

INMUNOLOGIA DE LA LEPROA

Marian Ulrich, Ph.D.*

INTRODUCCION

Una de las características más llamativas de la infección producida por *Mycobacterium leprae* en el hombre es la gran diversidad de manifestaciones clínicas observadas en la enfermedad (1-3). Los pacientes con lepra tuberculoide (TT), relativamente resistentes a la infección, presentan una o pocas lesiones, pocos bacilos y fuertes reacciones de inmunidad mediada por células (IMC) in vivo e in vitro. La otra forma polar de la enfermedad, lepra lepromatosa (LL), se caracteriza por innumerables lesiones llenas de bacilos, altos niveles de anticuerpos circulantes contra *M. leprae* y la ausencia de IMC. Las áreas intermedias del espectro (formas borderline o dimorficas), menos estables que las formas polares, muestran modificaciones de estas características según su acercamiento hacia una u otra forma polar. La manifestación incipiente, lepra indeterminada, puede progresar hacia cualquier forma clínica definida con el tiempo, según la capacidad del paciente para desarrollar IMC frente al bacilo; puede persistir como lepra indeterminada durante muchos años; o puede curarse espontáneamente. La Fig. 1 muestra algunas de estas características del espectro clínico de lepra.

Si se amplifica el concepto del espectro para incluir las infecciones subclínicas, se puede demostrar reactividad inmunológica frente a *M. leprae* en personas sanas después de un período relativamente corto de contacto con pacientes (4). Se estima que un 75% de la población en las áreas endémicas del mundo es totalmente resistente y no desarrolla manifestaciones clíni-

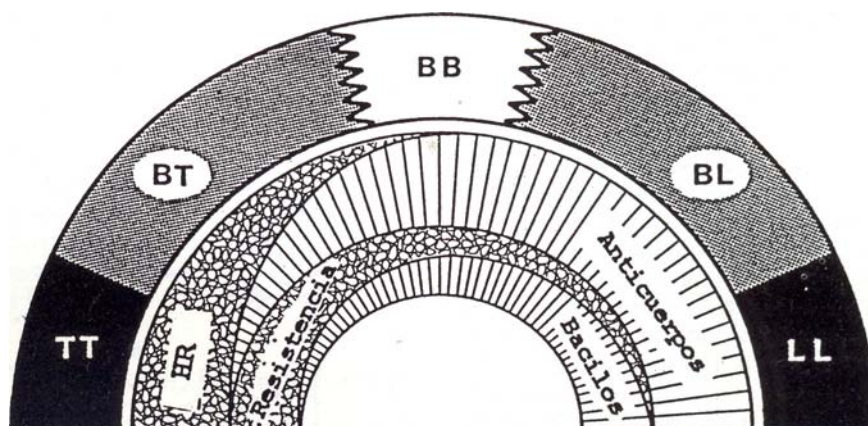


FIGURA 1
Esquema de las características inmunológicas y bacteriológicas a través del espectro de lepra.

cas de lepra a pesar del contacto con *M. leprae*, aunque sí puede manifestar IMC contra el microorganismo. Esta observación indudablemente refleja no solamente la presencia de una respuesta inmunológica apropiada, sino la influencia de factores ambientales favorables, incluyendo higiene personal y estado nutricional adecuados, control de la frecuencia y naturaleza de enfermedades intercurrentes y otros.

No existe evidencia alguna que el espectro clínico refleje diferencias en la patogenicidad o virulencia de diferentes cepas del microorganismo. Estudios del patrón de fragmentos de ácido desoxiribonucleico digerido con enzimas de restricción (análisis RFLP) de diversas cepas de *M. leprae* de origen animal y humano demuestran una similitud extraordinaria entre todas (5). El microorganismo tampoco

produce exotoxinas, endotoxinas ni otros factores de virulencia normalmente asociados con las bacterias patógenas. Se han atribuido mecanismos de evasión o modulación de la respuesta inmunológica a la presencia de glicolípidos fenólicos I y de lipoarabinomannán B, componentes de la pared bacilar, por su capacidad de captar metabolitos de oxígeno activado y de suprimir la respuesta de IMC, respectivamente (6). Puede haber millones de bacilos por gramo de tejido en las lesiones lepromatosas, sin evidencia de daño tóxico. Por lo tanto, la patología de esta enfermedad de la piel, los nervios periféricos, ojos y otros órganos refleja, en gran parte, las consecuencias de la respuesta inmunológica del huésped. Esta respuesta puede causar daño tisular por mecanismos de hipersensibilidad retardada, con su máxima expresión en la forma tuberculoide, o puede expresarse como una inmunodeficiencia antígeno-específica de las célu-

* Jefe, Sección de Inmunología II. Instituto de Biomedicina, Caracas, Venezuela

las T, característica de la forma lepromatosa.

CARACTERISTICAS DE LA RESPUESTA INMUNOLOGICA

La respuesta inmunológica frente a cualquier microorganismo, normalmente induce la síntesis de anticuerpos circulantes (componente humoral) y la expansión clonal de linfocitos T, responsables para las diversas manifestaciones de IMC. La inmunidad celular es responsable en gran parte o quizás en su totalidad para las reacciones de inmunidad protectora frente a *M. leprae*, por el hecho que el microorganismo es un parásito intracelular obligatorio; su muerte y eliminación dependen de la activación de los macrófagos, células de Schwann y otras células del sistema retículo-endotelial en los cuales el microorganismo vive y prolifera. Los grandes números de bacilos en las formas multibacilares de lepra estimulan una respuesta humoral vigorosa. Estos anticuerpos intervienen en algunas de las manifestaciones patológicas de la enfermedad, p.e. en la forma reaccional de eritema nodoso leproso (ENL) con manifestaciones cutáneas y sistémicas (3-7). Igualmente, los anticuerpos pueden facilitar la entrada de bacilos en las células macrófágicas mediante los receptores Fc μ y Fc γ para inmunoglobulinas o receptores CR 1 y CR3 para componentes del sistema de complemento, que es activado después de la combinación antígeno-anticuerpo (8). No hay evidencia que los anticuerpos jueguen un papel directo en la resistencia; más bien refleja la carga bacilar. Su medición tiene utilidad en el seguimiento de la respuesta terapéutica del paciente multibacilar; en la detección precoz de recaídas, resistencia o reinfección; en estudios de infección subclínica en poblaciones de alto riesgo bien definidas (p.e. contactos familiares Mitsuda-negativos) y en estudios inmunoepidemiológicos.

La IMC refleja una serie compleja de interacciones celulares, algunas mediadas por contacto directo entre dos o más células y otras por productos solubles (citoquinas) secretados por células activadas. En términos relativamente sencillos, las células presentadoras de antígeno (CPA), generalmente células dendríticas o macrófagos, fagocitan y parcialmente digieren el microorganismo. Algunos péptidos anti-

son reconocidos, en asociación con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), por linfocitos timo-dependientes que poseen el receptor específico para el péptido-molécula CMH. Con el estímulo de la interleuquina 1 (IL-1) producida por las CPA, los linfocitos T específicos inician un proceso de expansión clonal, facilitado por la síntesis de IL-2; igualmente sintetizan interferón gamma (IFN- γ). El IFN- γ es un potente activador de los macrófagos y esta activa-

nes de linfocitos T con funciones distintas y sistemas muy complejos de inmunorregulación. En primer lugar, se han definido los linfocitos T CD4+, responsables para la activación macrófágica, la hipersensibilidad retardada y colaboración en la síntesis de anticuerpos, y los linfocitos T CD8+, que poseen funciones citotóxicas y supresoras. En segundo lugar, tanto los linfocitos CD4+ como los CD8+ son divididos en subpoblaciones *Tipo 1* y *Tipo 2* (10-11), cada una con un perfil caracte-

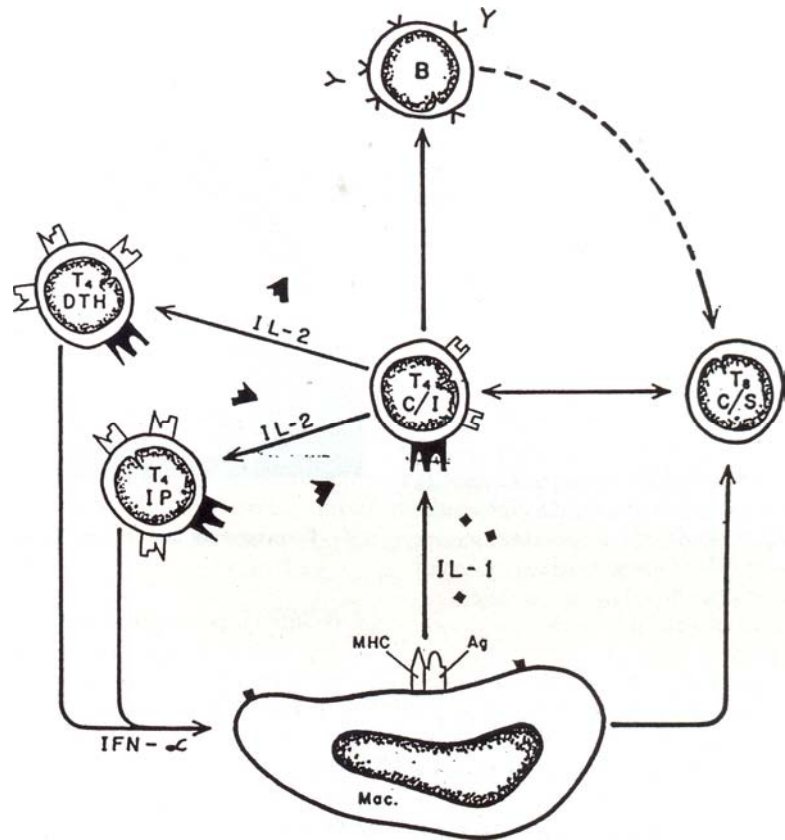


FIGURA 2
Interacciones celulares en la respuesta inmunológica

ción conduce a la muerte del microorganismo, cerrando el ciclo protector en su forma más sencilla (9). La Fig. 2 presenta un esquema de estas interacciones.

Hoy en día se reconoce que no solamente las células dendríticas y los macrófagos, sino otras células que incluyen células de Langerhans, linfocitos B y otras, también pueden actuar como CPA. Igualmente, se han descrito varias subpoblacio-

nes de síntesis de linfocinas. Los linfocitos Tipo 1 producen principalmente IL-2 e IFN- γ ; normalmente predominan en las respuestas inmunológicas contra virus y bacterias intracelulares. Los linfocitos Tipo 2 sintetizan principalmente IL-4, IL-5 e IL-10; predominan en infecciones causadas por helmintos y en alergia, enfermedades en las cuales los anticuerpos producidos por la estimulación de linfo-

citó B juegan un papel predominante en la respuesta protectora o en la patología, respectivamente.

Varios trabajos, basados en ensayos de inmunosupresión, perfiles de linfocinas en lesiones y ensayos in vitro, sugieren que los pacientes con lepra tuberculoides desarrollan una respuesta inmunológica Tipo 1 frente a *M. leprae*, hecho que explicaría su resistencia relativamente alta, la escasez de bacilos en las lesiones y el desarrollo de reacciones fuertes de hipersensibilidad retardada. Reacciones inmunológicas del Tipo 2 predominarían en la lepra lepromatosa, con las consecuencias de la síntesis de altos títulos de anticuerpos y la supresión de las reacciones de inmunidad protectora (12-13). A pesar de lo atractivo de esta interpretación, se ha presentado evidencia reciente-mente que la respuesta a través de todo el espectro de lepra es del Tipo 1 (14). Igualmente, algunos datos preliminares en nuestro laboratorio indican que los isotipos de los anticuerpos IgG contra *M. leprae* corresponderían a los anticuerpos inducidos por una respuesta Tipo 1 en muchos pacientes con LL.

Otros factores han sido señalados en la literatura que podrían contribuir a la energía celular en lepra. Estos factores incluyen la deficiencia de IL-2 o el bloqueo de sus receptores, la actividad de linfocitos T supresores y supresión por el acúmulo de glicolípidos y carbohidratos inhibitorios, entre otros (6). La compleja respuesta de IMC refleja la actividad de varias subpoblaciones de células retículo-endoteliales y linfoides, las características genéticas de los pacientes (reflejadas en los componentes del complejo mayor de histocompatibilidad) y la actividad de otras células que puede modificar el micro-ambiente, tales como los mastocitos (síntesis de IL-4) o los linfocitos asesinos (síntesis de IFN- γ). Nutrición, hormonas, infección intercurrente, exposición a la luz solar y muchos otros factores también intervienen en la respuesta de IMC, de manera que la resistencia o susceptibilidad evidentemente refleja un equilibrio dentro de un proceso multifactorial. De todas maneras, el defecto inmunológico que llega a su máxima expresión en la lepra lepromatosa es extraordinariamente específico; estos pacientes no demuestran susceptibilidad elevada frente a infecciones virales o micóticas, tumores ni otras patologías asociadas con una respuesta de IMC defectuosa generalizada.

La prueba utilizada con más frecuencia para la evaluación de IMC específica contra *M. leprae* en pacientes y contactos de lepra es la prueba cutánea con lepromina integral, que se realiza mediante la inyección intradérmica de 0.1 ml de una suspensión de tejido humano o de armadillo infectado experimentalmente con *M. leprae*, estandarizada a una concentración de 160×10^6 bacilos alcohol-ácido resistentes/ml e inactivado por calor. Se realiza una lectura a las 48 horas, que detecta hipersensibilidad retardada (HR) preexistente y es conocida como la reacción de Fernández. La lectura a las cuatro semanas (la reacción de Mitsuda) mide la formación de un granuloma debido a sensibilización previa o inducido por la misma prueba, que actúa como una micro-vacunación. Igualmente se han utilizado varias preparaciones de extractos crudos para medir la HR. Estas pruebas son uniformemente negativas en los pacientes LL y borderline lepromatosos y en algunos con lepra indeterminada; la pequeña proporción de los contactos sanos que dan pruebas negativas podría representar un grupo de alto riesgo.

INMUNOPATOLOGIA DE LA LEPPRA

Reacciones de hipersensibilidad inmunológica (reacciones caracterizadas por daño tisular) ocurren en todas las manifestaciones clínicas de lepra. Las reacciones de IMC características de las formas TT y borderline tuberculoides son acompañadas por la formación de granulomas y otras manifestaciones de hipersensibilidad retardada; la consecuencia principal de esta reactividad es daño a los nervios periféricos. Los mecanismos de este daño no han sido totalmente definidos, pero indudablemente incluyen la presencia de un infiltrado profuso de células mononucleares; la síntesis de citoquinas inflamatorias, tales como IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral; la liberación de enzimas lisosomiales y los efectos de citotoxicidad mediada por células. Ha sido postulado que un proceso de autoinmunidad podría contribuir al daño a los nervios, debido a la formación de neo-antígenos en el sitio de inflamación aunada al efecto adyuvante de las micobacterias.

Las diversas formas borderline de lepra representan un grupo inestable; los pacientes pueden sufrir intensificación ("upgrading") o disminución ("downgra-

ding") brusca de la IMC. La intensificación de la IMC frecuentemente conduce a reacciones de reversión (reacciones Tipo 1), caracterizadas por edema, eritema y dolor al nivel de la piel y inflamación de los nervios; la incapacitación por daño a los nervios es frecuente durante los episodios de reversión y su prevención requiere intervención rápida con altas dosis de corticosteroides o mediante descompresión quirúrgica.

El daño a los nervios en la lepra lepromatosa es relativamente tardío, y los posibles mecanismos inmunológicos involucrados en su inducción no han sido claramente definidos.

Las reacciones de eritema nudoso leproso (ENL, reacciones tipo 2) afectan la piel y frecuentemente presentan manifestaciones sistemáticas a nivel de los nervios, ojos, huesos, riñones y otros órganos en los pacientes lepromatosos. La patogénesis de estas lesiones ha sido atribuida a un proceso de hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos, desencadenado cuando se produce la muerte bacilar súbita y subsecuente liberación brusca de antígenos. De todas maneras, varios trabajos han implicado un aumento de la IMC, específica o no específica, como factor que desencadena las reacciones de ENL. El factor de necrosis tumoral liberado por macrófagos aparentemente juega un papel importante en la patogénesis de las lesiones. La talidomida, medicamento de eficacia dramática en el tratamiento de ENL, bloquea de la liberación de esta citoquina (15).

INMUNOTERAPIA E INMUNOPROFILAXIS

Algunos pacientes lepromatosos tratados con quimioterapia se convierten a Mitsuda-positivos después de muchos años (16); en cambio, la inmunoterapia con una mezcla de *M. leprae* muerto por calor y BCG viable causa el viraje en la prueba en un 70 a 80% de los pacientes lepromatosos después de 8 a 10 dosis en un período de unos dos años (17-18). Este viraje, asociado con pruebas de IMC positivas y la pérdida de actividad supresora in vitro, mejoría clínica y cambios histo-patológicos hacia formas más resistentes, constituyen hallazgos que demuestran la eficacia de la inmunoterapia en lepra. Presumiblemente la positividad de la IMC ofrecería protección frente a la re-infec-

ción o las recaídas producidas por bacilos viables persistentes aún después de muchos años de terapia. Los mismos hallazgos citados arriba demuestran que el defecto inmunológico severo presente en los pacientes LL es reversible en una proporción significativa de ellos; igualmente estas observaciones han proporcionado las bases para la vacuna inmunoproláctica contra la lepra.

Resultados muy preliminares de la vacunación de más de 29.000 contactos sanos en Venezuela no demostraron diferencias significativas al comparar la incidencia de la lepra en el grupo que recibió la vacuna combinada de *M. leprae* muerto, más BCG con el grupo control que recibió BCG solo (19). Este análisis se basó en la detección de 58 casos, de los cuales 47 eran paucibacilares; 27 ya tenían lepra al entrar en el estudio o la desarrollaron durante el primer año, posible reflejo de infección previo a la vacunación. Muchos casos paucibacilares de lepra se curan solos y su prevención no representa un objetivo significativo en el desarrollo de una vacuna profiláctica; por lo tanto, un seguimiento más prolongado está claramente indicado en este estudio. Además, estudios retrospectivos en varios laboratorios de Europa y América, basados en la utilización de criterios morfológicos, químicos e inmunológicos, han demostrado que la vacuna proporcionada por la Organización Mundial de Salud para el ensayo de campo de inmunoproláctis fue sustancialmente menos activa, con un contenido antigénico muy inferior a la preparación venezolana utilizada en inmunoterapia (manuscrito en preparación, D. Young *et al.*).

A pesar de la gran esperanza hoy en día de controlar la lepra mediante la detección precoz de casos y poliimmunoterapia, una vacuna probablemente representa la única esperanza para la erradicación definitiva de la enfermedad. Muchos factores contribuyen a la persistencia de *M. leprae* en el ambiente, incluyendo el gran número de casos subclínicos; el período de incubación de un promedio de cinco a siete años en la forma lepromatosa, durante el cual puede haber transmisión; la posibilidad de la

persistencia de bacilos viables en ciertos tipos de suelo pantanoso o petrolífero y la infección natural descrita en armadillos de Norteamérica y ocasionalmente en monos. Por estos motivos, se ha iniciado una nueva experiencia randomizada y doble ciega en Venezuela para evaluar la inmunoproláctis de la lepra. La continuación de esta línea de investigación y su profundización indudablemente representan un gran reto para el futuro.

REFERENCIAS

- Ridley, D.S.; Jopling, W.H. A classification of leprosy according to immunity: a five group system. *Int J Lepr.* 1966; 34: 255-73.
- Convit, J. Leprosy and leishmaniasis. Similar clinical-immunological-pathological models. *Ethiop Med J* 1974; 12: 187-95.
- Convit, J.; Ulrich, M. Leprosy: Bacterial, pathological, immunological and immunopathological aspects. En: *Mycobacterial Skin Diseases*, Ed. M. Harahap, Kluwer Academic Publishers, Lancashire, 1989; 33-78.
- Coda!, T.; Negassi, K. Subclinical infection in leprosy. *Br Med J* 1973; 3: 557-559.
- Clark-Curtiss, J.E.; Walsh, G.P. Conservation of genomic sequences among isolates of *Mycobacterium leprae*. *J Bacteriol* 1989; 171: 4844-51.
- Britton, W.J. Leprosy 1962-1992. 3. Immunology of leprosy. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1993; 87: 508-14.
- McDougall, A.C.; Ulrich, M. *Mycobacterial Disease: Leprosy*. En: *Dermatology in General Medicine*, 4ta. ed., Eds. TB Fitzpatrick *et al.* McGraw-Hill, Inc., New York 1993: 2395-410.
- Schlesinger, L.S.; Horwitz, M.A. Phenolic glycolipid 1 of *Mycobacterium leprae* binds complement component C3 in serum and mediates phagocytosis by human monocytes. *J Exp Med* 1991; 174: 1031-8.
- Abbas, A.K.; Lichtman, A.H.; Pober, J.S. *Cellular and Molecular Immunology*, W.B. Saunders Co., Philadelphia 1991.
- Mosmann, T.R.; Coffman, R.L. Th1 and Th2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different

properties. *Ann Rev Immunol* 1989; 7: 145-74.

- Bloom, B.R.; Salgame, P.; Diamond, B. Revisiting and revising suppressor T cells. *Immunol Today* 1992; 13: 131-6.
- Salgame, P.; Abrams, J.S.; Clayberger, C.; Goldstein, H.; Convit, J.; Modlin, R.L.; Bloom, B.R. Differing lymphokine profiles of functional subsets of human CD4 and CD8 T-cell clones. *Science* 1991; 254: 279-82.
- Yamamura, M.; Uyemura, K.; Deans, R.J.; Weinberg, K.; Rea, T.H.; Bloom, B.R.; Modlin, R.L. Defining protective responses to pathogens: cytokine profiles in leprosy lesions. *Science* 1991; 254: 277-279.
- Mutis, T.; Kraakman, E.M.; Comelisse, Y.E.; Haanen, J.B.A.G.; Spits, H.; De Vries, R.R.P.; Ottenhoff, T.H.M. Analysis of cytokine production by *Mycobacterium-reactive* T cells. Failure to explain *Mycobacterium leprae-specific* non responsiveness of peripheral blood T cells from lepromatous leprosy patients. *J Immunol* 1993; 150: 4641-51.
- Sampaio, E.P.; Sarno, E.N.; Galilly, R.; Cohn, X.A.; Kaplan, G. Thalidomide selectively inhibits tumour-necrosis factor X production by stimulated human monocytes. *J Exp Med* 1991; 173: 699-703.
- Waters, M.F.R.; Ridley, D.S.; Lucas, S.B. Positive Mitsuda lepromin reactions in long-term treated lepromatous leprosy. *Lepr Rev* 1990; 61: 347-52.
- Convit, J.; Aranzazu, N.; Ulrich, M.; Pinardi, M.E.; Reyes, O.; Alvarado, J. Immunotherapy with a mixture of *Mycobacterium leprae* and BCG in different forms of leprosy and in Mitsuda-negative contacts. *Int J Lepr* 1982; 50: 415-24.
- Convit, J.; Ulrich, M.; Aranzazu, N.; Castellanos, P.L.; Pinardi, M.E.; Reyes, O. The development of a vaccination model using two microorganisms and its application in leprosy and leishmaniasis. *Lepr Rev* 1986; 57, Supt. 2: 263-73.
- Convit, J.; Sampson, C.; Zúñiga M.; Smith, P.G.; Plata, J.; Silva, J.; Molina, J.; Pinardi, M.E.; Bloom, B.R.; Salgado, A. Immunoprophylactic trial with combined *Mycobacterium leprae/BCG* vaccine against leprosy: preliminary results. *The Lancet* 1992; 339: 446-50.