

VACUNA CONTRA LA LEPRO

Dra. Nacarid Aranzazu
Dr. Jacinto Convit
Instituto Nacional de
Dermatología.

RESUMEN

Un modelo de vacunación en lepra es llevado a cabo por un grupo de investigadores en el Instituto Nacional de Dermatología. La vacuna compuesta por Mycobacterium leprae (ML) muerto por el calor + BCG es utilizada como procedimiento inmunoterápico en un importante número de enfermos de lepra, portadores de formas difusas de la enfermedad y en contactos susceptibles de dar estas formas difusas. Posteriormente se desarrolló un estudio con la vacuna en contactos intra y extra domiciliarios de enfermos residentes en zonas endémicas de la enfermedad.

Los resultados Obtenidos hasta la actualidad son alentadores y sugieren que la mezcla puede ser utilizada como vacuna contra la lepra en la población general susceptible de contraer la enfermedad.

Las diversas formas clínicas e histopatológicas de la lepra son la ex - presión de la respuesta inmunológica del huésped antela invasión del Mycobacterium leprae. En numerosos estudios hechos en zonas endémicas y no endémicas de lepra tanto en Venezuela como en otras partes del mundo y proyectados hacia la población general, se ha demostrado que sólo un pequeño porcentaje de la población general es incapaz de reconocer específicamente al M. leprae. De este pequeño grupo se derivarían las formas difusas de la enfermedad, es decir la lepra lepromatosa y la borderline lepromatosa.

El defecto inmunológico específico reside en los mecanismos de inmunidad celular y afecta tanto al macrófago como al Linfocito T. En el Instituto Nacional de Dermatología y en otros laboratorios se han acumulado evidencias sobre la especificidad del defecto inmunológico hacia el M. leprae. Además, la observación clínica de los pacientes durante muchos años demuestra que estos presentan una capacidad normal para enfrentarse a diversas enfermedades infecto-con-

tagiosas, no muestran una incidencia mayor de tumores que la población general ni una mayor frecuencia de otras inmunodeficiencias.

El resto de la población, entre el 80 al 85% si es capaz de desencadenar los fenómenos de inmunidad celular al entrar en contacto con el *M. leprae*. Este gran grupo es competente para eliminar totalmente el bacilo, permaneciendo sin evidencias clínicas de la enfermedad o puede dar formas benignas, limitadas; que corresponden al polo tuberculoide. Entre el polo lepromatoso y el tuberculoide hay una amplia gama de respuestas que corresponden al grupo borderline o dimorfo de la enfermedad.

A partir del advenimiento de las sulfonas como tratamiento antileproso, se crearon muchas expectativas en cuanto a la erradicación de la enfermedad por medio de un tratamiento bien controlado. La experiencia demostró que en los pacientes del polo anérgico (lepra lepromatosa, borderline lepromatosa) era necesario mantener el tratamiento específico por toda la vida, incluso después de la negativización clínica y bacteriológica; pues, las recaídas después de ésta negativización eran frecuentes al suspender el tratamiento. A esto se sumó el hecho grave de la aparición de cepas resistentes a las sulfonas, lo cual obligó, en fecha reciente, a recomendar quimioterapias combinadas. Estos esquemas hacen más difícil y costoso el tratamiento de por vida de los pacientes de lepra.

A pesar de los progresos alcanzados en el campo de la quimioterapia y a los esfuerzos en mejorar los programas de control, se ha venido observando un incremento en la incidencia de la enfermedad, sobre todo en América a expensas de algunos países como Brasil.

Todos estos hechos convencieron a los investigadores en lepra que gran parte de los esfuerzos debían converger en el desarrollo de una vacuna contra la lepra, como medio eficaz de controlar la endemia.

Un grupo de investigadores del Instituto Nacional de Dermatología, demostraron que tanto contactos Mitsuda negativos de pacientes, así como enfermos lepromatosos, eran incapaces de eliminar el *M. leprae* muerto por el calor cuando éste se le inyectaba por vía intradérmica. Al biopsiar al mes el sitio de la inyección se encontró que las personas anérgicas al *M. leprae* desarrollaban un granuloma macrofágico con persistencia de los bacilos inyectados. Si a estos mismos individuos se le inyecta otra micobacteria, como el BCG, eran capaces de desarrollar un granuloma inmune con liberación del BCG.

En 1973 se demostró que la inyección de *M. leprae* muerto por el calor más BCG vivo en estos mismos individuos no reactores, induce la formación de un granuloma inmune, con la eliminación de ambas micobacterias. Estos resultados hicieron suponer que la mezcla era ca-

paz de estimular los macrófagos con una posible producción de inmunógenos capaces de revertir el defecto de inmunidad celular en estas personas.

En base a estos trabajos y tomando en cuenta la experiencia de este grupo en la utilización de BCG y del M. leprae sólo, tanto en contactos como en enfermos, se desarrolló un ensayo de inmunoterapia en un grupo de contactos de enfermos de lepra persistentemente Mitsuda negativos y en pacientes lepromatosos. En 1973, se comenzó la aplicación de la mezcla en 6 enfermos con lepra lepromatosa, bacteriológicamente negativos después de años de tratamiento sulfónico, en 6 enfermos con Lepra Indeterminada, persistentemente Mitsuda negativos y en 6 contactos. A los enfermos se les aplicó varias dosis de la mezcla en 1 a 2 años y a los contactos 1 sola dosis. Se observaron cambios inmunológicos en todos los pacientes y contactos con positivización del Mitsuda y de la respuesta al antígeno soluble.

Estos cambios inmunológicos se mantienen hasta el presente. Posteriormente, en 1979 se amplió el grupo con 25 contactos de enfermos LL, persistentemente Mitsuda negativo, 46 enfermos con Lepra Indeterminada con Mitsuda persistentemente negativo después de varias aplicaciones de Mitsuda Standard y de varias vacunaciones BCG; 155 enfermos LL o BL bacteriológicamente negativos o con escasos bacilos después de prolongado tratamiento sulfónico y 351 enfermos LL y BL activos clínica y bacteriológicamente.

Los resultados obtenidos en este grupo fueron muy alentadores y sirvieron de base para un ensayo a gran escala de Inmunoprofilaxis. Este ensayo se está realizando en la actualidad en 4 estados de Venezuela que constituyen áreas endémicas de lepra.

Los cambios inmunológicos que se observaron en el grupo de inmunoterapia fueron los siguientes:

De los 155 enfermos LL y BL inactivos, 59% se hicieron positivos al antígeno soluble y 72% positivizaron el Mitsuda.

De los 351 enfermos LL y BL activos, un 58% positivizaron el antígeno soluble y 73% positivizaron el Mitsuda. En este grupo se observaron fenómenos clínicos e histológicos muy interesantes que fueron interpretados como cuadros de reversión. Las modificaciones clínicas observadas son: limitación de las lesiones, aparición de nuevas placas limitadas que corresponden a cuadros clínicos de BB o BT y negativización bacteriológica en un porcentaje del 60% .

El material histológico de estos cuadros de reversión fué estudiado en una Reunión de expertos patólogos internacionales realizada en Caracas, en 1983, encontrándose que un 85% de los cuadros histológicos de reversión después de la vacunación, correspondían a un cambio

en el espectro de LL o BL hacia BB o BT. En 2 casos de los estudiados no se encontraron lesiones correspondientes a lepra.

El grupo de los 46 enfermos indeterminados vacunados es muy interesante, pues los cambios inmunológicos de positividad del sobrenadante y del Mitsuda se observaron en la totalidad del grupo. En algunos de estos pacientes se observó sobre las manchas hipocrómicas y en los miembros, una erupción papulosa. La biopsia de esta pápulas demostró un granuloma tuberculoide libre de bacilos. La pigmentación de las manchas se logró en 96% de los casos en el transcurso de 2 a 3 años.

Todos los contactos incluidos en la experiencia positizaron el antígeno soluble y el Mitsuda después de 1 sola vacunación, excepto en 2 personas que hubo necesidad de aplicar 3 dosis.

Todos los pacientes, excepto un pequeño grupo, fueron sometidos a quimioterapia durante el proceso de vacunoterapia. Las reacciones secundarias a la vacunación fueron muy leves. Algunos pacientes presentaron malestar general y febrícula las 48 horas posteriores a la vacunación. En un pequeño número de casos entre 1 mes y 1 1/2 mes después de cada dosis presentaron malestar general y artralgias que fueron yugulados en tiempo muy corto con dosis moderadas de corticoesteroides.

Este estudio continuará con la observación de los pacientes y la corroboración de los cambios inmunológicos en el transcurso de varios años.

Los resultados encontrados en inmunoterapia señalaron el camino para el estudio de inmunoprophilaxis realizado en los Edos. Apure, Táchira, Mérida y Trujillo. En un estudio preliminar se estudiaron 2.659 contactos intra y extra domiciliarios de enfermos de lepra.

Estos contactos fueron probados con antígeno soluble a fin de detectar a los susceptibles de contraer la enfermedad; es decir a los que presentaron negatividad al antígeno soluble. De éstos se vacunaron con la mezcla 308 personas encontrándose una positividad de la prueba intradérmica a los 2 meses en un 98% . En un control al año se encontró la persistencia de la positividad en un 90% . El grupo control se vacunó con BCG sólo y estuvo constituido por 180 personas. Este grupo presentó una positividad de la reacción en un 80% a los 2 meses, pero al año esta positividad decreció permaneciendo positivos sólo un 25%.

Un ensayo de mayor envergadura se realiza en la actualidad en estas mismas zonas estudiando 60.000 contactos intra y extra domiciliarios. Los resultados obtenidos hasta ahora son realmente alentadores, pues definen que la mezcla de ML más BCG podría ser el camino para la erradicación de la endemia actuando sobre el grupo de población general susceptible a enfermarse.

SUMMARY

A model for vaccination in leprosy is being applied for a group of investigators of the National Institute of Dermatology. A vaccine composed by heat-killed *Mycobacterium leprae* plus live BCG is being used as an immunotherapy procedure in a large number of leprosy patients with diffuse forms of the disease and in contacts of patients susceptible to acquire the diffuse forms. At the same time, trial was carried out using this vaccine in extra and extradomiciliary contacts of leprosy patients living in high leprosy-endemic areas of Venezuela.

The results obtained up to the moment are very stimulating and suggest that the vaccine could be used to protect from leprosy those individuals in the general population who are susceptible to acquire the disease.

BIBLIOGRAFIA.

A la disposición de los interesados en el Instituto Nacional de Dermatología.