

PROTEINAS PLASMATICAS EN LA LEPROA ¹

DRS. S. MIGUEL, A. ROLDAN, J. GUILLEN
J. TERCENIO Y J. PONCIANI

Colonia-Sanatorio de San Francisco de Borja (Fontilles)
Medico-Director: F. Contreras

Instituto Español de Hematología y Hemoterapia
Director: C. Elósegui

Mientras la citología sanguínea en condiciones fisiológicas y patológicas es practicada desde hace tiempo, ocupando un lugar preminente en la clínica del presente siglo, el estudio de los factores humorales sanguíneos y sobre todo el estudio de las proteínas plasmáticas lleva un retraso evidente debido a lo erizado que está de dificultades el campo de la química proteica. Actualmente es necesaria, pues, una estrecha colaboración entre físicos y químicos por un lado y clínicos por otro, dada la gran trascendencia que tiene el estudio de las proteínas plasmáticas para la interpretación del cuadro patológico y del curso clínico en los diferentes estados morbosos.

Desde luego es evidente que las variaciones y desviaciones de las proteínas plasmáticas, que reflejan los cambios reaccionales del organismo corren un curso paralelo al clínico, por lo que el estudio proteico en los diferentes estados patológicos debe ser completado con la concienzuda exploración clínica para obtener el fruto óptimo en los diferentes resultados.

En la enfermedad de Hansen, como en otras afecciones patológicas hay desviaciones del contenido proteico del plasma que llamaron ya la atención de Frazier en 1925 y mas tarde de Faget y Ross, y de Gutman y Neill. Posteriormente fué realizado un estudio mas completo por Seibert y Nelson, que fueron los primeros en emplear en la lepra la electroforesis para el estudio de las diversas fracciones proteicas, encontrando un aumento de globulina gamma y alfa pero trabajando con escaso número de enfermos y sin contrastar estos resultados con los arrojados por la exploración clínica.

¹ Presented ("read by title") at the VI Congreso Internacional de Leprología, Madrid, October 1953. For considerations of space, a section which deals with the normal functions of the different plasma proteins has been deleted. The abstract is based on the one which appeared in the Madrid Congress number of *THE JOURNAL*, **21** (1953) 617. This manuscript was accompanied by six paper records, and five photographic records of the results of electrophoresis, with a constructed graph in each instance. The former group have all been identified with cases in the table, but only one of the latter group can be so identified. Space requirements limit the reproduction of the latter group to four.—EDITOR.

También otros autores como Hoxter, Batista y Vellini han realizado pruebas electroforéticas en las diferentes formas clínicas de la lepra, encontrando considerable aumento de globulina gamma en los casos lepromatosos, conclusión idéntica a la que llegan Ross y Gemar en un estudio electroforético² realizado en mas de 200 enfermos.

La electroforesis de las proteínas plasmáticas, o sea el proceso en virtud del cual éstas se desplazan en un campo eléctrico en condiciones definidas y constantes, nos permite de un modo más eficaz que con los otros métodos, el adquirir conocimientos acerca de estas sustancias de tan gran importancia biológica. El procedimiento ha adquirido un marcado interés, especialmente para el clínico; al comprobarse no solo la existencia de modificaciones en la movilidad y cantidad de cada proteína en relación con los valores normales de los individuos clínicamente sanos, sino que además dichas variaciones pueden ser seguidas cuantitativamente durante el curso de la enfermedad hasta su resolución.

Es pues el método electroforético entre los demás procedimientos modernos, el que nos permitió adquirir un conocimiento mas perfecto sobre las proteínas del plasma que desempeñan funciones imprescindibles en casi todos los procesos orgánicos y aseguran lo que Letamendi llamó "armonías vitales."

* * * * *

Enumeradas en forma resumida las principales funciones de las distintas fracciones proteicas, daremos a conocer los resultados obtenidos con el estudio electroforético realizado en los enfermos del Sanatorio de Fontilles.

Se ha usado indistintamente el método de electroforesis en célula (aparato de Kern) y el de electroforesis en papel (aparato de Macheboeuf-Rebeyrotte) y previo establecer los valores medios hallados en individuos normales como punto de referencia.

Además hemos practicado en todos estos enfermos coincidiendo con el estudio electroforético, las reacciones de Weltmann, Cadmio, Takata-Ara y eritrosedimentación, que completado con un estudio clínico detallado nos ha permitido una visión mas completa de las relaciones entre las desviaciones proteicas y las diversas formas clínicas. Este estudio proteico se ha realizado en 45 enfermos hansenianos de todas las formas clínicas y siguiendo los métodos citados anteriormente.

Daremos previamente los valores medios normales que hemos obtenido nosotros con estas condiciones analíticas. Valores considerados normales según nuestra estadística y trabajando con el aparato Macheboeuf-Rebeyrotte, electroforesis sobre papel, tampón de veronal-veronal sódico; pH 8,6; fuerza ionica, 0,05; tensión, 250 v.

Albumina	52,7 ± 7,12
Globulina alfa ₁	4,78 ± 1,9
Globulina alfa ₂	7,62 ± 2,2
Globulina beta	16,09 ± 4,1
Globulina gamma	18,7 ± 4,2

² The determinations reported by Ross and Gemar were made by chemical methods.—EDITOR.

RESULTADOS

Las modificaciones protéicas observadas por el estudio electroforético de los enfermos citados mas arriba, han sido las siguientes:

Las proteínas totales se encuentran aumentadas en el 44,91 por ciento, disminuidas tan solo en un 3 por ciento y dentro de las cifras normales en el 48,97 por ciento.

La albumina nos arroja cifras por debajo de lo normal en el 66,66 por ciento, lo cual dá un cociente albumino-globulínico por debajo de la unidad en todos estos casos. En el 31,11 por ciento de los enfermos la cantidad de albuminas son normales, estando aumentada tan solo en un 2,23 por ciento.

En cuanto a las distintas fracciones globulínicas, los resultados obtenidos son los siguientes: La globulina alfa₁ está aumentada en el 39,02 por ciento, disminuida en el 17,07 por ciento, y dentro de lo normal en el 43,90 por ciento.

La globulina alfa₂ presenta profundas variaciones en estos enfermos, pues está aumentada en el 69,76 por ciento, disminuida en el 9,30 por ciento y normal en solo un 20,93 por ciento.

La beta globulina es la fracción que hemos encontrado mas dentro de las cifras normales, ya que en el 65,95 por ciento de los casos no está modificada, hay aumento en un 14,89 por ciento, y disminución en el 19,14 por ciento.

La globulina gamma, coincidiendo con estudios realizados por otros autores, se encuentra claramente aumentada en el 63,82 por ciento, disminuida en el 4,25 por ciento y normal en el 31,91 por ciento.

Aparte del estudio electroforético, hemos contrastado los resultados arrojados por éste con los obtenidos con la Banda Weltmann, Takata-Ara, V.S. y reacción del Cadmio.

Dentro de las diversas formas clínicas de la lepra, las alteraciones mas intensas se presentan en los lepromatosos, mientras que en las formas tuberculoides solo en uno de los casos hay un considerable aumento de globulina gamma.

En los casos incharacterísticos analizados, las proteínas plasmáticas son normales, menos en un enfermo en que coincide un proceso hepático-difuso y presenta gran aumento de globulina gamma, Banda Weltmann alargada y Takata y Cadmio francamente positivos.

En las formas lepromatosas, los mayores trastornos protéicos aparecen en los enfermos graves y con manifestaciones de amiloidosis visceral y extensas lesiones, mientras que en los que están en buenas condiciones, las cifras protéicas están dentro de lo normal.

En las L.R. hemos observado que aumentan los trastornos globulínicos, sobre todo las fracciones alfa₂ y gamma, regresando a las cifras normales al terminar la L.R. Del mismo modo hemos comprobado en estos enfermos en L.R. que la V.S. está aumentada siempre y la banda acortada, volviendo igualmente a la normalidad estas reacciones al terminar la L.R.

En los enfermos con lesiones hepáticas difusas hemos observado que la globulina gamma es la que experimenta mayor aumento, coincidiendo con Banda Weltmann, alargada y Takata positivo.

Las cifras de proteínas totales, en su mayor parte aumentadas, solo en el 3 por ciento de los enfermos las hemos encontrado francamente disminuidas, y eran casos graves lepromatosos con lesiones hepáticas y renales que fallecieron a las pocas horas de realizar estas determinaciones.

La fracción globulínica alfa₂ la hemos encontrado muy aumentada, aún más que la gamma, y en aquellos enfermos en L.R. y en peores condiciones clínicas.

La globulina beta es la fracción menos modificada en estos enfermos, pues solo en los casos graves y de medianas condiciones clínicas está modificada.

La globulina gamma aparece aumentada en la mayoría de los casos presentados, cosa bastante lógica, pues ya decíamos más arriba que esta globulina aumenta en los procesos agudos de corta duración y también en los subagudos y crónicos, como en las lesiones hepáticas difusas.

De las demás reacciones, de las que nos hemos servido para este estudio comparativo, la eritrosedimentación y la Banda Weltmann son las que han demostrado una perfecta correlación con los estados disproteínicos de estos enfermos y por lo tanto, con la electroforesis. También la reacción del Cadmio ha demostrado su gran valor en los estados clínicos más extremos y la prueba de Takata en las lesiones hepáticas.

Hemos igualmente observado en los casos clínicos presentados, que en la mayoría de aumentos extremos de la gamma globulina, la fracción alfa₁ estaba francamente disminuida.

Para terminar, diremos que puesto de manifiesto el estado disproteínico que tiene lugar en la enfermedad de Hansen y tratando de buscar una terapéutica específica, pensamos en un principio utilizar la globulina gamma, que tanto éxito ha tenido en otras enfermedades infecciosas. Pero el considerable aumento de esta globulina en la lepra junto a su elevado coste no nos ha inducido a su empleo. Hemos preferido siempre en los hansenianos, empleandolo en gran escala, las transfusiones de sangre y plasma que con su aporte completo de las fracciones proteicas y elementos formes sanguíneos, nos ha resultado de gran eficacia en los estados disproteínicos de esta enfermedad.

ABSTRACT

In our study of the serum proteins of leprosy patients by electrophoresis, the examinations were indiscriminately made by the cell method (Kern apparatus) and the paper technique (Macheboeuf-Rebeyorotte apparatus), ascertaining first in both instances the mean value in normal subjects for a point of reference. The findings in the patients were as follows: Total proteins were usually about normal in values, although they were increased in more cases than decreased. The albumin-globulin ratio was generally below unity. The globulin fractions were increased, especially the gamma fraction, there being a decrease of the alpha globulin in the cases where the

gamma showed the most marked increase. These changes were most pronounced in the more advanced lepromatous patients, especially those with manifest visceral amyloidosis. In the phases of lepra reaction the disturbances of the globulins were pronounced, but they partly subsided when the lepra reaction disappeared.

For the evaluation of the Weltman band reaction, the cadmium reaction, the Takata-Ara reaction, and the erythrocyte sedimentation, these tests were made at the same time that the electrophoresis studies were performed. The sedimentation rate was found to be the most sensitive, and to be more in accord with the albumin-globulin ratio and with the gamma globulin increase than the others. In second rank are the cadmium and the Weltman band tests. We found the Weltman band abnormal (either diminished or prolonged) in 78 per cent of the patients, indicating especially the protein disturbances in lepra reactions, in which the band was constantly shortened. In toxic disturbances of the liver caused by the medication the band was always prolonged, while the Takata-Ara reaction was positive in all cases.—[Translation of the authors' abstract, from *THE JOURNAL* **22** (1953) 617.]

PLACA 5.

DESCRIPCION DE PLACA.

FIG. 1. M. B. H. (Caso N° 6 del cuadro.) Forma L, enfermo con grave y aguda L. R., caracterizada por fiebre y eritema nudoso y polimorfo, en periodo de mejoría (30-III-1953). Proteínas totales, 5,85; albumina, 35,9; α_1 , 8,98; α_2 , 18,6; β , 8,08; γ , 28,8 (grs. por ciento).

FIG. 2. Do. Curada de L. R., desde hace 3 días (6-IV-1953). Proteínas totales, 8,85; albumina, 41,26; α_1 , 7,015; α_2 , 17,0; β , 9,1; γ , 25,5 (grs. por ciento).

FIG. 3. M. G. R. (Caso N° 21 del cuadro.) Forma L, enfermo con L. R., sin fiebre y con eritema nudoso en cara y extremidades. Proteínas totales, 7,1; albumina, 39,7; α_1 , 4,25; α_2 , 8,82; β , 14,6; γ , 32,5 (grs. por ciento).

FIG. 4. S. P. D. (Caso N° 37 del cuadro.) Forma L, enferma grave, muy anémica, que mejora con repetidas transfusiones. Proteínas totales, 8,05; albumina, 29,1; α_1 , 7,57; α_2 , 21,2; β , 14,1; γ , 27,8 (grs. por ciento).

FIG. 5. R. P. S. (Caso N° 39 del cuadro.) Forma L, enfermo con albuminuria, pero actualmente en discretas condiciones, mientras hace pocos meses estaba muy grave. Proteínas totales, 7,7; albumina, 36,2; α_1 , 3,1; α_2 , 15,9; β , 11,7; γ , 33,0 (grs. por ciento).

FIG. 6. A. R. H. (Caso N° 40 del cuadro.) Forma L enfermo desde hace 15 días con fuerte L. R., fiebre y eritema nudoso, actualmente va mejorando. Proteínas totales, 8,55; albumina, 31,5; α_1 , 9,5; α_2 , 19,2; β , 12,9; γ , 25,7 (grs. por ciento).

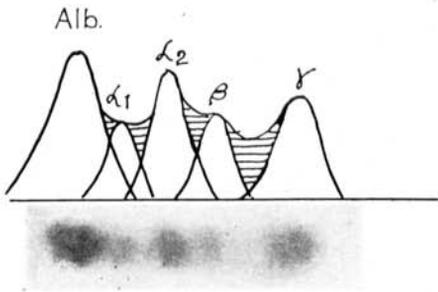


FIG. 1

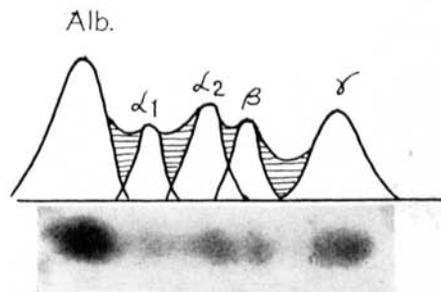


FIG. 2

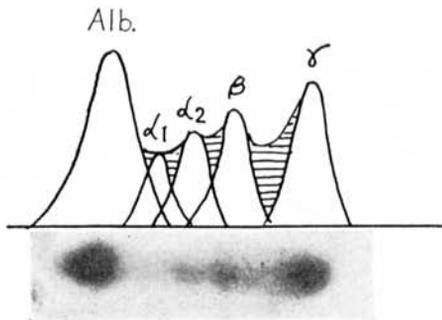


FIG. 3

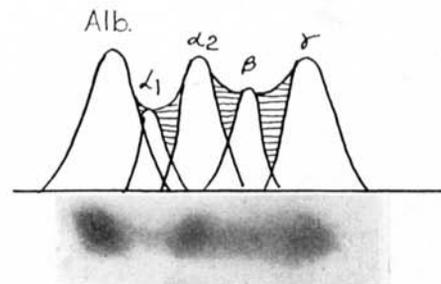


FIG. 4

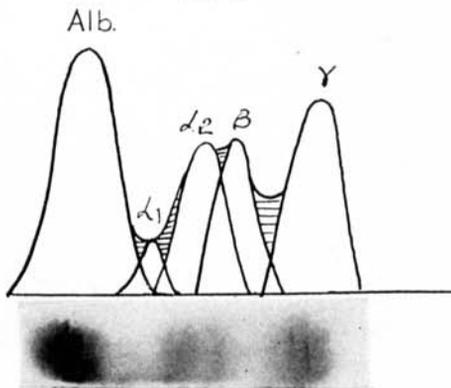


FIG. 5

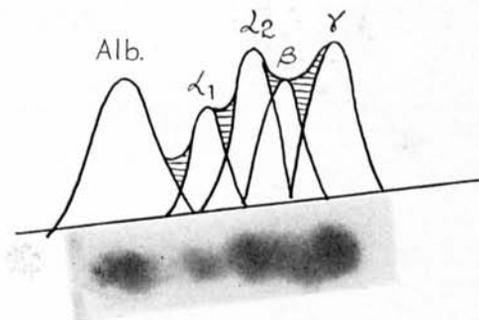


FIG. 6

PLACA 6.

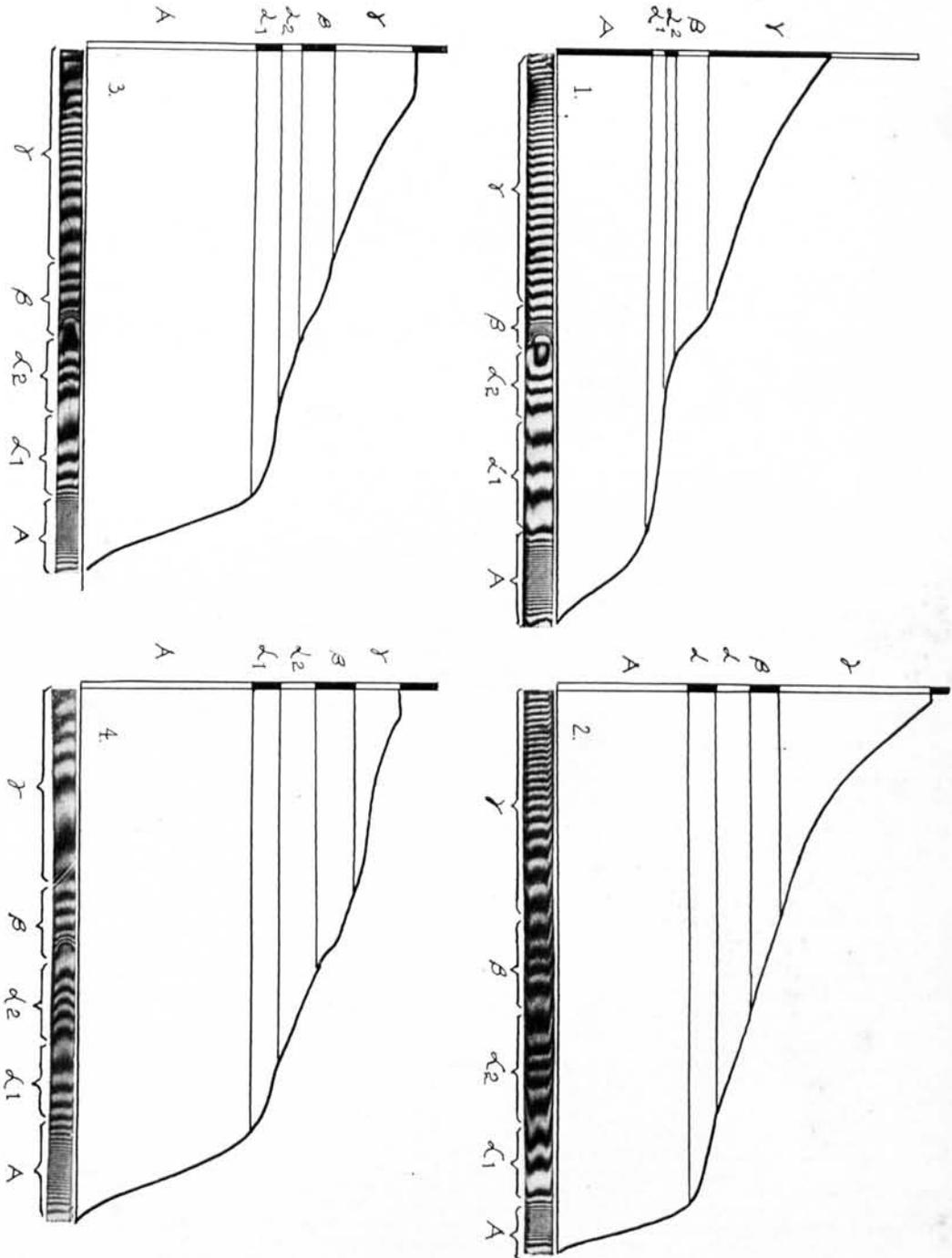
(Emigración anódica; rama descendente.)

FIG. 1. Enfermo M. M. (Caso N^o 27 del cuadro.) Proteínas totales, 7,2; albumina, 32; α_1 , 6; α_2 , 4; β , 13; γ , 45 (grs. por ciento).

FIG. 2. Enfermo B. C. Proteínas totales, 7,7; albumina, 35,5; α_1 , 7; α_2 , 9,5; β , 7,5; γ , 40,5 (grs. por ciento).

FIG. 3. Enfermo A. B. Proteínas totales, 7,28; albumina, 52,5; α_1 , 7,5; α_2 , 6; β , 10,5; γ , 23,5 (grs. por ciento).

FIG. 4. Enfermo P. T. Proteínas totales, 7,75; albumina, 54; α_1 , 8,5; α_2 , 11,5; β , 12,5; γ , 13,5 (grs. por ciento).



PLACA 6.

CUARDO 1.—*Las modificaciones proteicas observado en 45 casos de lepra.*

Case Number	Forma	Condiciones	Proteínas tot.	Albumina	Globulinas				Banda Weltmann	V. S.	Takata-Ara	Cadmio
					α_1	α_2	β	γ				
1	L	Estado grave, extensos lepromas y úlceras.	7,65	30,4	9,5	18,1	13	28,7	5	79,5	1+	2+
2	L	Avanzada, enferma grave albuminúrica (fallecida).	6,75	25,2	2,6	9,1	11,5	34,1	7	52	1+	1+
3	I	Hepatopatía crónica.	8,30	52,9	0,6	5,4	6,3	34,4	10	4	2+	4+
3A	L	Poco tratada, medianas condiciones.	6,55	53,1	7,12		24,9	14,8	4	25	±	4+
4	L	Repetidas L. R.; actualmente en L. R.	10,00	13,3	5,3	10,6	18,8	22,6	3	50	—	±
5	L	Avanzada, medianas condiciones.	8,50		35,5	4,23	24,8	35,4	8	10	1+	4+
6	L	Actualmente en L. R.	5,85	35,9	9,0	18,6	8,08	28,3	6	15	—	3+
			8,85	41,26	7,0	17	9,1	25,5				
7	L	E. N. desde hace un mes sin fiebre; en L. R.	8,50	40	4,9	10,7	11,5	32,7	2	17	—	4+
8	L	Enfermo en buenas condiciones.	8,25	41,4	3,3	10	15,7	29,6	6	30	±	—
9	L	Grave L. R., erisipelatoide, fiebre alta.	8,99	50,9	6,9	6,9	12,9	22,4	6	22,5	—	±
10	L	Enfermo grave albuminúrico, con extensas úlceras.	10,00	33	3,0	9,9	28,1	20	3	89	1+	3+
11	L	Grave, anemia, L. R.	9,25	45,2	5,8	14,1	14,3	20,5	5	48	±	3+
12	T	Enferma curada.	7,42	51,2	5,5	14,5	15	13,5	7	2	—	2+
13	I	Enfermo en buenas condiciones.	6,25	48,3	3,8	19,3	11,1	17,3	7	3	—	—
14	L	Avanzada con extensas úlceras.	6,20	34	8,2	14	16	26,9	2	66,25	—	4+
15	T	Óptimas condiciones; curado con el alta.	8,90	44	2,6	3,7	18,5	30,7	7	5,25	—	—
16	L	Grave peritonitis, etc.; mal estado general.	8,95	49,4	2,3	9	13,6	25,7	4	30	—	—
17	L	Enfermo en buenas condiciones.	7,63	41,5	7,5	9	13	29	5	3,5	—	±
18	L	Enfermo albuminúrico y urémico (fallecida).	4,90	33,9		18,6	18,5	28,8	3		1+	3+
19	L	En condiciones de alta.	10,00	50,3	3	7,3	12,7	26,7	7	13,5	—	±
20	L	Con L. R. intensa, post-tuberculínica.	6,05	43,1	5,7	16,5	8,6	25,9	5		—	3+
21	L	L. R. con fiebre y E. N.	7,10	39,7	4,2	8,8	14,6	32,5	6	37,25	2+	2+
22	L	Desde hace tres días con L. R.	8,50	50	10	10	9	21	6	13,75	—	—
			7,85	46	11,5	15	11,5	16	4	31,5	—	—

CUARDO 1.—Las modificaciones proteicas observado en 45 casos de lepra—(Continued).

Case Number	Forma	Condiciones	Proteínas tot.	Albumina	Globulina				Benda Weltmann	V. S.	Takata-Ara	Cadmio
					α_1	α_2	β	γ				
23	L	Enfermo que empeora, astenia, etc.	8,15	41,9	7,0	11,9	11,5	18,8	9	25	±	±
24	L	Enferma intolerante a los tratamientos.	9,25	42,6	2	3	21,4	31	5	84,5	±	2+
25	L	Grave, continuas L. R.	9,35	41,4	4,5	13,1	19,1	21,9	3	50	—	3+
26	L	Enfermo en malas condiciones y con L. R.	6,55	32,2	2,9	8,6	23,6	32,6	3	90	1+	3+
27	L	Enfermo avanzado, extensas úlceras, etc.	7,50	36,2	4,8	21,8	15,4	21,5	3	58,75	—	—
28	L	Enfermo avanzado, frecuentes L. R. erisipeloides.	7,20	32,0	6	4	13	45	3	50	—	4+
29	L	Avanzado, frecuentes L. R. erisipeloides.	10,05	43,9	6,8	15,7	13,7	19,9	4	25	—	—
30	L	Grave, amiloidosis generalizada. (Fallecido, como hepático; sangre sacada unas horas antes de la muerte.)	3,10	24	6	15,5	27	27,5	9	99	1+	1+
31	T	Buenas condiciones.	7,20	39,5	4,5	15,6	18	22,4	6	58,5	—	—
32	L	Avanzada, medianas condiciones.	7,42	42	8	6,5	8	35	3	69,5	—	±
33	L	Grave, úlceras extensas.	8,44	34,7	15,2	20,6	29,4	29,4	9	92,5	—	—
34	L	Medianas condiciones.	8,6	44	8,4	8,4	9,9	37,4	9	58,55	±	—
35	L	Buenas condiciones; despues, L. R.	7,50	50	11	11	13	26	6	10	—	±
36	L	Grave anemia por hemorragia de úlceras.	8,65	32,5	4,5	7,3	20,7	35,3	5	30	—	1+
37	L	Estado general mediano.	6,50	41,1	14,7	14	20,5	23,6	5	54	—	3+
38	L	Estado grave anémica.	7,65	39,5	3,7	11	17	28	6	50,25	—	—
39	L	Muy decaída y bacilifera; intolerancia al tratamiento.	8,05	29,1	7,6	21,1	14,1	27,8	1	112	—	3+
40	L	Albuminuria, discretas condiciones.	7,10	56	2,1	1,6	14,5	19	4	55	—	1+
41	L	Avanzado, con L. R. intensa; antecedentes lénticos.	7,70	36,2	3,1	15,9	11,7	33	9	87,25	—	±
42	L	En fuerte L. R. ocular.	8,55	31,5	9,5	19,2	12,9	26,7	5	91	—	—
43	L	En buenas condiciones.	9,10	55	7,5	7,5	18	12	5	11,25	—	—
44	L	L. R., con eritema infiltrado en piernas.	9,80	39,8	7,5	13,5	16,6	23	7	2	—	—
45	L	Buenas condiciones.	7,75	36,7	7,8	16	16,8	22,4	5	50	—	—
	L	Buenas condiciones; L. R., con E. N. en piernas.	7,75	70,6	7,75	5	5,6	14,6	6	15	—	—
	L	Buenas condiciones.	22,2	22,2	9,7	18,4	19,8	29,7	8	7,5	1+	—