

Lepra: Un trastorno bipolar

Adriana Cruz A.

RESUMEN

El *Mycobacterium leprae*, agente causal de la lepra o enfermedad de Hansen, es un bacilo ácido-alcohol resistente de muy lenta replicación, con características muy especiales en su estructura, las cuales son responsables de varias de las respuestas inmunológicas presentadas por el huésped. Se cree que la vía de entrada del bacilo es a través de secreciones nasales y orales, para luego diseminarse e invadir el tejido nervioso por el cual presenta un tropismo especial. Una vez se desarrolla la enfermedad, diferentes factores, entre los cuales se encuentran los genéticos, hacen que las manifestaciones clínicas, inmunológicas y patológicas varíen de paciente a paciente, en un espectro que va desde el polo tuberculoide hasta el polo lepromatoso. En el polo tuberculoide, la respuesta de inmunidad celular del tipo Th 1 logra erradicar de manera eficiente la infección pero ocasiona daño tisular importante. En el polo lepromatoso, la respuesta celular Th 1 es inefectiva, predominando la inmunidad humoral y la inadecuada destrucción del agente causal. El espectro de la enfermedad es dinámico, lo cual permite el desarrollo de los estados reaccionales de tipo I, tipo II y tipo III, los cuales empeoran los síntomas cutáneos y neurales y entorpecen la recuperación clínica del paciente. Los tratamientos para las reacciones buscan frenar esta exagerada respuesta inmunológica, y los esteroides y la talidomida son los medicamentos utilizados por excelencia. Se necesitan más investigaciones para una mejor comprensión del comportamiento inmunológico y patológico de la infección por el bacilo de Hansen.

Palabras clave: lepra, inmunología de la lepra, reacciones lepróticas.

Adriana Cruz A. RII Dermatología, Universidad del Valle, Cali.
Correspondencia: Hospital Universitario del Valle, Dermatología.
Tel.: 556 0233. Fax: 558 5412, Cali, Colombia.
E-mail: adri_cruz@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad, el hombre ha descrito la lepra o enfermedad de Hansen como una enfermedad infecto-contagiosa, y ha construido una serie de mitos y tabúes que la acusan de ser el resultado de la impureza, de una maldición o del pecado. Desde aproximadamente 600 años dC se describen sus diferentes manifestaciones clínicas, haciéndose evidente dos grandes grupos: el lepromatoso y el neural. Luego del descubrimiento de su agente causal, el *Mycobacterium leprae*, por A. Hansen en 1873, se han adelantado múltiples estudios microbiológicos, patológicos, inmunológicos y clínicos, aunque hasta el día de hoy no han terminado de aclarar todos los aspectos relacionados con esta entidad. La lepra es una enfermedad inmunológica por excelencia. Se requiere el estudio de su inmunología para comprender su patogénesis, dinamismo, las reacciones de conversión y de reversión, aportar ideas para su tratamiento y erradicación y la posible elaboración de vacunas.

MICROBIOLOGÍA

El *Mycobacterium leprae* es un bacilo pleomórfico ácido-alcohol resistente a la coloración de Ziehl Nielsen o Fite Faraco. Tiene una longitud de 1 a 8 μm y un ancho de 0.2 a 0.5 μm .¹ Es la micobacteria de más lenta replicación (cada 12 a 14 días²), solamente es posible cultivarla en el cojinete plantar del ratón y en el armadillo de nueve bandas y prefiere temperaturas menores de 37°C.²

Su pared celular es una estructura compleja conformada por proteínas, polisacáridos y lípidos, muchos de los cuales forman macromoléculas de importancia crucial en su patogenicidad, con capacidad de realizar reacciones cruzadas con otras micobacterias, bacterias o antígenos humanos (Figura 1, Cuadro 1).

Lepra: Un trastorno bipolar

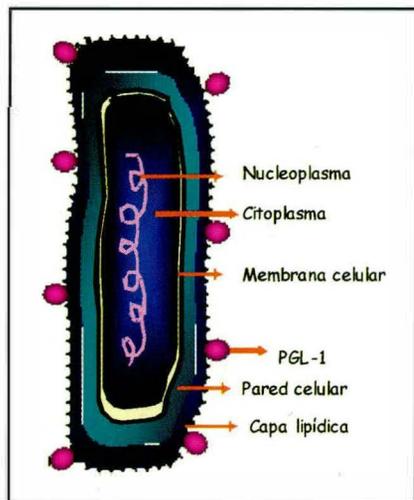


Figura 1. Esquema del *Mycobacterium leprae*

Cuadro 1
Componentes de la pared celular del *M. leprae*

Componente bacteriano de la pared celular	Comentario
Capa lipídica	— Rica en ácido micólico, característico de los <i>micobacterium</i>
Glicolípido fenólico-I (PGL-I) ^{1,2,3}	<ul style="list-style-type: none"> — Confiere la especificidad de especie — Antígeno para pruebas serológicas — Induce una respuesta inmune supresora — Induce la producción de IgM — Activa complemento: opsonización de bacilos facilitando la fagocitosis por macrófagos — Disminuye la capacidad bactericida del macrófago (inactiva radicales libres).⁴ — Se acumula en grandes cantidades en tejidos enfermos.⁶
Lipoarabinomanán (LAM). ^{1,2,6}	<ul style="list-style-type: none"> — Es inespecífico: IgM anti LAM tiene reacción cruzada con <i>M. tuberculosis</i> — Induce supresión de linfocitos T — Disminuye la respuesta de macrófagos a IFNγ y su capacidad bactericida — Estimula la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y óxido nítrico (NO) en macrófagos de ratones — Potencial para desencadenar respuestas Th1
Proteínas de choque térmico (HSP) ¹	<ul style="list-style-type: none"> — Proteínas de 12, 18, 65 y 70 KDa — Parece que entorpecen la acción tóxica de los superóxidos del macrófago — Induce la producción de citoquinas Th1

Lepra: Un trastorno bipolar

MECANISMO DE INFECCIÓN

Aún no se puede afirmar con seguridad el mecanismo de infección por el *M. leprae*. Se cree que la transmisión persona a persona se realiza por secreciones orales y nasales. El número de bacilos en un estornudo de un paciente con lepra lepromatosa sin tratamiento es similar al número de bacilos en un paciente con tuberculosis pulmonar no tratada.⁷ Con estos hallazgos se ha postulado que el inóculo se presenta en la nariz, con posterior diseminación hematológica.² Luego el *M. leprae* se disemina invadiendo el tejido nervioso, los vasos pequeños y el sistema monocito-macrófago, para los cuales presenta un gran tropismo. Tiene una predilección marcada por las células de Schwann, y como éstas no poseen lisosomas, ahí el bacilo se encuentra protegido de la acción antimicrobiana de los medicamentos y del sistema inmune. El *M. leprae* no libera toxinas, no induce respuesta inmune inmediata, se protege en el tejido nervioso y se multiplica cada 26 días, convirtiéndose así en el agente causal de la infección bacteriana más crónica de todas.⁵

CLASIFICACIÓN DE LA LEPRA

Desde hace 1.400 años se han distinguido dos formas de lepra: una presentación lepromatosa y otra neural. Con el tiempo se han refinado las clasificaciones y la actual se origina de la reunión en Brasil en 1946. Ridley y Jopling en 1966 clasificaron la enfermedad según la situación clínica del paciente, sus hallazgos histopatológicos, bacteriológicos y según el comportamiento inmunológico, facilitando el

entendimiento de una enfermedad con un espectro dinámico y con dos extremos polares (Cuadro 2).⁸

Hay factores genéticos y ambientales que influyen en la susceptibilidad a la infección y al comportamiento de la enfermedad. Se han encontrado asociaciones entre los HLA y los tipos de manifestaciones clínicas de la lepra. La lepra tuberculoide se ha vinculado a la expresión de HLA-DR2 y DR3. La lepra lepromatosa se ha asociado con el HLA-MT1, DQ1⁹ y el HLA III: C4BQo se ha relacionado con las reacciones tipo II y III.¹⁰

Además de la asociación entre el HLA y la expresión de la enfermedad, varios autores han descrito cómo las variaciones genéticamente determinadas de la capacidad de producción de citoquinas; es decir, el polimorfismo de los genes promotores, puede influir en la susceptibilidad a contraer la infección y a su forma de expresión.¹¹ Por ejemplo, se ha encontrado polimorfismo en el gen promotor 308, uno de los reguladores de la transcripción del TNF α , lo que sugiere una mayor predisposición a presentar formas severas de la enfermedad y mayor daño neural.^{12,13}

Estos hallazgos podrían explicar las variaciones geográficas en cuanto al tipo predominante de lepra. Por ejemplo, en Méjico y Colombia la lepra lepromatosa se encuentra en un 70% de la población diagnosticada, mientras que en África e India el 90% son lepra tuberculoide.²

INMUNOPATOGENIA

Prueba de lepromina

Es llamada también prueba de Mitsuda; aunque no es un examen diagnóstico, es de gran ayuda para la clasificación inmunológica de la enfermedad. Consiste en la inoculación intradérmica de bacilos obtenidos de armadillos, que se inactivan químicamente con fenol, y la observación de la reacción cuatro semanas después. Si la pápula formada es mayor de 3 mm, es positiva, y demuestra una gran respuesta de la inmunidad celular frente al bacilo equivalente a una reacción de hipersensibilidad tipo IV.¹⁴ Los macrófagos con este tipo de respuesta se denominan macrófagos "mitsuda positivos". La anergia a esta prueba es específica para *M. leprae*,² y en este caso los macrófagos se llaman "mitsuda negativos". Puede haber conversión de una respuesta negativa a positiva en las reacciones de reversa, al reducir la carga bacilar con la quimioterapia, o *in vitro* con la adición de IL-12 y anti IL-10.¹⁵ Esto hace pensar que la anergia es un resultado de la enfermedad, no de su causa.²

Cuadro 2 Clasificación de la lepra. (Adaptado de: Sarmiento C. Lepra 1996:48-50).						
R y J 1966	TT	BT	BB	BL	LLs	LLp
Madrid 1953	Tuberculoide		Dimorfa		Lepromatosa	
OMS 1982	Paucibacilar		Multibacilar			

Lepra: Un trastorno bipolar

Espectro inmunológico

El espectro inmunológico de la lepra presenta dos polos: el de mayor resistencia, el polo tuberculoide con macrófagos Mitsuda positivos, formación de granulomas de células epitelioides y como resultado una enfermedad principalmente inmunológica, con destrucción bacteriana pero gran daño tisular. En el área de menor resistencia se encuentra la lepra lepromatosa, con macrófagos Mitsuda negativos, formación de granulomas de células espumosas, presencia de globias, destrucción incompleta del bacilo con manifestaciones y comportamiento de una enfermedad infecto-contagiosa.¹⁰ En las áreas intermedias del espectro se encuentran las formas dimorfas de la enfermedad, donde hay coexistencia de macrófagos Mitsuda (+) y Mitsuda (-), con formación de ambas clases de granulomas y mayor inestabilidad inmunopatológica.

Captación del antígeno

Como se describió anteriormente, el PGL-1, al activar la cascada de complemento, genera opsoninas que al adherirse a los bacilos atraen macrófagos;¹⁴ además, estos últimos también son capaces de fagocitar fragmentos muy pequeños de células de Schwann, preparándose entonces para iniciar la destrucción bacilar.¹

Polo tuberculoide

Procesamiento del antígeno y respuesta inmune en la lepra tuberculoide

Los macrófagos Mitsuda (+) y Mitsuda (-) tienen una capacidad diferente para procesar antígenos, lo que explica los dos extremos del espectro clínico-patológico.

En el área de resistencia, el polo tuberculoide y los macrófagos Mitsuda (+) procesan de manera completa los antígenos bacilares con destrucción efectiva del germen. Esto induce a la liberación de IL-12 por parte del macrófago, evocando una respuesta Th-1 con producción de IFN γ e IL-2 que van a contribuir a la activación de más macrófagos.¹⁰ Estos macrófagos, una vez activados, aumentan la expresión de coestimuladores, producen intermediarios reactivos de oxígeno, óxido nítrico y enzimas lisosómicas, lo que conlleva a la destrucción completa de microorganismos en los fagolisosomas. Además, aumenta la síntesis de TNF α , IL-1 y más IL-12 para continuar retroalimentando de manera positiva la respuesta Th1. El aumento de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en su superficie le

facilita la presentación de los antígenos a los linfocitos T¹⁶ (Figura 2).

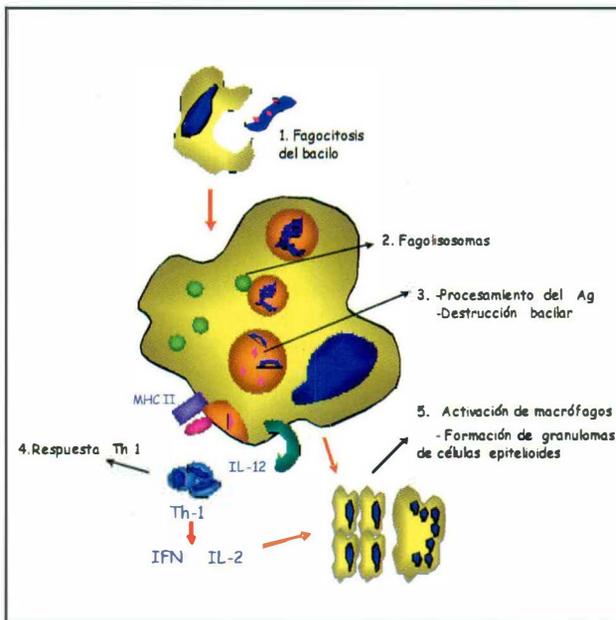


Figura 2. Procesamiento normal del antígeno por macrófagos Mitsuda (+), inducción de respuesta Th1 y formación de granulomas de células epitelioides.

Células dendríticas y presentación del antígeno

Las células dendríticas juegan un papel vital en la presentación del antígeno, y en la evocación de la respuesta inmune celular y humoral de la lepra. Existen dos grupos grandes de células dendríticas originadas en la médula ósea: las asociadas con linfocitos T (LCL), que expresan MCH I y MCH II, y las asociadas con linfocitos B o células dendríticas foliculares⁵.

Las LCL, con gran diversidad fenotípica, llegan a la dermis papilar como células dendríticas indeterminadas. En la epidermis se encuentran en su forma inmadura/madura, con un papel expectante, esperando la llegada del antígeno. Al llegar el antígeno, en este caso el antígeno completamente procesado de la lepra tuberculoide, maduran, disminuyen su expresión de E-cadherina (su molécula de adhesión) y se mueven a la dermis buscando los vasos linfáticos. En éstos se movilizan como células veladas y, al llegar a la región paracortical de los ganglios linfáticos, elongan

Lepra: Un trastorno bipolar

sus dendritas y les presentan sus antígenos a los linfocitos T, estimulándolos.⁵

La presentación del antígeno también se puede llevar a cabo en la dermis reticular por las células dendríticas dérmicas. Al completar su presentación de antígeno, estas células dendríticas entran en el proceso de muerte celular programada o apoptosis.

Estas células presentadoras de antígeno, al igual que los macrófagos, liberan IL-12 desencadenando una respuesta Th1, al estimular los linfocitos T CD4+ por intermedio de los MHC II. Estos linfocitos entonces secretarán IFN γ e IL-2, activando macrófagos y formando granulomas epitelioides. La activación de linfocitos T CD8+ (en su mayoría son citolíticos), al presentar el antígeno por intermedio del MHC I, contribuye al proceso de apoptosis de macrófagos^{5,10} (Figura 3).

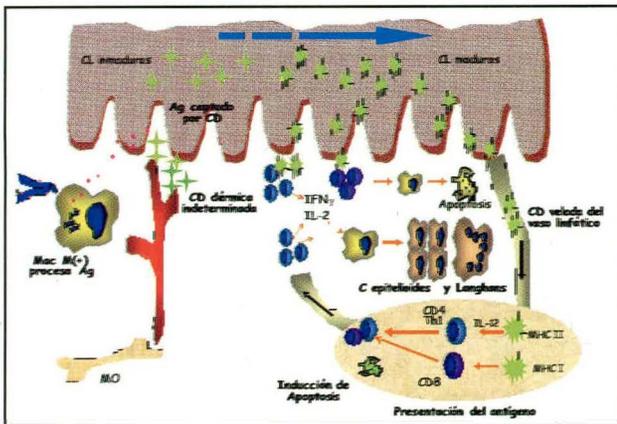


Figura 3. Transporte y presentación del antígeno normal por las células dendríticas con inducción de una respuesta Th1, formación de granulomas epitelioides y activación de linfocitos T CD8 citolíticos (Modificado, con permiso del autor, de: Abulafia J, Vignale RA. Int J Dermatol 2001; 40: 673-687).

Reacciones liquenoides

Según Abulafia y Vignale,⁵ la formación de antígenos completamente procesados genera la reacción granulomatosa epitelioides que ya se ha descrito, pero también se puede desarrollar una reacción liquenoidal, como manifestación inespecífica de la inmunidad celular. Esta última se aprecia mejor en lepras indeterminadas y algunas formas reactivas de la lepra tuberculoide. En estas reacciones liquenoides, al activarse los macrófagos, liberan TNF α e IL-1, que esti-

mulan a los queratinocitos basales a producir ICAM-1 y crear una barrera "anti-citoquinas". El infiltrado inflamatorio que ya se ha formado por el estímulo de las células presentadoras de antígeno, consistente en linfocitos CD4+ Th1 y CD8+, es frenado por esta barrera, y es así como las otras citoquinas liberadas, como IL-2 e IFN γ , ocasionan un daño directo a la capa basal produciendo degeneración hidrópica, apoptosis con formación de cuerpos coloides y células disqueratóticas.⁵ Estos hallazgos explican la hipopigmentación observada en algunas de las lesiones de lepra (Figura 4).

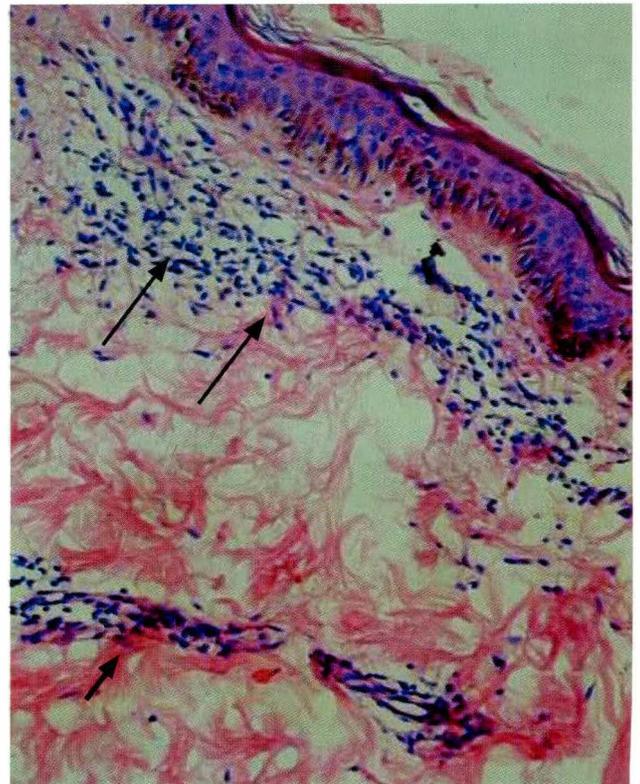


Figura 4. Lepra indeterminada: infiltrado liquenoidal (flechas largas), infiltrado perineural (flechas cortas). Cortesía del Dr. Ricardo Rueda.

Relación CD4:CD8

Se han realizado varios estudios de las poblaciones linfocitarias, donde los hallazgos significativos se demuestran solamente en las lesiones.¹ En la lepra tuberculoide la relación CD4:CD8 es 2:1 y la mayoría de los CD8+ son citolíticos (CTL). En los granulomas se observa una concentra-

Lepra: Un trastorno bipolar

ción mayor de linfocitos CD4+ en el centro, mientras que los CD8+ se encuentran distribuidos más hacia la periferia.¹⁷

Polo lepromatoso

Procesamiento del antígeno y respuesta inmune en la lepra lepromatosa

En el área de susceptibilidad o de menor resistencia, la lepra lepromatosa, los macrófagos Mitsuda (-) no son capaces de procesar de manera completa el antígeno, presentando un antígeno anormal llamado neoantígeno bacilar procesado completo (pCBNA), como se explicará más adelante.^{5,10} Se considera que existe un defecto en las fosfolipasas lisosomales, ya sea por deficiencia funcional o por liberación excesiva de radicales libres, lo que entorpece su acción. Los fosfolípidos bacterianos procesados incompletamente son los que se depositan en el citoplasma del macrófago, formando estructuras espumosas específicas para las células de la lepra. Esto explica otro mecanismo de acción de la dapsona con sus propiedades antioxidantes y de la clofazimina con actividad fosfolipasa A2, que al regular y reforzar la actividad fosfolipasa pueden disminuir y prácticamente desaparecer las células espumosas.⁵

El pCBNA estimula al macrófago para liberar IL-4 y, al presentar el antígeno a los linfocitos T, evoca una respuesta Th-2, con producción de IL-4, 5, 6 y 10 e inducción de formación de granulomas de células espumosas, de lepra o de Virchow (Figura 5). La falta de una respuesta inmune celular efectiva no permite entonces la destrucción bacteriana completa y convierte estos macrófagos en muchas ocasiones en cementerios bacilares.

Células dendríticas y presentación del antígeno

De la misma manera que las células dendríticas presentan el antígeno en la lepra tuberculoide, lo hacen en la lepra lepromatosa, con la diferencia que el antígeno no es "normal", sino que es el neoantígeno pCBNA. Cuando un macrófago infectado envejece con los antígenos bacilares en su interior, otro macrófago lo puede fagocitar y procesar estos antígenos nuevamente, presentándolos como pCBNA.¹⁰

La célula dendrítica, que presentará estos pCBNA en la región paracortical, liberará también IL-4, estimulando la proliferación de linfocitos Th 2 con producción de IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10. Con esta respuesta los linfocitos Th 2 inhiben a los linfocitos Th1, que junto con la acción de la IL-10, la cual impide la producción de IFN γ (principal activador de macrófagos), desencadena una respuesta celular defectuosa.¹⁸

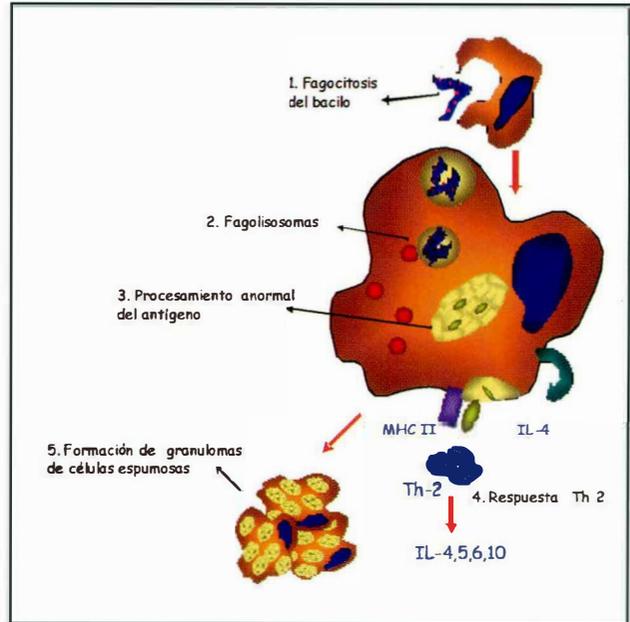


Figura 5. Procesamiento anormal del antígeno por macrófagos Mitsuda (-), inducción de respuesta Th2 y formación de granulomas de células espumosas.

Se han descrito en la lepra lepromatosa células dendríticas asociadas con el factor XIIIa, que actúan como transportadoras de lípidos desde las células de lepra hasta las paredes de los vasos. Ellas le presentan el antígeno a linfocitos B inocentes presentes en la circulación sanguínea, los cuales lo presentan nuevamente en el ganglio, provocando una respuesta humoral con formación de plasmocitos, producción de anticuerpos y células de memoria⁵ (Figura 6).

Inmunidad humoral

La generación de una respuesta inmune inefectiva, tipo Th 2, junto con la proliferación de plasmocitos, hace que el organismo trate de protegerse de la infección con la producción de anticuerpos⁵ (Figura 6). Al ser una infección por microorganismo intracelular, estos anticuerpos no son protectores y pueden en cambio ocasionar lesión tisular al formar complejos inmunes.¹⁹ Los pacientes con lepra lepromatosa presentan anticuerpos circulantes en un 95% de las veces, en comparación con los pacientes con lepra tuberculoide que los presentan en un 50%;²⁰ la mayoría son anticuerpos tipo IgG contra el LAM, PGL-1 y epítopes de las

Lepra: Un trastorno bipolar

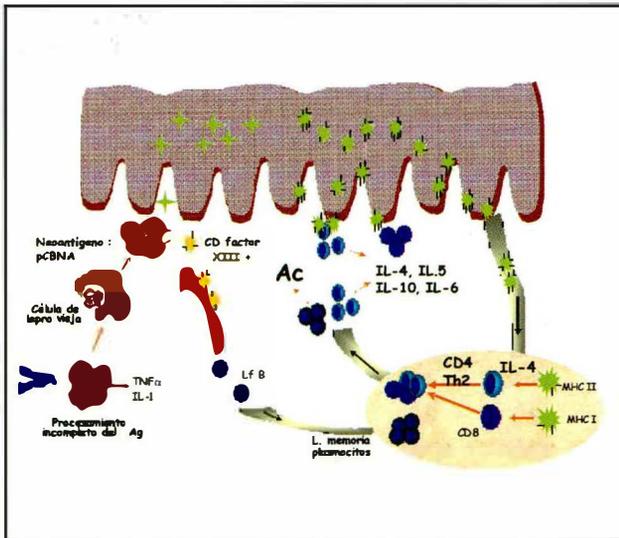


Figura 6. Transporte y presentación del neoantígeno pCBNA por las células dendríticas, con inducción de una respuesta Th2 y formación de anticuerpos.

HSP.^{2,20} Estos pacientes son entonces hipergamaglobulinémicos y pueden tener falsos positivos en estudios serológicos como en las pruebas para sífilis, artritis reumatoidea y lupus eritematoso sistémico.

Relación CD4:CD8

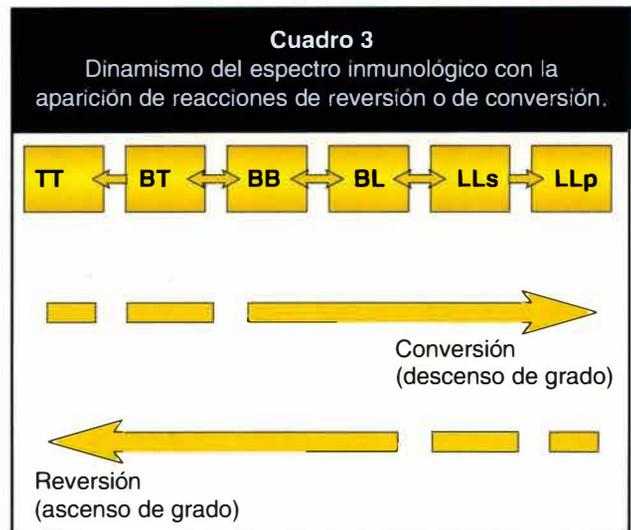
La relación en la lepra lepromatosa está invertida, 1:2, y la mayoría de los CD8+ son supresores (CD28-). La distribución de éstos en los granulomas es errática, debido a la abundancia de macrófagos repletos de bacilos.¹⁴

ESTADOS REACCIONALES, RESULTADO DE UN ESPECTRO DINÁMICO

Los estados reaccionales son manifestaciones inmunológicas, clínicas y patológicas de la lepra, que interrumpen el curso crónico e insidioso que presenta clásicamente. Son urgencias médicas y dan origen a la mayor parte del daño tisular.²¹ Son el resultado de nuevas situaciones inmunológicas, nuevas relaciones entre los antígenos y respuesta inmune celular y/o humoral, y demuestran cómo el espectro inmunológico de la lepra es dinámico (Cuadro 3).

Los pacientes pueden presentar una reacción antes, durante o después de instaurada la terapia. No se puede atribuir al tratamiento antimicrobiano el inicio de una reacción, pero sí un gran porcentaje inician luego de éste, lo que hace considerar que la restauración inmune, al disminuir las cargas bacilares, sí puede contribuir al desarrollo de una reacción.¹⁸

Pueden durar desde pocos días hasta varios meses y recurren con facilidad. Episodios repetidos pueden llevar a una curación espontánea al erradicar el bacilo con mejoría de las lesiones cutáneas, pero con graves secuelas en otros tejidos, en especial el neural. Además, es fundamental un diagnóstico temprano, puesto que frecuentemente los síntomas neurales son leves o, incluso, puede que no se presenten al principio, haciendo que los pacientes no consulten tempranamente.²¹



Reacción tipo I

También llamada lepra tuberculoide reaccional, reacción de reversa, reversión o reacción dimorfa. Se encuentran con más frecuencia en la lepra dimorfa tuberculoide (50%) con una duración de 3 a 6 meses.²¹ A medida que el espectro avanza hacia el área de susceptibilidad, se presentan con menor frecuencia, pero cada vez se van tornando más crónicas, pudiendo durar hasta dos años en la lepra lepromatosa subpolar (LLS). En esta última se presenta cuando la LLS ha sido el resultado del deterioro inmunológico de la BB.

Lepra: Un trastorno bipolar

Inmunología

La causa de las reacciones no se conoce con exactitud. Algunos autores han postulado unas teorías donde describen la salida de bacilos de los santuarios neurales a la circulación sanguínea, provocando una activación masiva de macrófagos, con una respuesta Th 1 y liberación de citoquinas como IFN γ e IL-2, provocando mayor daño tisular.⁵ La respuesta de inmunidad celular es una reacción de hipersensibilidad tipo IV. Se han encontrado también linfocitos T $\gamma\delta$ aumentados y organizados en la reacción granulomatosa. Éstos son subpoblaciones de linfocitos T con capacidad secretora de IFN γ , capacidad lítica e independientes de la presentación de antígeno, considerados también importantes en la patogénesis de las reacciones de reversa.^{16,22}

Citoquinas y óxido nítrico

Se han publicado varios estudios que describen el patrón de citoquinas y las concentraciones de óxido nítrico (NO) en las reacciones y cómo afectan el curso y pronóstico de estas últimas. Ellos refieren concentraciones elevadas de IFN γ , TNF α e IL-12 en pacientes con reacción tipo I.^{18, 23-25}, lo que está de acuerdo con los fenómenos inmunológicos que se han relatado. El papel del óxido nítrico y sus metabolitos ha sido implicado también al daño neural que sigue a una reacción tipo I.²⁶

Se han medido niveles de IL-1, TNF α , IFN γ , IL-6, IL-10, IL-12, IL-4, óxido nítrico y sus metabolitos, encontrándose una correlación clara entre la severidad de la reacción y las concentraciones de citoquinas. Incluso, se plantea la posibilidad de crear marcadores inmunológicos para medir el riesgo de desarrollar reacciones y establecer pronóstico.^{18,24-27} Además, en lepras paucibacilares se han descrito niveles persistentes de citoquinas por más de un año en los pacientes, lo que es un indicador de que los tratamientos no deben ser menores de un año de duración.^{18,28}

Reacción tipo II

La reacción tipo II, o eritema nodoso leproso, se observa más frecuentemente en pacientes con lepras multibacilares, como la dimorfa lepromatosa y la lepromatosa subpolar. Se han reportado incidencias desde un 55% hasta un 90% de reacciones tipo II luego de instaurada la poliquimioterapia^{2,21,29}, lo cual, como se planteó anteriormente, hace considerar que la restauración inmunológica que se observa con el tratamiento puede ser un riesgo para el inicio de una reacción. Pacientes con índice bacilar elevado (>4+) y menores de 40 años tienen un riesgo mayor.²⁹ Durante el

período de vigilancia la persistencia de antígenos bacilares puede desencadenar también una reacción, requiriendo tratamiento antiinflamatorio mas no quimioterapia.²¹

Inmunología

El eritema nodoso leproso es una enfermedad mediada principalmente por complejos inmunes, donde la IL-10 está claramente implicada, al provocar un incremento en la respuesta humoral por medio de la estimulación de los linfocitos B.¹⁹ Sin embargo, se detectan niveles importantes de citoquinas, como IFN γ , TNF α , IL-1 e IL-12^{18,22,23}, que asociados con una disfunción de IL-4³⁰ hacen de la inmunidad celular un componente sustancial en la patogénesis de esta reacción.

Al parecer, la liberación de bacilos con altas cargas antigénicas como LAM, o sólo la presencia de estos antígenos bacilares, estimulan a los macrófagos para producir altas cantidades de TNF α y NO. Se ha descrito también la liberación de factor transformante de crecimiento beta 1 (TGF β 1) por parte de los macrófagos con el estímulo del PGL-1, el cual puede intervenir también en el proceso inflamatorio de esta reacción.³¹

La formación de complejos inmunes que desarrollan una respuesta inflamatoria muy similar al fenómeno de Arthus, junto con la activación de la cascada del complemento y las citoquinas liberadas como el TNF α e IL-1, lesionan el endotelio vascular, ocasionando las lesiones vasculíticas típicas de esta reacción.^{2,18,21}

Citoquinas y óxido nítrico

Al igual que en la reacción tipo I, los niveles de citoquinas y NO encontrados también se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, y pueden ser capaces de establecer pronósticos. Se observa que con los tratamientos antiinflamatorios la disminución de las concentraciones de citoquinas y NO va de la mano con la mejoría clínica del paciente.^{25,27,28}

Reacción tipo III

También llamada fenómeno de Lucio, es una manifestación rara de la lepra y se considera la forma más anérgica de todo el espectro inmunológico. Se observa más en pacientes con lepra lepromatosa sin tratamiento, con un número mayor de casos reportados en Méjico. El mecanismo inmunológico es similar al del eritema nodoso leproso, con una respuesta inmune, principalmente humoral, a los bacilos enteros circulantes, con formación de complejos inmu-

Lepra: Un trastorno bipolar

nes y activación de la cascada del complemento. Esto explica la vasculitis necrotizante leucocitoclásica, observada en la histopatología de las lesiones cutáneas.^{21,32,33}

Tratamiento

Las medidas terapéuticas generales para cualquier reacción son continuar la poliquimioterapia, reposo y tratamiento anti-inflamatorio específico, según la severidad del cuadro. Se hace énfasis en los medicamentos inmunomodulares que son el eje de la terapia de los estados reaccionales, que con sus propiedades ayudan a combatir el estado inflamatorio severo que se describió anteriormente.

Reacción tipo I

En reacciones leves sin neuritis se utiliza ácido acetilsalicílico a 2 g/día, con buenos resultados.³⁴

Los corticoesteroides son la línea de tratamiento más efectiva en las reacciones moderadas y severas, donde urge frenar el daño tisular ocasionado por la respuesta celular desenfrenada. Ellos disminuyen la producción de citoquinas como IFN γ , IL-1 y TNF α ,²⁸ inhiben la fagocitosis, la migración de los linfocitos, estabilizan la membrana lisosomal de los macrófagos y disminuyen la producción de óxido nítrico. Se utiliza una dosis de prednisona de 60 a 80 mg/día, con la posibilidad de incrementarla si hay necesidad. La terapia debe durar hasta que los síntomas cutáneos y neurológicos se controlen, y luego realizar una disminución lenta y gradual, dejando dosis de mantenimiento de 5 a 10 mg/día, por meses e incluso por años.³⁴

Se ha utilizado también la clofazimina que, además de su acción antimicrobiana, posee un efecto antiinflamatorio, inhibiendo la liberación de enzimas lisosomales de los macrófagos³⁴ y frenando el estímulo mitogénico para los monocitos sanguíneos.³⁵ Se prescriben 300 mg/día por 2 a 4 semanas, en especial en pacientes que reciben dosis altas de esteroides.³⁴

Reacción tipo II

Al igual que en la reacción tipo I, la aspirina está indicada en cuadros leves.

Se considera que la talidomida es el tratamiento de elección en reacciones severas, desde que Sheskin en 1980 publicó su trabajo con 4.522 pacientes con eritema nodoso leproso, demostrando mejoría de las lesiones en el 99% de ellos.³⁶ Está aprobada por la FDA desde 1998, para uso exclusivo en eritema nodoso leproso. Aunque su mecanismo de acción aún no es completamente claro, la talidomida

ejerce efectos sedantes, anti-inflamatorios e inmunomoduladores que promueven la mejoría del cuadro.

Cuadro 4
Mecanismo de acción de la talidomida.³⁷⁻³⁹

Propiedad general	Acción específica
Sedante	— Inductor del sueño
Anti-inflamatorio	— Inhibe la quimiotaxis — Inhibe la fagocitosis — Estabiliza la membrana lisosomal — Inhibe la proliferación de linfocitos T
Inmunomodulador	— Disminuye la formación de Ac IgM — Inhibe la producción de mRNA para el TNF α — Inhibe el IFN γ y la IL-12 — Estimula la síntesis de IL-2, IL-4 e IL-5 — Inhibe la expresión de ICAM-1 y MHC II
Antioxidante	— Disminuye la producción de radicales hidroxilo y superóxido

Se utiliza a dosis de 400 mg/día por una semana, para ir disminuyendo cada 2 a 3 días en 100 mg, hasta llegar a 50 a 100 mg/día. Luego se administra cada 2, 3, 4, 5 días hasta suspender. La duración del tratamiento puede ser de meses a años, según la respuesta. Si reaparece la reacción, se reanuda la medicación con la dosis mínima con la que se controló la última vez.³⁴

Entre sus efectos adversos es primordial recordar que es un medicamento altamente teratogénico. Está clasificada como droga tipo X en el embarazo, y dosis tan pequeñas como 100 mg/d en los primeros 50 días del embarazo pueden resultar en deformidades severas. Otros efectos como

Lepra: Un trastorno bipolar

neuropatía no se han observado en los pacientes con eritema nodoso leproso.³⁷

Si hay neuritis, se recomienda acompañar los tratamientos con esteroides sistémicos.

Cuando hay contraindicación para recibir talidomida, o ésta no está disponible, existen otras alternativas como la clofazimina a iguales dosis que en las reacciones de reversa, por un período de 4 a 6 semanas.³⁴

Otra opción es la pentoxifilina, que con su acción inmunomoduladora disminuye la síntesis de TNF α , IFN γ , IL-1, IL-6, e IL-8, reduce la expresión de ICAM-1 e inhibe la proliferación de linfocitos.⁴⁰ Algunos estudios han demostrado respuesta satisfactoria con mejoría clínica y disminución en los niveles de citoquinas mencionadas,⁴¹⁻⁴³ mientras que otras publicaciones refieren mejoría parcial.^{6,22,44} También se han sugerido combinaciones de clofazimina con pentoxifilina, con buenos resultados.⁴⁵

Reacción tipo III

Si el paciente no se encuentra en tratamiento, se debe iniciar la poliquimioterapia lo más pronto posible. Los esteroides por tiempo prolongado, con dosis similares a las anteriormente mencionadas, deben administrarse si no hay contraindicación, y muy posiblemente requiera tratamiento por tiempo prolongado. Se deben realizar medidas básicas para el cuidado de las heridas y administrar antibióticos si hay indicación.³⁴ Se han descrito pacientes a quienes se les ha realizado exanguinotransfusión y plasmaféresis, pero no hay estudios al respecto.²

CONCLUSIONES

El polimorfismo de los genes que codifican las proteínas relacionadas con el sistema inmune, y la variedad en los HLA, son algunas de las explicaciones del porqué la lepra se manifiesta con tanta diversidad inmuno-clínico-pa-

tológica. Aún se requieren más estudios para continuar despejando el panorama, y terminar de aclarar el papel de la diversidad fenotípica que contribuye a la defensa del huésped. Entendiendo los procesos inmunológicos se puede también traer nuevas ideas para erradicar y controlar la enfermedad por medio de la vacunación, o realizar nuevos proyectos para identificar agonistas y/o antagonistas pro y/o antiinflamatorios, que puedan aportar nuevas intervenciones inmunoterapéuticas. Además, el conocimiento se puede extender a otras patologías donde la inmunidad tanto celular como humoral estén implicadas.

SUMMARY

Leprosy is a chronic infectious disease caused by the acid fast bacillus *Mycobacterium leprae*. Its unique structural properties give origin to different immunological responses in each patient. The mode of transmission remains uncertain. It is believed that it is spread mainly via nasal droplets and then disseminates reaching peripheral neural tissues, its main target. Leprosy expressions, such as high resistance tuberculoid and low resistance lepromatous forms, are genetically influenced. In the tuberculoid form, the immune response leads to complete bacterial lysis, but neural damage, an undesired consequence, is in turn observed. Incomplete antigen destruction due to an inefficient cellular response makes the lepromatous form an infectious metabolic disease. Dynamic changes in immunological status result in reactive outbreaks with exacerbation of clinical signs and symptoms. Steroids and thalidomide are the recommended treatments for these reactional states with generally satisfactory results. Additional studies are necessary to clarify the complex interactions between cytokines and the phenotypic diversity of cells network contributing to the host defense.

Key words: leprosy, immunology of leprosy, leprosy reactions.

BIBLIOGRAFÍA

1. Camargo D, Orozco LC. En: Rodríguez G, Orozco LC. Lepra. Instituto Nacional de Salud, Santafé de Bogotá 1996:19-25.
2. Gelber RH, Rea TH. *Mycobacterium leprae* (Leprosy, Hansen's Disease). En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases, Churchill Livingstone. 2000: 2608-2614.
3. Hunter SW, Fujiwara T, Brennan PJ. Structure and antigenicity of the major specific glycolipid antigen of *Mycobacterium leprae*. J Biol Chem 1982; 257:15072-15078.
4. Klebanoff SJ, Shepard CC. Toxic effect of the peroxidase-hydrogen peroxide-halide antimicrobial system on *Mycobacterium leprae*. Infect Immun 1984; 44:534 -536.

Lepra: Un trastorno bipolar

5. Abulafia J, Vignale RA. Leprosy: accessory immune system as effector of infectious, metabolic, and immunologic reactions. *Int J Dermatol* 2001; 40:673-687.
6. Dawlah ZM, Cabrera A, Ahern K, et al. A phase 2 open trial of pentoxifylline for the treatment of leprosy reactions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2002; 38-43.
7. Davey TF, Rees RJ. The nasal discharge in leprosy: clinical and bacteriological aspects. *Lepr Rev* 1974; 45:121-134.
8. Sarmiento C. Clasificación. En: Rodríguez G, Orozco LC. *Lepra* 1996:48-50.
9. Van Eden W, González NM, De Vries RR, et al. HLA-linked control of predisposition to lepromatous leprosy. *J Infect Dis* 1985; 151:9-14.
10. Abulafia J, Vignale RA. Leprosy: pathogenesis updated. *Int J Dermatol* 1999; 38:321-334.
11. Roy S, McGuire W, Mascie-Taylor CG, et al. Tumor necrosis factor promoter polymorphism and susceptibility to lepromatous leprosy. *J Infect Dis* 1997; 176:530-532.
12. Knight JC, Kwiatkowski D. Inherited variability of tumor necrosis factor production and susceptibility to infectious disease. *Proc Assoc Am Phys* 1999; 111:290-298.
13. Sarno EN, Santos AR, Jardim MR, et al. Pathogenesis of nerve damage in leprosy: genetic polymorphism regulates the production of TNF alpha. *Lepr Rev* 2000; 71: S15-158-160.
14. Camargo D. Inmunología. En: Rodríguez G, Orozco LC. *Lepra* 1996:35-47.
15. Sieling PA, Wang XH, Gately MK, et al. IL-12 regulates T helper type 1 cytokine responses in human infectious disease. *J Immunol* 1994; 153:3639-3647.
16. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Inmunología Celular y Molecular*, McGraw-Hill 2000; 13:303.
17. Modlin RL, Rea TH. *Immunology of leprosy granulomas*. Springer Semin Immunopathol. 1998; 10:359-374.
18. Moubasher AD, Kamel NA, Zedan H, et al. Cytokines in leprosy. I. Serum cytokine profile in leprosy. *Int J Dermatol* 1998; 37: 733-740.
19. Rea TH, Modlin RL. Leprosy. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. *Dermatology in General Medicine*, McGraw-Hill 1999:2306-2317.
20. Buchanan TM. Serology of leprosy. En: Hastings RC. *Leprosy*. New York, Churchill Livingstone 1994:157.
21. Rodríguez G. Estados reccionales. En: Rodríguez G, Orozco LC. *Lepra* 1996:129-142.
22. Moraes MO, Sampaio EP, Nery JA, et al. Sequential erythema nodosum leprosum and reversal reaction with similar lesional cytokine mRNA patterns in a borderline leprosy patient. *Br J Dermatol* 2001; 144:175-181.
23. Sreenivasan P, Misra RS, Wilfred D, et al. Lepromatous leprosy patients show T helper1-like cytokine profile with differential expression of interleukin-10 during type 1 and 2 reactions. *Immunology* 1998; 95:529-536.
24. Manandhar R, Shrestha N, Butlin CR, et al. High levels of inflammatory cytokines are associated with poor clinical response to steroid treatment and recurrent episodes of type 1 reactions in leprosy. *Clin Exp Immunol* 2002; 128:333-338.
25. Moraes MO, Sarno EM, Teles RM, et al. Anti-inflammatory drugs block cytokine mRNA accumulation in the skin and improve the clinical condition of reactional leprosy patients. *J Invest Dermatol* 2000; 115:935-941.
26. Schon T, Hernandez-Pando RH, Negesse Y, et al. Expression of inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine in borderline leprosy lesions. *Brit J Dermatol* 2001; 145:809-815.
27. Schon T, Leekassa R, Gebre N, et al. High dose prednisolone treatment of leprosy patients undergoing reactions is associated with a rapid decrease in urinary nitric oxide metabolites and clinical improvement. *Lepr Rev* 2000; 71:355-362.
28. Moubasher AD, Kamel NA, Zedan H, et al. Cytokines in leprosy, II. Effect of treatment on serum cytokines in leprosy. *Int J Dermatol* 1998; 37:741-746.
29. Manandhar R, Le Master JW, Roche PW. Risk factors for erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1999; 67:270-278.
30. Nath I, Vemuri N, Reddi AL. Dysregulation of IL-4 expression in lepromatous leprosy patients with and without erythema nodosum leprosum. *Lpre Rev* 2000; 71:S130-137.
31. Goulart IM, Mineo JR, Foss NT. Production of transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) by blood monocytes from patients with different clinical forms of leprosy. *Clin Exp Immunol*. 2000; 122:330-334.
32. Rnadad JP, Faucher JP, Huerre JF. Diffuse lepromatous leprosy disclosed by cutaneous vasculitis. The Lucio phenomenon. *Am Dermatol Venereol* 1996; 123:21-23.

Lepra: Un trastorno bipolar

33. Saul A, Novales J. Lucio-Latapi leprosy and the Lucio phenomenon. *Acta Leprol.* 1983; 1:115-132.
34. Sarmiento C, Orozco LC. Tratamiento. En: Rodríguez G, Orozco LC. *Lepra* 1996:151-165.
35. Arbiser JL, Moschella SL. Clofazimine: a review of its medical uses and mechanisms of action. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 32: 241-247
36. Sheskin J. The treatment of lepra reaction in lepromatous leprosy. Fifteen years' experience with thalidomide. *Int J Dermatol.* 1980; 19:318-322.
37. Radomsky CL, Levine N. Thalidomide. *Dermatol Clin* 2001; 19:87-103.
38. LaDuca JR, Gaspari AA. Targeting tumor necrosis factor alpha. New drugs used to modulate inflammatory diseases. *Dermatol Clin* 2001; 19:617-635.
39. Shannon EJ, Miranda RO, Morales MJ, et al. Inhibition of de novo IgM antibody synthesis by thalidomide as a relevant mechanism of action in leprosy. *Scand J Immunol.* 1981; 13:553-562.
40. Bruynzeel I, Stoff TJ, Willinze R. Pentoxifylline and skin inflammation. *Clin Exp Dermatol.* 1998; 23:168-172.
41. Sampaio EP, Moraes MO, Nery JA, et al. Pentoxifylline decreases *in vivo* and *in vitro* tumor necrosis factor-alpha production in lepromatous leprosy patients with erythema nodosum leprosum. *Clin Exp Immunol* 1998; 111:300-308.
42. Nery JA, Perisse AR, Sales AM, et al. The use of pentoxifylline in the treatment of type 2 reactional episodes in leprosy. *Indian J Lepr* 2000; 72:457-467.
43. Sarno EN, Nery JA, García CC, et al. Is pentoxifylline a viable alternative in the treatment of ENL?. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1995; 63:570-571.
44. Park E, Schuller-Levis G, Park SY. Pentoxifylline down-regulates nitric oxide and tumor necrosis factor alpha induced by mycobacterial lipoarabinomannan in a macrophage cell line. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2001; 69:225-233.
45. Oliveiro W, Gómez M, Mancias C, et al. A new therapeutic approach to type II leprosy reaction. *Int J Dermatol* 1999; 38:931-933.