERCULOIDE		Nº	\bar{X}
	Nº	\bar{X}	Nº	\bar{X}		
Masculino	108	6,96	48	6,69	156	6,87
Femenino	44	7,81	52	6,63	96	7,17
TOTAL	152	7,20	100	6,66	252	6,99

TABLA No. 11. Porcentaje de globulina GAMA en las proteínas séricas de la población estudiada, distribuida por tipo clínico de lepra y según sexo.

SEXO	TIPO CLINICO DE LEPRA				TOTAL	
	LEPROMATOSA		TUBERCULOIDE		Nº	\bar{X}
	Nº	\bar{X}	Nº	\bar{X}		
Masculino	108	26,92	48	24,20	156	26,08
Femenino	44	29,57	52	20,48	96	24,65
TOTAL	152	27,68	100	22,27	252	25,54

DISCUSION:

La Lepra es una entidad clínica que continúa siendo un desafío para la investigación. Los desarrollados tecnológicos de las últimas décadas y los notables avances de la Inmunología, permiten que en la actualidad puedan estudiarse y conocerse o clarificarse hechos que son materia de controversia (6). En el trabajo presentado, sobre una muestra cuidadosamente seleccionada y grupos perfectamente comparables, aparecen hechos que permiten, con un alto grado de seguridad, hacer precisiones sobre algunos fenómenos; así por ejemplo, es claro que nuestra población leprosa no tiene un descuido de tipo nutricional si se compara con el promedio de la población colombiana, puesto que los valores de la proteinemia encontrados son aceptables para nuestro medio. El cuadro patrón electroforético fuera de la elevación de la fracción gamma no mostró un patrón que pudiera llamarse característico para esta enfermedad;



por lo demás, esto es apenas lógico de esperarse tratándose de una enfermedad infecciosa crónica. No se encontró alteración en las fracciones Alfa, dato informado por otros autores (7), ya que no hay significación estadística para las variaciones observadas.

Las alteraciones cuantitativas menores que se observaron en las inmunoglobulinas IgA e IgM no tienen una clara explicación para la primera de éstas, como sí cabe sospecharse lo tengan en la segunda ya que puede tratarse de casos de reactivación reciente como ha sido postulado por otros autores (2). Además, la IgM ha sido tildada en numerosos trabajos de ser la responsable de algunos fenómenos tales como, el de los depósitos a nivel dermoepidérmico, como autoanticuerpo contra estructuras microfibrilares, que eventualmente podrían explicar lesiones tipo cutáneo, (8-9); igualmente algunos autores han informado aumento de niveles circulantes, aunque sobre muy limitadas observaciones, (9-10). En el presente trabajo es claro que existe un aumento de niveles de IgM, con significación estadística, para Lepra Lepromatosa. El aumento de la IgG, en cambio, pone en perfecta concordancia lo observado en el análisis electroforético con lo reportado en muchos otros estudios, (1).

El hallazgo de valores normales de la fracción C3 del complemento es en cierta forma interesante, toda vez que sería de esperarse una disminución notoria de sus valores circulantes, dado el hecho comprobado de la formación de complejos antígeno-anticuerpo, (11) que respaldan la patogenia de fenómenos clínicos tales como el eritema nudoso que suele presentarse en muchos casos y que se interpreta como un fenómeno de Arthus, con depósitos considerables de complemento (12-13). Es curioso entonces, que existiendo, como es aceptado, una formación permanente de complejos antígeno-anticuerpo no se produzca un consumo de C3 y solamente éste ocurra en los casos esporádicos de eritema nudoso; sin embargo, cuidadosos estudios hechos para correlacionar el fenómeno tipo Arthus con evidente formación de complejos inmunes y la presencia de estos han demostrado que tales complejos circulantes no ocurren en Lepra y que la técnica usada por algunos autores de Clq (14), no es

confiable toda vez que demuestra también Ag circulante y no necesariamente complejos, de ahí la disparidad de resultados con la técnica de las células Raji; el fenómeno en Lepra es pues un fenómeno local que no se traduce en consumo de C3 como sí ocurre en Lupus Eritematoso Sistémico, (15). En este trabajo es claro que C3 no está siendo gastado ya que sus niveles son normales; algunos autores, en observaciones muy limitadas, lo han encontrado inclusive elevado (12-13).

El hecho de no encontrarse alteraciones notables sobre los aspectos inmunológicos de tipo humoral, indica que, en cuanto hace a este componente, el paciente leproso no muestra una falla, teniendo por el contrario una respuesta aumentada en la Lepra Lepromatosa, (10-16) y encontrándose como lo han demostrado otros autores, factores circulantes tales como: crioglobulinas aumentadas, proteína C reactiva, factor reumatoide, un elevado porcentaje de anticuerpos, reacciones VDRL falsas positivas, autoanticuerpos, (11-17, 18, 19, 20).

Estas observaciones y el hecho de haberse encontrado una disminución notable en la respuesta celular mediada por Linfocitos T (21, 22, 23, 24, 25, 26 y 27) han permitido plantear el defecto inmunológico de la Lepra exclusivamente en los terrenos de la deficiencia parcial pero específica de la inmunidad celular, (28).

Todo esto parece ir, con más acelerado ritmo, ubicando el problema en los terrenos celulares, a nivel de un desbalance de los mecanismos inmunológicos de regulación de la respuesta inmune, con un desboque de la función de células B (16) debido, quizás a una falla a nivel de supresión por parte de las células T (29); este desbalance podría ubicarse en la relación $\frac{TH2+ - I}{TH2 - - T}$ como ocurre en otras entidades, (30-31), el cual estaría manifiesto sobretodo en LL, y sería modulado por la sobrecarga antigénica del huésped (Fig. 1-2). Este desequilibrio sería susceptible de corregirse, al menos parcialmente, con la eliminación, por tratamiento quimioterápico, de la sobrecarga antigénica (23) o por estimulación de la población TH2+ T, (32-33-34), ya que, al menos hasta ahora, no parece que exista una

falla genética tan profunda que lo impida, como se desprende de que los intentos de buscar una asociación genética de Lepra con varios sistemas, incluyendo el sistema HLA, han sido negativos; (35-36-37), existe apenas la posibilidad de una asociación en núcleos intrafamiliares, con restricción a los antígenos HLA-DR, según lo postula De Vries, (38).

Por lo demás, ninguna falla a nivel macrofágico ha podido encontrarse en esta entidad, (39). Con relación a esta función sólo se ha observado un defecto celular T. expresado en la baja producción de MIF, únicamente en la Lepra Lepromatosa. (40).

CONCLUSIONES:

1. No existe una alteración en los aspectos estudiados en este trabajo que pueda asociarse específicamente con uno u otro tipo de Lepra y con uno y otro sexo.
2. No existe ninguna alteración cuantitativa de los valores circulantes del C3.
3. El aumento de Inmunoglobulina IgG se asocia a la Lepra Lepromatosa y esta asociación es estadísticamente significativa; igual fenómeno ocurre con los valores de IgM circulantes.

RESUMEN

Se estudiaron 252 pacientes con Lepra: 156 hombres y 96 mujeres. 108 hombres y 44 mujeres con Lepra Lepromatosa; 48 hombres y 52 mujeres con Lepra Tuberculoide. En esta muestra se estudiaron: su patrón electroforético, la concentración de C3 y los niveles circulantes de IgG, IgA e IgM. Se encontró que no existe un patrón definido electroforético que pueda asociarse con la Lepra, sólo la fracción gamma muestra niveles altos en Lepra Lepromatosa y esta alteración comparada con la población general tiene significancia estadística.

Únicamente la IgG e IgM muestran aumentos considerables con significación estadística para Lepra Lepromatosa. IgA se encuentra aumentada en los dos tipos de Lepra. No se encontró ninguna alteración en los niveles circulantes de C3.

SUMMARY

252 patients with Leprosy were studied. 108 males and 44 females with Lepromatous Leprosy, 48 males and 52 females with Tuberculoid Leprosy. The following studies were performed in their sera: electrophoretic pattern, quantification of circulating levels of C3, IgG, IgA and IgM. No specific electrophoretic pattern was seen, only the gamma fraction was elevated and this alteration was statistically significant in Lepromatous Leprosy. IgG and IgM levels were elevated in Lepromatous Leprosy, this alteration is statistically significant.

IgA appears slightly elevated in both types of Leprosy. No alteration in the level of circulating C3 was seen.

AGRADECIMIENTOS

Queremos consignar nuestros agradecimientos al cuerpo médico de los sanatorios de Agua de Dios, Contratación y los Centros Dermatológicos por su cooperación, así como a todos y cada uno de los pacientes que dieron su consentimiento para el estudio. A la Compañía ISEC por los estudios de computarización y a nuestra dibujante Angela Quintero; igualmente al equipo epidemiológico del Instituto por el diseño de la muestra y análisis bioestadístico de los datos.

NOTA: Los nombres de productos o equipos comerciales que puedan aparecer en este estudio, se citan simplemente como identificación, pero este hecho no constituye una recomendación específica de su uso.

REFERENCIAS

1. Immunological Problems in Leprosy Research. 1973. Memoranda No. 1 y No. 2 Bull. WHO 48: 365-366; 483-492.
2. Godal, T. 1974. The role of immune response to *Mycobacterium leprae* in the host defence and tissue damage in Leprosy. Progress Immunol. II. 4:163-169.
3. Drutz, D. 1978, Leprosy. Chapter 101 in Infectious Diseases. Paul E. Hoeprich, editor, pag. 813-822. Harper and Row Sd. Ed.

4. Bullock, W.E. 1979. *Mycobacterium leprae* (Leprosy). Pag. 1943-1953. In Mandel-Douglas-Bennett: Principles and Practice of Infectious Diseases. J. Wiley and Sons, Ft. Ed.
5. Mancini, G., Carbonara, A.O. and Heremans, J.I. 1965. Immunochemical Quantitation of Antigens by single radial immunodiffusion. Int. J. Immunochem. 2:235-254.
6. Bullock, W.E. 1978. Leprosy : a model of immunological perturbation in chronic infection. J. Inf. Dis. 137:341-354.
7. Maruna, R.F.L., Grunding, E., Symanyi, M. and Weithaler, K. 1969. Klinisch-Hemische Untersuchungen mit Seren von Leprapatienten. Z. Tropenmed. Parasit. 21:425-432.
8. Linder, E., Lehto, V.P., Stenman, S., Lindquist, K., Bjorvatn, B. and Berquist, R. 1979. Circulating antibodies to connective tissue microfibrils and dermal immunoglobulin deposits in Leprosy. Clin. Immunol. Immunopathol. 13: 1-8.
9. Bullock, W. E. Callerame, M.I. and Panner, B.J. 1947. Immunohistologic alteration of skin and ultrastructural changes of glomerular basement membranes in Leprosy. Am. J. Trop. Med. Hyg. 23: 81-86.
10. Gajl-Peczalska, J.J., Lim, S.D., Jacobson, R.R. and Good, R.A. 1973. Lymphocytes in lepromatous Leprosy. New. Eng. J. Med. 288:1033-1035.
11. Bonomo, L. and Dammacco, F. 1971. Immune complex cryoglobulinaemia in lepromatous Leprosy. Pathogenetic approach to some clinical features of Leprosy. Clin. Exp. Immunol. 9:175-181.
12. Wemabu, S.N.C., Turk, J.L., Waters, M. F.R. and Rees, R.J.W. 1969 *Erythema Nodosum Leprosum*:Clinical manifestation of the Arthus phenomenon. Lancet; 2: 933-935.
13. Gelbert, R.H. Druzt, D.J. Epstein, W.V. and Fasal, P. 1974. Clinical correlates of Clq precipitating substances in the sera of patients with Leprosy. Am. J. Trop. Med. Hyg 23:471-475.
14. Morón, C.J., Ryder, G., Turk, J.L. and Waters, M.F.R. 1972. Evidence for circulating immune complexes in lepromatous leprosy. Lancet 2:572-573.
15. Tung, K.S.K., Kim, B., Bjorvath, G.K., McLaren, L.C. and Williams, R.C. 1977. Discrepancy between Clq deviation and Rji cell test in detection of circulating immune complexes in patients with Leprosy. J.Inf. Dis 136: 216-221.
16. Dwyer, J. M., Bullock, W.E., and Fields, J. P. 1973. Disturbance of blood B. lymphocyte ratio in lepromatous Leprosy. New Eng. J. Med. 288 :1036-1039.
17. Bonomo, L. and Dammacco, F. 1976. Characterization studies of thyroglobulin antibodies in Leprosy. An immunological study of diethylaminoethyl cellulose chromatographic fractions. Immunol. 13: 565-575.
18. Garner, M.F., Backhouse, J.L., Collins, C.A. and Roeder, P.J. 1969. Serological tests for Treponemal infection in Leprosy patients. An evaluation of the Fluorescent Treponemal Antibody Absorption (FTA-ABS). test. Brit. J. Vener Dis. 45: 19-22.
19. Kent, J.F., Garcia-Otero, A., Harrigan, R. E. 1957. Relative Specificity of serologic test for syphilis in *Mycobacterium Leprae* infections. Am. J. Clin. Pathol. 27: 539-545.
20. Wade H.W. 1950. Reactions to tuberculins in Leprosy. Int. J. Leprosy 18, 3 : 373-388.
21. Bush, o.b. 1958. C-Reactive protein in Leprosy. Int. J. Lep. 26:123-126.
22. Waldorf, D., Sheagren, J. Trautman, J. and Block, J. 1966. Impaired delayed hypersensitivity in patients with lepromatous Leprosy. Lancet 2:773-775.
23. Bullock, W.E. 1968. Studies of immune mechanism in Leprosy. I. Depression of delayed allergic response to skin test antigens. New Eng. J. Med. 278:298-304.
24. Turk, J.L. and Waters, M.E.R. 1968. Immunological basis for depression of

- cellular immunity and the delayed allergic response in patients lepromatouse leprosy- Preliminary communication. Lancet 2: 436-438.
25. Dierks, R.E. and Shepard, C.C. 1968. Effect of phytohemagglutinin and various Mycobacterial antigens on lymphocyte cultures from Leprosy patients. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 27: 391- 395.
 26. Turk, J.L. and Waters, M.F.R. 1969. Cell-mediated immunity in patients with Leprosy. Lancet 2: 243-246.
 27. Saha, K. and Mittal, M.M. 1971. A study in cell mediated immunity in Leprosy : changin trends in the immunological spectrum of the disease. Clin. Exp. Immunol. 8: 901-909.
 28. Immunodeficiencias 1978. Immunodepresión en las infecciones bacterianas. Lepra. Serie de informes técnicos No. 630. Pag. 69. Organización Mundial de la Salud.
 29. Evans, R.L., Lazarus, H., Penta, A.C. and Schlossman S.F. 1978. Two functionally distinct subpopulation of human T cells that collaborate in the generation of cytotoxic cells responsible for cell-mediated lympholysis. J. Immunol. 120: 1423-1428.
 30. Reinherz, E., Parkman, R., Rapoport, J., Rosen, F.S. and Schlossman, S.F. 1979. Aberration of suppressor T cell in human graf-versus-host disease. New Eng. J. Med : 300: 1061-1068.
 31. Reinherz, E.L., Rubinstein, A., Geha, R.S., Strelkauskas, A.J., Rosen, F.S. and Schlossman, S.F. 1979. Abnormalities of immunoregulatory T cells in disorders of immune function. New Eng. J. Med. 301: 1018-1022.
 32. Bullock, W.E., Fields. J.P. and Brandriss, M.W. 1972. An evaluation of transfer factor as immunotherapy for patients with lepromatous Leprosy. New. Eng. J. Med. 287: 1053-1059.
 33. Rodriguez-Paradisi, E., Bonaparte, Y.P. and Morgenfeld, M.C. 1969. Response in two groups of anergic patients the transfer of leucocytes from sensitive donors. New Eng. J. Med. 280: 859-861.
 34. Hastings, R.C. and Job, C.K. 1978. Reversal reactions in *Lepromatous Leposy* following transfer factor therapy. Am. J. Trop. Med. Hyg. 27: 995-1004.
 35. Vogel, F. Kruger, J., Chakravartti M.R., Flata, G. and Ritter, H. 1971 Inv. phenotypes and quatitative gamma globulins determinations in Leprosy patients and control populations from India and Thailand Humangenet 12: 35-41.
 36. Vogel, F., Kruger, J., Chakravartti, M.R., Ritter, H., anu Flatz, G. 1971 ABO blood groups, Inv. serum groups and serum proteins in Leprosy patients from West Bengal (India). Humangenet. 12: 284-301.
 37. Rea, T.H., Kevan, N.E. and Terasaki, P. I. 1976. Histocompatibility antigens in patients with Leprosy. J. Inf. Dis. 134: 615-618.
 38. DeVries, R.R.P., Nijenhuis, L.E., Lai, R.F. M. and van Rood, J.J. 1976. HLA -Linked genetic control of host response to *Mycobacterium leprae*. Lancet 2: 1328-1330.
 39. Drutz, D.J., Cline, M.J. and Levy, L. 1974. Leukocyte antimicrobial function in patients with Leprosy. J. Clin. Inves. 53: (2) 380-386.
 40. Katz, S.I., DeBetz, B.H. and Zaias, N. 1971. Production of Macrophage Inhibitory Factor by patients with Leprosy. Arch. Derm. 103: 358-361.