

# INMUNOTERAPIA EN LEPROSIA

*Dra. Nacarid Aranzazu\**

*Dra. Fanny Pérez de Arvelález\*\**

La demostración de un defecto inmunológico en las formas de lepra de baja resistencia (LL-BL-LI Mitsuda negativo), proporciona una base teórica firme para los ensayos de inmunoterapia en el tratamiento de esta enfermedad.

La quimioterapia en estas formas, no cambia la situación inmunológica deficitaria y, por lo tanto, no previene las recaídas.

En términos aproximados de porcentaje, se ha considerado que una gran mayoría (80%) de la población de áreas endémicas de lepra está ampliamente capacitada para resistir la infección de *M. Leprae*.

El polo lepromatoso de la enfermedad presenta un defecto inmunológico específico, que se prolonga durante toda la vida del enfermo. Dicho defecto al parecer, compromete tanto al macrófago como el linfocito T; el defecto macrofágico se manifiesta por la incapacidad de presentación de los antígenos a la célula T, y el defecto linfocitario se manifiesta por la depresión en la transformación linfocitaria, así como en la incapacidad para generar linfoquinas.

Este defecto inmunológico, parece ser específico para el *M. Leprae*, los pacientes con formas de baja resistencia, presentan una capacidad normal para combatir diversas enfermedades infecto-contagiosas y no muestran defecto alguno en el sistema de vigilancia a los tumores, ni evidencia de otras inmunodeficiencias.

En relación a la Lepra en el Instituto de Biomedicina se desarrolló un modelo de

vacunación utilizando dos microorganismos.

A) *M. Leprae* muerto por el calor.

B) BCG vivo.

Esta mezcla ha sido utilizada en los últimos 20 años, en inmunoterapia de las formas LL-BL-U Mitsuda negativo y además en contactos Mitsuda negativo (Inmunoprofilaxis).

Los resultados obtenidos en estos grupos, han demostrado la eficacia de esta modalidad terapéutica.

Actualmente está en desarrollo una experiencia de campo en los Estados Apure, Táchira y Mérida (Inmunoprofilaxis); dicha experiencia cubre 65.000 contactos y está siendo financiada por la OMS y el CONICIT.

Los resultados inmunológicos iniciales en el proyecto de Inmunoprofilaxis, han demostrado un cambio en las respuestas al test cutáneo con antígeno soluble de *M. Leprae*. Los resultados finales serán evaluados sobre la acción de la vacunación en la incidencia de la enfermedad, lo cual será determinado en un período de 10-15 años en una experiencia a doble ciego teniendo como grupo control únicamente vacunados con BCG.

Base de la Vacuna: Se derivó de observaciones realizadas por el Dr. Convit y Col.: en 1972 cuando inyectaba *M. Leprae* muerto en la piel de pacientes lepromatosos junto con BCG, observó que había degradación y eliminación de

*M. Leprae*, lo que no sucedía cuando inyectaba *M. Leprae* solo. Basándose en estas observaciones. Convit ha demostrado que este tipo de vacuna con *M. Leprae* muerto + BCG que se comenzó a usar en 1973, tiene una fuerte actividad inmunoterapéutica en pacientes con Lepra in-determinada, bordeline y lepra lepromatosa polar; llevando a conversión la reactividad intradérmica, degradación de los microorganismos en la piel y marcada mejoría clínica.

*Explicación* inmunológica de la vacuna: No está bien determinada; se podría alegar que en pacientes que no responden a los antígenos de la lepra, al introducir antígenos cruzados a los cuales sí responden, tales como el BCG.

Posiblemente se proporciona un portador inmunológico para los antígenos específicos del bacilo de la lepra, que de otra forma no pueden ser conocidos por las células T.

En forma alternativa puede ser que el BCG, produzca activación de las células T específicas para sus antígenos y se producen linfoquinas que tienen la capacidad de convertir a los macrófagos ordinarios en células presentadoras de antígenos y se aumenta la capacidad de los antígenos de la lepra para ser presentados en forma adecuada y aumenta las pequeñas cantidades de clones de célula T, capaces de reconocer estos antígenos específicos de *M. Leprae*.

En cualquier caso los resultados obtenidos proporcionan evidencias de que esta vacuna tiene actividad terapéutica en pacientes anérgicos y que debería tener potencial inmunoprolifáctico en la población normal.

\* Médico - Jefe del Servicio Central de Dermatología Sanitaria. Instituto de Biomedicina.

\*\* Médico Adjunto al Servicio Central de Dermatología Sanitaria. Instituto de Biomedicina.

Componentes de la vacuna: La vacuna utilizada esta constituida por una mezcla de:

A) *M. Leprae*: Proveniente de tejido infectado de armadillo purificado por el método de Draper, muerto por autoclave 121°C, durante 15 minutos, en concentración de  $6 \times 10^8$  *M. Leprae*.

B) BCG vivo (Instituto Pasteur Francia): Cuya concentración varía de acuerdo a las respuestas al PPD del paciente; utilizando 0,1-0,2 mgs para los PPD negativos y hasta 10 mm-0,02 mgs para los PPD entre 10-20 mm-0,01 mgs para los PPD de 20 mm o más y 0,001 mgs para los PPD de 40 mm o más.

**Obtención del material:** Para obtener los bacilos necesarios para la elaboración de la vacuna ha sido indispensable contar con los cachicamos o armadillos (*Dasypus novencintus*) *D. Hybridus* y *D. Sabanicola*, únicos animales capaces hasta ahora de infectarse y multiplicar el *M. Leprae*.

Estos animales desarrollan la enfermedad de manera similar al hombre, es decir, la bacteria se disemina en todo el organismo pero especialmente en la piel, hígado, bazo y ganglios; de dichos tejidos se extraen y purifican las bacterias para efectuar las inoculaciones de nuevo a animales, para la preparación de antígenos y de vacuna.

En el Instituto de Biomedicine, se mantiene una colonia de armadillos de las especies antes señaladas.

**Inoculación a los armadillos:** Las inoculaciones se efectúan con material proveniente de biopsias de pacientes (humano-armadillo) o de necropsias de armadillos (armadillo-armadillo). Los inóculos se preparan mediante macerado de los tejidos obtenidos por biopsia de humano o de necropsia de armadillo. Con este tipo de tejido se prepara una suspensión en concentraciones  $1 \times 10^8$  y  $1 \times 10^9$  bacilos x ml.

La inoculación a estos animales se efectúa por dos vías:

- a) Intradérmica.
- b) Intravenosa.

Los animales son mantenidos y controlados (Examen clínico, test de Elisa y frotis), durante unos 14 meses, tiempo en que tarda en desarrollar la enfermedad.

**Preparación de la vacuna:** Los bacilos obtenidos de tejido de armadillo, se purifican según el método de Draper, se cuen-

tan según Shepard y se ajustan a una concentración de  $1,5 \times 10^9$  x ml de solución salina tamponada fosfato a pH 7,2.

Se colocan 0,4 ml de la suspensión anterior en viales de inyección con tapa de goma y metal y se autolava a 121°C, durante 15 minutos.

Cada vacuna contiene  $6 \times 10^8$  *M. Leprae* por dosis, posteriormente, esta dosis de *M. Leprae* se mezclará con BCG vivo, liofilizado, inmediatamente antes de usar.

A todas las personas se les hace examen previo:

- a) Dermatoneurológico.
- b) Bacteriológico.
- c) Pruebas intradérmicas (PPD, Mitsuda y Sobrenadante).
- d) Dosificación de anticuerpos por la técnica de Elisa (utilizando antígeno específico de *M. Leprae*, glicolípido, fenólico 1).

e) Prueba de LTT (test o índice de transformación linfocitaria).

f) Estudios de células supresoras que fue realizado inicialmente por el Dr. Barry y su grupo de trabajo en la Escuela de Medicina de Einstein de la Universidad de Yashiva, Bronx, NY y posteriormente se realizó en nuestros laboratorios del Instituto de Biomedicina.

**Número de dosis:** El número de dosis de inmunoterapia es por lo general: 10.

**Intercalo entre las dosis:** 12 semanas y se colocan en un periodo aproximado de 30 meses en total.

**Vía de administración:** La vacuna se inyecta por vía intradérmica 0,5 ml de la mezcla se distribuye en tres sitios, en regiones deltoideas y parte alta del dorso.

**Respuestas locales de la vacuna:** Son de la misma intensidad que las observadas en la aplicación de BCG solamente. La cicatriz residual varía entre 5 y 9 mm.

**Al finalizar la serie de vacunaciones para cada paciente se hace:** Reacción de Mitsuda final; así como pruebas inmunológicas y biopsia de control. Al Mitsuda final debe realizarse biopsia, y también debe realizarse biopsia cutánea en el mismo sitio que la biopsia inicial pre-vacunación.

Durante el curso de la inmunoterapia los pacientes reciben poliquimioterapia (DDS, Clofazimina y Rifampicina), a las dosis habituales, exceptuando:

1) Al comienzo de la experiencia un grupo de pacientes fue dejado sólo con quimioterapia, a efectos de comparación.

2) Pacientes que por fenómenos secundarios a la quimioterapia reciben sólo inmunoterapia.

**Observaciones con la vacuna:** Mejoría progresiva continua y se acentúa con el tiempo, no solamente en el curso de la vacunación sino después de haber terminado su ciclo.

**Cambios resaltantes:** Existencia de fenómenos de reversión acompañados de mejoría notable tanto clínica como bacteriológicamente. La estructura de esos fenómenos presentó por lo regular las características del granuloma borderline tuberculoides con diversos grados de diferenciación epitelioides e infiltrado por células linfoides con reducción notable de la población bacteriana.

Los resultados que se han reportado demuestran la eficacia de la mezcla *M. Leprae* y BCG en inducir cambios inmunológicos en las formas de lepra de baja resistencia así como en contactos Mitsuda negativos; por lo tanto, es alentadora la posibilidad de la utilización en inmunoprofilaxis a sectores de la población sometidos a altos riesgos de infección en el estudio epidemiológico de los contactos "Rastreo epidemiológico"; en áreas endémicas de Venezuela se llegó a determinar una media de 50 contactos por enfermo de lepra, de los cuales 5 son intradomiciliarios y 45 extradomiciliarios.

Se detectan las personas susceptibles dentro de un grupo de contactos por medio de un test cutáneo (antígeno soluble de *M. Leprae* o sobrenadante). El grupo de reactores negativos, identifican a aquellos individuos que tienen el mayor riesgo de adquirir la enfermedad.

Tal como se desprende de las observaciones preliminares los resultados fueron: La remisión de las lesiones en los casos de lepra indeterminada y persistente positividad a la reacción de Mitsuda. Estos resultados fueron publicados en 1976.

La vacuna que se utiliza en el proyecto de inmunoprofilaxis (actualmente en desarrollo) fue producida bajo licencia en los laboratorios Wellcom de Inglaterra. La utilizada en la experiencia de inmunoterapia, así como el antígeno soluble, fue producido en los laboratorios del Instituto de Biomedicina.

## REFERENCIAS

1. Convit, J; Avila, J.; Gofman-Yahr, M. and Pinardi, M.E. Bull: World Health Orga 1972, 46: 821-826.
2. Convit, J.; Pinardi, M.E.; Rodríguez-Ochoa, G.; Ulrich, M.; Avila, J.L. and Gofman-Yahr, M. Clin. Expe. Inmunol. 1974, 17: 261-265.
3. Leiker, D.L. Int. J. Lepr. 1971, 29: 157-167.
4. Bullock, W.E. and Fasal, F.J. Inmunol. 1971: 106-888.
5. Godal, T.; Rees, R.J. W. and Lammk, J.O. Clin Exp. Inmunol. 1971, 8: 625.
6. Mehra, V.L.; Talwar, G.P.; Balakrishnan, K. and Bhrtani, L.K. Clin. Exp. Inmunol. 1972, 12: 205.
7. Myrvang, B.; Godal, T.; Ridley, D.S.; Froland, S.S.; J.K. Clin. Exp. Inmunol. 1973. 14: 54.
8. Hanks, J.H.; and Fernández, J.M.R. Int J Lepr. 1956. 24: 65-73.
9. Convit, J.; Aranzazu, N., Pinardi, M.E. and Ulrich, M. Clin. Exp. Inmunol. 1979. 36: 214-220.
10. Convit, J.; Ulrich, M. and Aranzazu, N. Int. J. Lepr. 1980, 48: 62-65.
11. Convit, J.; Aranzazu, N.; Ulrich, M.; Aragón, M. Immunotherapy of Leprosy With a mixtury of M. Leprae and Bcg; Int J Lepr. 1984, 52: 711.
12. Convit, J.; Aranzazu, N.; Ulrich, M.; Pinardi, M.; Reyes, O.; Alvarado, J. Immunotherapy with a mixtura of mycobacterium leprae and Bcg in diferent form of leprosy in Mitsuda negativo contacto. Int. J Lepr. 1982, 50: 415-424.

## Calendario de Eventos Científicos 1 9 9 5 (Preliminar)

Fecha	Evento	Fecha	Evento
28 de enero Coordinadores:	<b>Reunión Mensual</b> Dr. Ricardo Pérez Alfonzo - Dr. Félix Tapia Dr. Antonio José Rondón Lugo Instituto de Biomedicina	1° de julio Coordinadores:	<b>Simposio Patologías de Miembros Inferiores</b> Dra. Lizbeth Pérez Morales Dra. Glenda Cortez de Castro Electricidad de Caracas
18 de febrero Coordinadora:	<b>Reunión Mensual</b> Dra. Omaira de Camejo Hospital Universitario de Caracas	28 de julio Coordinadora:	<b>Curso Educación Médica Continua</b> Dra. Josefina Sierra Valencia
25 de marzo Coordinadora:	<b>Reunión Mensual</b> Dra. Glenda Cortez de Castro Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo"	29 de julio Coordinador:	<b>Reunión Mensual</b> Dr. Raúl Fachin Viso Valencia
19 de abril Coordinadores:	<b>Reunión Mensual</b> Curso Educación Médica Continua Dr. Jorge Alvarado Romero Dr. Helio Estrada Maracay	2 de septiembre Coordinador:	<b>Encuentro Dermatológico Latinoamericano</b> Dr. Antonio José Rondón Lugo Electricidad de Caracas
20 de mayo Coordinadores:	<b>Curso Educación Médica Continua Dermatología 2000</b> Dra. Gisela López de Murguey Dr. Sixto Villarroel - Dra. Elda Giansante Porlamar	16 de septiembre Coordinador:	<b>Curso Educación Médica Continua</b> Dr. Rolando Hernández Pérez Barinas
27 de mayo Coordinadora:	<b>Reunión Mensual</b> Dra. Esther Wakszol de Schmidmajer Hospital de Niños "J.M. de los Ríos"	30 de septiembre Coordinadores:	<b>Reunión Mensual</b> Dra. Lenya López Rojas Dr. Edgar Belfort Hospital "Domingo Luciani"
3 de junio Coordinadores:	<b>Curso Educación Médica Continua Dermatología 2000</b> Dr. Oscar Reyes Jaimes Valera Dr. Antonio Román	7 de octubre Coordinadores:	<b>Curso Educación Médica Continua</b> Dr. Hernán Vargas Montiel Dra. Anairma Durango Dra. Esther Wakszol de Schmidmajer Maracaibo
10 de junio Coordinadores:	<b>Dermatología Práctica para Médicos Generales</b> Dra. Dilia Márquez - Dra. Luz Salazar Dr. Alfredo Lander - Dr. Antonio José Rondón L. Clarines	15 al 18-11-95	<b>XXXI Reunión Anual</b>