

Distribución del *Micobacterium leprae* en la piel de pacientes con lepra lepromatosa.

Oscar Reyes Jaimes*, Oscar Reyes Flores*.

(*) Dermatólogo-Dermatopatólogo. Sección de Dermatología, Instituto de Biomedicina. Caracas-Venezuela.

Resumen

En piel el *Micobacterium leprae* (*M. leprae*) es selectivamente fagocitado por los macrófagos y por las células de Schwann, siendo un parásito netamente intra-celular, invadiendo además otras células no normalmente fagocíticas.

En este trabajo estudiamos la localización y distribución de la bacteria en las diferentes estructuras de la piel. Examinamos ciento cincuenta biopsias de piel de pacientes con lepra lepromatosa encontrando un predominio absoluto del bacilo en los macrófagos y en los nervios, seguidos por músculo pilo-erector, vasos, epitelio y glándulas.

Se discute el significado de la permanencia del *M. leprae* en los nervios, en los vasos y en otras estructuras y su relación con las recaídas y los fenómenos reaccionales.

Abstract

In the skin, *Mycobacterium leprae* is selectively phagocytized by macrophages and Schwann cells; it is a basically intracellular parasite and it invades other type of cells which are not normally phagocytic.

In this study, we determined the location and distribution of the bacteria in the different skin structures. We examined a total of one hundred and fifty skin biopsies from lepromatous leprosy patients. The results showed that there was an absolute predominance of the bacillus in macrophages and nerves, followed by erector-pili muscle, vessels, epithelium and glands.

Introducción

La lepra es una enfermedad infecciosa producida por el *M. leprae* o bacilo de Hansen, cuya puerta de entrada en el organismo no es totalmente conocida.

Este bacilo, ácido alcohol resistente invade no solamente las células del sistema fagocítico sino también células parenquimatosas de muchos órganos tales como, hepatocitos, fibras de músculo liso, músculo estriado, células cartilaginosas, espermatozoides y células endoteliales y parenquimatosas de muchos órganos, como el riñón, corazón y mucosa intestinal. Los macrófagos son células básicamente fagocíticas, y la fagocitosis de bacterias es su principal y normal función. Pero células musculares, esqueléticas, musculares lisas, células de Schwann, células endoteliales y células parenquimatosas del hígado y de las glándulas adrenales no son ordinariamente fagocíticas. Para esas células la fagocitosis no es una actividad normal y la presencia de gran número de *M. leprae* en su citoplasma requiere ser investigado¹.

El preferencial parasitismo de los macrófagos por el *M. leprae* puede ser debido a la ausencia en ellos de ciertas sus-

tancias y enzimas letales que están presentes en los polimorfonucleares y que están en pocas cantidades en el macrófago, como son: mieloperoxidasa, peróxido de hidrógeno y halogenados, que provocan la muerte de la bacteria. Mas de sesenta polipéptidos son secretados por los macrófagos de los cuales cerca del 10% son excretados hacia el medio ambiente extra-celular².

En la lepra lepromatosa, donde hay un severo y específico defecto de la inmunidad celular ante la invasión por el *M. leprae*, los macrófagos son invadidos por la bacteria, ésta no puede ser debidamente destruida y se reproduce en su interior, lenta pero progresivamente, invadiendo otras células y estructuras de la piel, como los nervios, músculo pilo-erector, células epiteliales, células glandulares y vasos sanguíneos.

En éste trabajo obtuvimos datos sobre la distribución del bacilo de Hansen en los macrófagos, epitelio, glándula sebácea, glándula sudorípara, músculo pilo-erector, vasos y nervios de la piel de pacientes con lepra lepromatosa y discutimos el significado que puede tener su distribución con las recaídas y fenómenos reaccionales.

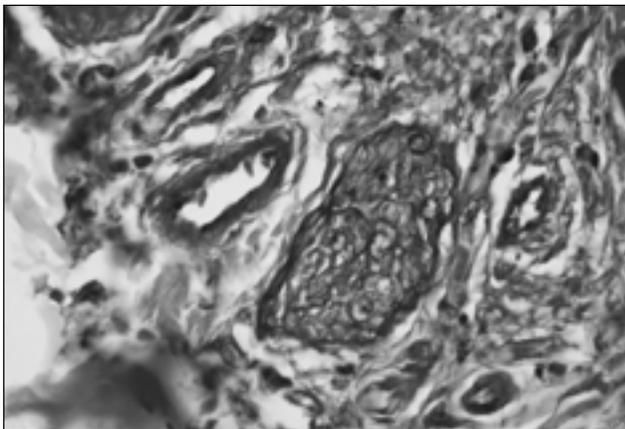
Material y métodos

Ciento cincuenta biopsias cutáneas de pacientes con lepra lepromatosa no tratados y bajo tratamiento con poliquimioterapia, estudiadas en el laboratorio de dermatopatología del Instituto de Biomedicina (Caracas-Venezuela), cuyas secciones histológicas incluían epidermis y dermis con macrófagos, folículos pilosos, Músculos pilo-erector, glándula sebácea, glomérulo y conducto sudoríparo, vasos y nervios, fueron procesadas para las tinciones de hematoxilina-eosina (HE) y de Fite-Faraco (FF). Las secciones histológicas de HE fueron estudiadas para constatar la presencia de los elementos anatómicos relacionados con el estudio. Las secciones FF fueron examinadas para determinar la presencia o ausencia del *M. leprae* en los macrófagos, en la capa córnea, cuerpo mucoso de Malpighi, epitelio folicular, glándula sebácea, músculo pilo-erector, glomérulo sudoríparo, pared vascular, endotelio vascular y nervios.

Resultados

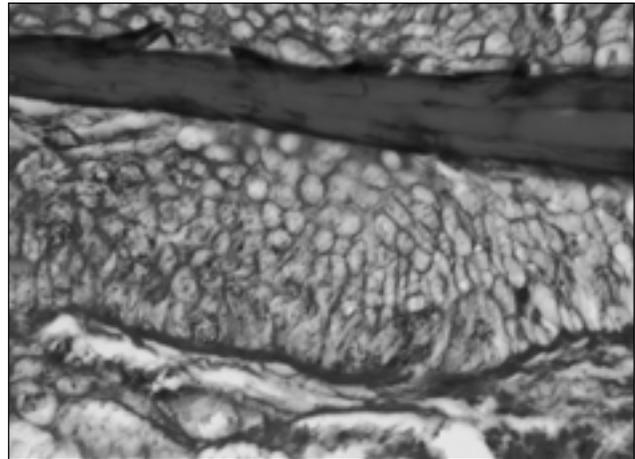
M. leprae fue encontrado en el interior de los macrófagos y de los nervios en todos los ciento cincuenta casos (Fig.1).

Fig. 1. Presencia de grupos de bacilos en el interior de un nervio y en el endotelio de un vaso (Fite-Faraco, aumento 20 x 60).



En el músculo pilo-erector el bacilo fue visto en ciento treinta y un casos (Fig.1). A nivel de los vasos sanguíneos el bacilo fue observado en ciento tres casos, y en ciento dos de éstos fue visto también en el endotelio vascular (Fig.1). En el epitelio folicular se pudo apreciar en noventa y tres casos (Fig.2). A nivel de la capa córnea el *M. leprae* fue visto en treinta y un casos, incluyendo capa córnea común y capa córnea folicular. En el epitelio malpighiano, la bacteria fue encontrada en diez y ocho casos a diferentes niveles de espesor de esta capa epitelial. En las células del conducto sudoríparo y/o luz del conducto, el bacilo se pudo apreciar en diez y siete casos. En las células del glomérulo sudoríparo el *M. leprae* fue visto en once casos.

Fig. 2. Globi y grupos de bacilos en células del epitelio folicular. Muchas células de la capa basal del folículo contiene grupos de bacilos (Fite-Faraco, aumento 20 x 60).



En las glándulas sebáceas el bacilo fue observado en sólo dos casos. En la tabla 1 se expresan, sumariamente de forma resumida, los resultados con su estimación porcentual.

Tabla 1. Distribución del *M. leprae*.

Estructura	Nº de casos	Porcentaje
Macrófagos	150 casos	100.0 %
Nervios	150 casos	100.0 %
Músculo pilo-erector	131 casos	87.3 %
Vasos sanguíneos	103 casos	68.6 %
Epitelio folicular	93 casos	62.0 %
Capa córnea	31 casos	20.6 %
Epitelio malpighiano	18 casos	12.0 %
Conducto sudoríparo	17 casos	11.3 %
Glomérulo sudoríparo	11 casos	7.3 %
Glándula sebácea	2 casos	1.3%

Discusión

Nervios

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, el *M. leprae* es una bacteria con absoluta afinidad a parasitar predominantemente al macrófago y a los nervios, habiendo sido observada la bacteria en el 100% de los casos, habitualmente en grupos y/o globi de diversos tamaños. Iguales resultados obtuvieron Desikan e Iyer¹² en cien casos de lepra lepromatosa y borderline. Iyer³ señala que el compromiso de los nervios periféricos cutáneos es el hecho más resaltante en los cambios patológicos de la lepra, siendo quizás el episodio más temprano, la parasitización del nervio por el *M. leprae* hecho señalado por otros autores, entre ellos Khanolkar⁴. Evidentemente la presencia del *M. leprae* en los nervios en lepra lepromatosa es más constante que

en lepra tuberculoide, donde los bacilos son menos numerosos y su hallazgo menos frecuente⁵.

Es importante señalar que el *M. leprae* puede permanecer en el interior de los nervios durante y tiempo después del tratamiento a base de poliquimioterapia o régimen de multidrogas, posiblemente por permanecer en forma sólida, viable, inmunológicamente protegido en el interior del nervio, favoreciendo su sobrevivencia y multiplicación. El bacilo puede permanecer en el nervio en forma viable, latente o muerto, debido a la insuficiente penetración de las drogas en el nervio y/o falta de remoción por parte del macrófago que puede no tener moléculas de adhesión para cruzar la barrera sangre-nervio y fagocitar el micro-organismo. Esto puede explicar las recaídas en lepra lepromatosa, aún después de tratamiento, debido a la multiplicación de la bacteria con un punto de partida intraneural, o las reacciones debidas a los antígenos liberados de los bacilos muertos^{5,6,7}.

Músculo pilo erector

En nuestra casuística encontramos que la tercera estructura más frecuentemente invadida por el *M. leprae* es el músculo pilo-erector (87.3%). Es una estructura relativamente poco estudiada. Tomando en cuenta que por estudios de microscopía electrónica se ha detectado la presencia de fibras nerviosas y células de Schwann, su propiedad de estructura almacenadora de *M. leprae*, puede ser considerada con propiedades o condiciones similares a los nervios.

Coruh y McDougall¹³ señalan la presencia de *M. leprae* en la túnica media de los vasos, en el músculo pilo-erector, folículo piloso y nervios, donde pueden permanecer a pesar de muchos años de tratamiento. El hallazgo del bacilo de Hansen en el interior del músculo pilo-erector ha sido también señalado por Desikan e Iyer¹² y por Neves¹⁵.

Vasos sanguíneos

La presencia del *M. leprae* en células del endotelio vascular se conoce desde el trabajo de Neisser en 1881 (citado por Coruh y McDougall).

Fite¹⁰ y kaur et al¹¹, examinaron biopsias de piel de pacientes con diferentes tipos de lepra y encontraron lesiones vasculares en un importante porcentaje, 42%-50% mientras Desikan e Iyer¹² encontraron una incidencia de 63% en casos lepromatosos y borderline. Coruh y McDougall¹³ encontraron bacilos en capilares, vénulas o arteriolas en todos los cien pacientes estudiados con lepra lepromatosa no tratados.

En nuestro trabajo, de las ciento cincuenta biopsias examinadas, encontramos 103 (68.6%) con presencia del bacilo en la pared y en las células endoteliales de los vasos sanguíneos, excepto un caso donde no había bacilos en el endotelio. Habitualmente estaban en grupos o en pequeños globi.

El evento más temprano en lepra es la presencia del *M. leprae* en la piel. Mientras la puerta de entrada permanece desconocida, hay un acuerdo general en que la diseminación del baci-

lo se realiza por vía sanguínea, desde la cual el micro-organismo es fagocitado por el endotelio vascular, proponiendo algunos autores que, cerca de la formación de nuevos vasos, angiogénesis, se pueden producir células troncales para otros fenotipos mesenquimales no hematopoiéticos, con funciones o propiedades del macrófago como la fagocitosis⁸.

A nivel de los nervios el endotelio vascular parece sólo reconocer a los bacilos vivos, activándose las células endoteliales y las células de Schwann complementándose unas con otras la actividad fagocítica⁹.

Mukherjee y Meyers¹⁴ estudiaron un caso de lepra lepromatosa no tratada y encontraron gran cantidad de bacilos ácido alcohol resistentes en macrófagos, nervios y células del endotelio vascular. Los micro-organismos estaban aislados, en grupos y en globi. Las características tintoriales y de microscopía electrónica del *M. leprae* confirmaron que eran bacilos sólidos. Atribuyen este hecho al requerimiento de oxígeno por este germen (la respiración del *M. leprae* es mediada por el sistema citocromo, el ciclo del ácido tricarbóxico y producción de ATP), el cual es suministrado suficientemente por la célula endotelial, que contienen alta proporción de oxígeno debido a su proximidad a la sangre circulante. Los autores refieren que en estudios de ultra-estructura de células endoteliales con bacilos de lepra no se ha observado evidencia de actividad bactericida en el endotelio vascular lo cual puede explicar también la permanencia de bacilos sólidos en esas células y su posible implicación en recaídas y episodios reaccionales, como se ha señalado anteriormente.

Epitelio folicular

En las ciento cincuenta biopsias examinadas encontramos *M. leprae* en noventa y tres casos (62%). Los bacilos fueron hallados en variable cantidad, más frecuentemente en grupos o pequeños globi a diferentes alturas de epitelio folicular, en muchas ocasiones en la capa basal. Se presume que las células de Langerhans con propiedades similares al macrófago y a los melanocitos, derivados de la cresta neural, sean centros de atracción para el bacilo.

La presencia del *M. leprae* en el epitelio folicular fue señalada por Unna, quién pensó que la vía de penetración de la bacteria era por vía sanguínea y los gérmenes son posteriormente expulsados a la superficie de la piel, promoviendo el contagio.

Vegas y Espín¹⁶ estudiaron una biopsia tomada del cuero cabelludo de un paciente con lepra lepromatosa. Confirmaron la existencia de pequeños y escasos grupos de bacilos en típica disposición de globi en pleno epitelio folicular en algunas de las estructuras pilosas interesadas por la biopsia. No observaron bacilos hacia la papila ni hacia la desembocadura del folículo. Usaron tinciones especiales para confirmar la naturaleza epitelial de las células infectadas, observaron bacilos alrededor y adheridos a los núcleos. Opinan que la vía de penetración de la bacteria al epitelio folicular es la

vía nerviosa. Los autores no observaron bacilos en ningún otro epitelio (epidermis, glándula sudorípara o sebácea).

Desikan e Iyer¹² y Kotteswaran²¹ han señalado densa colonización de los folículos pilosos por *M. leprae* en la infección lepromatosa.

Capa córnea

El bacilo de Hansen fue encontrado a nivel de la capa córnea en treinta y un casos (20.6%).

En 1969 Di'Prisco¹⁷ investigó la presencia de *M. leprae* en la superficie de la piel de treinta pacientes multibacilares con lepra lepromatosa, por raspado superficial con bisturí, colocación del material en lámina cubierta por fina película de mezcla de clara de huevo y glicerina a partes iguales, y posterior tinción por el método Fite-Faraco. Veinte y siete frotis fueron negativos y en tres se observaron dudosas estructuras pseudo-bacilares, ácido-alcohol resistentes.

Usando un procedimiento basado en la presión sobre la piel de pacientes lepromatosos con la lámina milimetrada, Pedlley¹⁸ llegó a las siguientes conclusiones:

1. El número de *M. leprae* en la piel intacta de pacientes lepromatosos es muy pequeño y son bacilos inactivos.
2. Pacientes lepromatosos con piel intacta dejan de ser infectantes cuando se negativiza la secreción nasal.
3. Puede deducirse que cuando la piel del paciente lepromatoso está intacta el índice morfológico de la piel queda como índice de actividad de la enfermedad pero no de la infectividad del paciente.

En otra investigación, Pedley¹⁹ empleando el mismo método de muestras de la superficie de la piel tomadas a presión con láminas, en pacientes con lepra lepromatosa activa, hace las siguientes conclusiones:

1. *M. leprae* no emerge de la piel lepromatosa intacta.
2. La transmisión de microorganismos de piel a piel, parece no ocurrir. Así, por el proceso eliminación, parece ser que el modo de transmisión es ingestión o inhalación. La primera forma ha sido probada por la presencia del *M. leprae* en la leche materna y en las células y luces de los ductos mamarios de mujeres con lepra activa no tratada.

De las observaciones anteriores, puede deducirse que la cantidad de bacterias que los pacientes con lepra lepromatosa activa y piel intacta, eliminan a través de la misma, es nula y muy escasa como para representar una vía segura de contagio.

Epitelio Malpighiano

La presencia del *M. leprae* en el epitelio malpighiano ha pasado aparentemente inadvertido por muchos autores no encontrándose en los textos especializados mayor información al respecto. Mientras algunos refieren que el germen se encuentra en el epitelio y contribuyen al contagio de la enfermedad, otros consideran que el epitelio es inhóspito para la

permanencia y multiplicación de la bacteria. Nosotros encontramos la presencia del *M. leprae* a nivel del cuerpo mucoso de Malpighi en diez y ocho casos (12%), siempre en escasa cantidad, aislados, sin poder demostrar su viabilidad o no.

Desikan e Iyer¹² refieren que los bacilos no son comunes en la epidermis, observándolos infrecuentemente en las células del cuerpo mucoso de Malpighi y en la capa córnea, habitualmente en pequeños grupos.

Ha sido reportada la presencia ocasional de *M. leprae* en el citoplasma de células neoplásticas en un carcinoma espino-celular desarrollado en un talón de un paciente con lepra lepromatosa²⁰.

Conducto sudorípedo

En diez y siete casos (11.3%) el *M. leprae* estuvo presente en los conductos sudoríparos, indistinguiblemente en célula del conducto o en la luz.

En un caso pudo observarse eliminación de la bacteria a través del poro sudoríparo. Los bacilos estaban en escaso número siempre aislados y dispersos.

Glomérulo sudorípedo

El *M. leprae* fue constatado en el interior de las células del glomérulo sudoríparo ecrino, en once casos (7.3%), habitualmente en grupos o pequeños globi.

Glándula sebácea

En nuestro trabajo, la glándula sebácea fue la estructura menos colonizada por el bacilo de Hansen, el cual pudo ser observado en sólo dos casos (1.3%) de las ciento cincuenta biopsias estudiadas. Desikan e Iyer¹² no encontraron bacilos ni en los glomérulos sudoríparos ni en las glándulas sebáceas, en los cien casos de lepra lepromatosa y borderline estudiados.

Conclusiones

En lepra lepromatosa los macrófagos y los nervios son colonizados por el *M. leprae* en 100% de los casos.

Las otras estructuras de la piel son habitadas por la bacteria en el siguiente porcentaje decreciente:

Músculo pilo-erector	87.3%
Vasos sanguíneos	68.6%
Epitelio folicular	62.0%
Capa córnea	20.6%
Epitelio malpighiano	12.0%
Conducto sudoríparo	11.3%
Glomérulo sudoríparo	7.3%
Glándula sebácea	1.3%

La avidez y permanencia del *M. leprae* en los nervios y los vasos sanguíneos puede explicar las recaídas y los episodios

reaccional en lepra lepromatosa durante o después del tratamiento. Ya que, los bacilos deteriorados o destruidos, liberan antígenos que generan producción de anticuerpos, los cuales al unirse forman complejos inmunes que fijan complemento, produciendo atracción de polimorfonucleares y provocando los fenómenos inflamatorios agudos característicos de la reacción leprosa. Bacilos viables y sólidos que persisten en las estructuras antes señaladas, pueden multiplicarse provocando así las recaídas de la enfermedad.

Referencias

1. Job Ch. K, McCormick G.T., Hastings R.C. Intracellular Parasitism of Parenchymal Cells by *Mycobacterium leprae*. Int.J.Lepr. 1989;57:659-670.
2. Ridley M.J. The parasitization of Macrophages by *M. leprae*. The Star.1987 (May-Jun): 1-5.
3. Iyer C.G.S. Predilection of *M. leprae* for nerves. Neurohistopathologic Observations. Int, J. Lepr.1965;33:634-645.
4. Khanolkar V.R. Studies in the histology of early lesions in leprosy. Lepr.in India. 1952;24:62-67.
5. Antia N.H., Pandya N.J. Qualitative Histology and Quantitative Bacteriology in Various Tissues of 50 Leprosy Patients. Lepr.Rev.1976;47:175-183.
6. Pereira J.H., Palarde D.D., Gschmeissner S.E. Mycobacteria in nerve trunks of long-term treated leprosy patients. Lepr. Rev: 1991;62:134-142.
7. Shetty V.P., Suchitra K, Uplekar M.W., Antia N.H. Persistence of *Mycobacterium leprae* in the peripheral nerve as compared to the skin of Multidrug treated leprosy patients, Lepr. Rev. 1992;63:329-336.
8. Beranek J.T. Vascular Derivation of Granulomatous Cell in Different Types of Leprosy (letter). Int.J. Dermatol.1992;31:165-166.
9. Nader M.D., Mehta L. In vivo Assessment of Endothelial Cell Response to *Mycobacterium leprae*. (letter). Int.J. Lepr.1986;54:135-137
10. Fite G.L. The vascular lesions of leprosy. Int. J. Lepr.1941;9:193-202.
11. Kaur S. Wahi P.L. Chakravarti R.N., Sodhi J.S., Vadhawa M.B., Kher A.S. Peripheral vascular deposit leprosy. Int. J. Lepr. 1976;44:332-339.
12. Desikan K.V., Iyer C.G.S. The distribution of *M. leprae* in different structures of the skin. Lepr. Rev. 1972;43:30-37.
13. Coruh G., McDougall C. Untreated lepromatous leprosy: Histopathological finding in cutaneous blood vessels. Int. J. Lepr. 1979;47:500-511.
14. Mukherjee A, Meyers W.M. Endothelial cell bacillation in lepromatous leprosy: a case report. Lepr. Rev. 1987;58:419-424.
15. Neves R.G. *Mycobacterium leprae* no musculo erector do pelo. Boletín do Serviço Nacional de Lepra (Rio de Janeiro) 1961;20:17-25.
16. Vegas M, Espín J., Aspectos microscópicos de la lepra. Nota sobre una observación de «globis» intraepiteliales. Memorias de la primera jornada de Venereología y Dermatología. 1943;101-106. Caracas, Venezuela.
17. Di Prisco M.C., Investigación del bacilo de Hansen en la capa córnea de la piel de pacientes con lepra lepromatosa. Boletín de Dermatología Sanitaria 1969;12:15-16.
18. Pedley J.C. Composite skin Contact Smears: A Method demonstrating the non-emergence of *Mycobacterium leprae* from intact Lepromatous skin. Lepr. Rev.1970;41:31-43.
19. Pedley J.C. Summary of the results of a search of the skin surface for *Mycobacterium leprae*. Lepr. Rev. 1970;41:167-168.
20. Laing A.B.G., Millard P.R., McDougall A.C. *Mycobacterium leprae* within a Squamous Cell Carcinoma (letter) J. Am. Acad. Dermatol. 1984;6:413.
21. Kotteswaran G, Chacko C.J.G., Job C., Skin adnexa in leprosy and their role in the dissemination of *M. leprae*. Lepr. In India. 1980;52:475-481.