

la opinión del experto

La lepra



Montserrat Pérez López
Equipo técnico
de Cooperación
Internacional de la
Asociación Fontilles.



José Ramón Gómez Echevarría
Equipo técnico
de Cooperación
Internacional de la
Asociación Fontilles.



Pedro Torres Muñoz
Equipo técnico
de Cooperación
Internacional de la
Asociación Fontilles.

INTRODUCCIÓN

La lepra es una enfermedad fascinante, modelo de estudio de la inmunorregulación cutánea, que ayuda a entender otras enfermedades, otros patrones, pero que sobre todo nos acerca a la sociedad enferma o sana, en definitiva, al *ser humano*.

La lepra es una enfermedad infecciosa contagiosa producida por *Mycobacterium leprae*. Se acepta como fuente de contagio el paciente enfermo, fundamentalmente de las formas multibacilares, sin tratamiento. Este paciente, al hablar, toser, etc., elimina micobacterias de sus mucosas. La mayoría de las personas tienen un sistema inmunitario competente que lucha contra la enfermedad; sin embargo, un número determinado de personas presenta un déficit inmunitario que las lleva a enfermar.

Nuestro trabajo en el campo nos permite afirmar que la lepra tiene tres componentes: el infeccioso —existe un germen responsable—, el genético —existen muchos casos familiares, se hereda la predisposición a enfermar— y un claro componente social.

Si se revisa la bibliografía se encuentran múltiples clasificaciones de la enfermedad: por ejemplo, la de Ridley y Jopling y la operacional aconsejada por la Organización Mundial de la salud (OMS) para el trabajo en el campo:

- Clasificación de Ridley y Jopling: comprende dos formas polares, la

lepra tuberculoide y la lepromatosa, y formas intermedias *borderline-tuberculoide*, *borderline-borderline*, *borderline-lepromatosa*.

- Clasificación operacional: *lepra paucibacilar*, hasta cinco lesiones cutáneas, no más de un tronco nervioso afectado, baciloscopia negativa, y *lepra multibacilar*, más de cinco lesiones cutáneas, más de un tronco nervioso afectado, baciloscopia positiva.

Cuando una persona enferma de lepra, y tras un largo período de incubación, que puede ser muy variable, las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad pueden ser la aparición de máculas hipocrómicas o eritematosas, de forma, tamaño y número variables, que presentan alteraciones de la sensibilidad superficial, fundamentalmente de la sensibilidad térmica. Si es posible realizar una baciloscopia, ésta será negativa, y el resultado histopatológico mostrará un infiltrado banal inespecífico. Estas lesiones pueden observarse, si trabajamos bien, en los convivientes de los enfermos y constituyen la lepra indeterminada, inespecífica o infantil.

Tras esta fase, dependiendo de la relación del germen con el sistema inmunitario del individuo, la enfermedad evolucionará hacia los extremos polares (tuberculoide o lepromatosa) o hacia las formas dimorfas.

La *lepra tuberculoide* constituye la forma «benigna» de la enfermedad. El

individuo ya enfermo presenta un sistema inmunitario que lucha contra la enfermedad, aunque de forma lenta y desorganizada; como lucha, localiza la enfermedad, que sólo se manifestará en la piel y los nervios periféricos. En la piel pueden aparecer pápulas, nódulos o máculas en número escaso, perfectamente delimitados y con una alteración muy evidente de la sensibilidad superficial, anhidrosis y, en ocasiones, alopecia. Los troncos nerviosos también pueden afectarse, en número escaso pero de forma importante. Aparecen engrosamientos de los troncos nerviosos típicamente afectados por la enfermedad, cubital, mediano, ciático poplíteo externo, tibial posterior, facial trigémino, con las consecuentes alteraciones sensitivas, motoras y tróficas (fig. 1).



Figura 1. Placa de lepra tuberculoide.

En la *lepra lepromatosa* existe un déficit en la inmunidad celular en la lucha contra esta micobacteria; por lo tanto, la enfermedad se disemina por el organismo y afecta a la piel, los troncos nerviosos, los ojos, las mucosas nasales y faríngeas, los músculos, los huesos, la sangre, los ganglios y las vísceras. La baciloscopia es fuertemente positiva y es posible encontrar millones de gérmenes en las tomas cutáneas. En la piel aparecen múltiples máculas, simétricas, llenas de gérmenes, los típicos lepromas e infiltraciones (fig. 2).

Las *formas dimorfas* son formas inestables que cursan con manifestaciones clínicas a medio camino



Figura 2. Lesiones de lepra lepromatosa.

entre las formas polares; unas recuerdan a la lepra tuberculoide, son las formas *borderline* tuberculoideas, y otras a la lepra lepromatosa, son las formas *borderline* lepromatosas.

Es muy importante recordar que la lepra es una enfermedad crónica que presenta episodios agudos que, si no son bien diagnosticados y tratados, pueden ensombrecer el pronóstico de la enfermedad. Estos cuadros agudos se denominan leproreacciones y pueden ser de dos tipos (fig. 3):

- Tipo 1. Los cuadros tipo 1 se producen en los enfermos dimorfos y se manifiestan clínicamente por exacerbación de las lesiones cutáneas preexistentes o aparición de lesiones nuevas, edemas y neuritis.
- Tipo 2. Los cuadros tipo 2 se producen en los pacientes más bacilíferos (*borderline* lepromatosa [BL] y lepra lepromatosa [LL]) y se manifiestan clínicamente por gran afectación del estado general (fiebre, cefalea, malestar), aparición en la piel de forma aguda de lesiones de tipo eritema nudoso, polimorfo o necrosante, neuriti-



Figura 3. Lesiones de lepra dimorfa o *borderline*.

tis, iridociclitis, orquiepididimitis, algias osteoarticulares y manifestaciones viscerales.

MYCOBACTERIUM LEPRAE: CARACTERÍSTICAS Y DETECCIÓN

Mycobacterium leprae fue descubierto por el doctor Gerhard Armauer Hansen en Noruega en 1873, siendo la primera bacteria patógena detectada. Se trata de un bacilo intracelular obligado, inmóvil y no esporulado, grampositivo débil y ácido-resistente. Tanto el método clásico de tinción de Ziehl-Neelsen como las técnicas de fluorocromos se basan en la propiedad que poseen de retener colorante después de su exposición a ácido-alcohol, propiedad atribuida a los ácidos micólicos de su pared celular. Se divide por fisión binaria cada 12-14 días (tiempo de generación muy prolongado).

De los últimos estudios sobre la comparación de los genomas del *M. leprae* y *M. tuberculosis* se deduce que *M. leprae* ha padecido un caso extremo de evolución reductiva que se refleja en un genoma mucho menor (3,3 Mb *M. leprae* frente a 4,4 Mb *M. tuberculosis*) y una mayor reducción de su contenido G+C (58% *M. leprae* frente al 66% *M. tuberculosis*). Menos del 50% del genoma de *M. leprae* codifica genes funcionales, y esta reducción del genoma ha llevado consigo la eliminación de varias

rutas metabólicas que revelan por qué es un parásito intracelular obligado¹.

Años de colaboración con el profesor Matsuoka, aportando muestras de diferentes partes del mundo, han permitido, al completarse la secuenciación del genoma de *M. leprae*, la identificación de una serie de repeticiones en tándem (TTC) con capacidad para distinguir diferentes cepas de *M. leprae*. Los polimorfismos tipo nucleótido único (SNP) presentan mucha menos diversidad (frecuencia: ~1 por 28 kb), de las más bajas detectadas en patógenos humanos. Sólo se han identificado tres SNP relacionados con el origen geográfico de la cepa que han permitido predecir la evolución y diseminación global de la enfermedad. Aparentemente, es originaria del este de África u Oriente Próximo. Los europeos y africanos del norte introdujeron la enfermedad en las Américas durante los últimos 500 años².

Los mejores resultados en la determinación de anticuerpos séricos en la lepra se han obtenido mediante el estudio de la cantidad de anticuerpos de tipo IgM que se liga al antígeno GLP-1 (glicofenol lipídico), mediante la técnica ELISA, sobre todo en el grupo de pacientes de tipo multibacilar, y no es suficientemente sensible y, por lo tanto, adecuada para el diagnóstico y seguimiento de la lepra paucibacilar. Se ha desarrollado un método, con una sola gota de suero o sangre entera, basado en una inmunocromatografía (ML Flow Test) en placa³.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la técnica más empleada. En la Asociación Fontilles hemos evaluado con otros autores estas técnicas, encontrando una especificidad del 100% y una sensibilidad del 34-80% en pacientes paucibacilares y hasta del 90% en las formas multibacilares.

BACILOSCOPIA

La investigación clínica del paciente con lepra, para diagnóstico, clasificación o control de la respuesta al tratamiento, depende fundamentalmente del examen de las baciloscopias y/o biopsias cutáneas.

La cantidad de bacilos varía considerablemente de acuerdo con los diferentes tipos de lepra, con la fase en que se encuentra la enfermedad y el período de tratamiento. La cantidad de bacilos o densidad de bacilos en la lesión, basada en el recuento de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), se denomina *índice bacteriológico* (IB).

Así, el IB utilizado siguiendo los criterios de la OMS se evalúa calculando la concentración de BAAR en un número determinado de campos microscópicos, de extensiones tomadas de las partes más representativas del paciente (lóbulo de las orejas, frente, antebrazo, falange proximal de dedos, borde de lesiones, etc.). Se representa por un número de 0 a 6 cada uno, con una carga bacilar 10 veces superior al número inmediatamente inferior. El IB final de cada paciente es el promedio de los IB en los puntos tomados^{3,4}.

El *índice morfológico* (IM) se utiliza para describir la forma del bacilo en la baciloscopia después de aplicar la tinción para BAAR y su relación con la viabilidad del microorganismo observado. Se considera IM el porcentaje de bacilos enteros observados en extensiones sobre el total de bacilos enteros y no enteros, expresado en porcentaje.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

Tras un período inicial en el que la lepra se consideraba un castigo divino y luego simplemente una enfermedad incurable, comenzaron a intentarse los primeros tratamientos, siendo de todos ellos el aceite de Chaulmogra el único con algún resultado aceptable. En 1941 comenzó a utilizarse en seres humanos la dapsona, con resultados esperanzadores.

Es la aparición de la politerapia la que en la actualidad está llevando a la curación a miles de pacientes. La OMS aconsejó su uso a partir de 1982.

Las pautas actuales son las siguientes:

- *Formas paucibacilares*. El paciente toma delante del médico 600 mg de rifampicina y 100 mg de dapsona. En su domicilio debe tomar 100 mg/día de dapsona. Ha de completar seis dosis en un

máximo de 9 meses. Se permite un máximo de tres faltas consecutivas.

- *Formas multibacilares*. El paciente toma ante el médico 600 mg de rifampicina, 100 mg de dapsona y 300 mg de clofacimina. En su domicilio debe tomar 100 mg/día de dapsona y 50 mg/día de clofacimina. Ha de completar 24 dosis en un máximo de 36 meses; se permite un máximo de cuatro faltas consecutivas. Actualmente, en los países de alta endemia se utiliza la misma pauta, completando 12 dosis en 18 meses.

En los niños pequeños, hay que ajustar la medicación de acuerdo con el peso según las siguientes dosis: dapsona 1,5 mg/kg/día, rifampicina 10 mg/kg/día y clofacimina 1 mg/kg/día.

Si no se obtiene una respuesta adecuada ha de sospecharse que se trata de un episodio reaccional, que el esquema de tratamiento empleado no fue el correcto o no fue adecuadamente tomado por el paciente, o bien que el medicamento no se hallaba en buenas condiciones.

En el caso de pacientes con lesión única, sin lesiones de troncos nerviosos y que no hayan tomado fármaco alguno, utilizamos, como otros grupos de trabajo, la dosis única ROM (rifampicina-ofloxacino-minociclina).

De todas formas, la sociedad en general sigue teniendo una deuda con esta enfermedad, y es la lucha contra su estigma; ése es el tratamiento que todavía necesita desarrollarse en algunos aspectos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:338-81.
2. Shin YC, Lee H, Lee G, Walsh GP, Kim JD, Cho SN. Variable numbers of TTC repeats in *Mycobacterium leprae* DNA from leprosy patients and use in strain differentiation. *J Clin Microbiol.* 2000;38:4535-8.
3. Bühler-Sékula S, Smits HL, Gussenhoven GC, Van Leeuwen J, Amador S, Fujiwara T, et al. Simple and fast Lateral Flow Test for classification of leprosy patients and identification of contacts with high risk of developing leprosy. *J Clin Microbiol.* 2003;41:1991-5.
4. Leiker DL, McDougall AC. Guía técnica para examen de la baciloscopia en lepra por microscopia directa. *INFOLEP.* 1985;14-6.