

## ARTÍCULO ORIGINAL

### Principales aspectos inmunológicos en familias con casos secundarios de lepra en el área de salud "Frank País García"

### Main immunological aspects in families with secondary cases of leprosy in "Frank País García" health area

**MsC. Adrián Palú Orozco,<sup>1</sup> MsC. María Iluminada Orozco González,<sup>2</sup> Dr. Alexander Batista Duharte,<sup>3</sup> Dra. Isabel María Pérez Pérez<sup>4</sup> y Dr. Alberto García Vidal<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Higiene y Epidemiología. Máster en Infectología. Instructor. Unidad Municipal de Higiene y Epidemiología, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>2</sup> Especialista de II Grado en Higiene y Epidemiología. Máster en Atención Primaria de Salud. Profesora Auxiliar. Unidad Municipal de Higiene y Epidemiología, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>3</sup> Especialista de II Grado en Inmunología. Profesor Asistente. Centro de Toxicología Médica, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>4</sup> Especialista de I Grado en Medicina General Integral e Higiene y Epidemiología. Instructora. Unidad Municipal de Higiene y Epidemiología, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>5</sup> Especialista de I Grado en Higiene y Epidemiología. Profesor Asistente. Facultad de Tecnología de la Salud "Juan Manuel Páez Inchausti", Santiago de Cuba, Cuba.

## RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de 32 familias con casos secundarios de lepra (entre los cuales predominaron los pacientes menores de 15 años, como evidencia de la transmisión activa de la enfermedad) y contactos de primer orden, pertenecientes al área de salud "Frank País García" de Santiago de Cuba, desde enero del 2007 hasta marzo del 2008, a fin de caracterizarlos según elementos inmunológicos y epidemiológicos. El número de eosinófilos puede ser utilizado como marcador para pronosticar la evolución de los pacientes y contactos; asimismo, la neutrofilia y la eosinofilia por una parte y la leucopenia, la linfopenia y las alteraciones en la calidad de los clones linfocitarios T, por la otra, pudieran considerarse en función de marcadores de efecto: los primeros como indicativos de respuesta ante el *Mycobacterium leprae* y los segundos como expresión del daño inmunológico existente.

**Palabras clave:** lepra, inmunología de la lepra, epidemiología de la lepra, familia, atención primaria de salud

## ABSTRACT

A descriptive and cross-sectional study of 32 families with secondary cases of leprosy was carried out (among them prevailed the patients younger than 15 years, as evidence of the active transmission of the disease) and first contacts belonging to "Frank País García" health area in Santiago de Cuba, from January, 2007 to March, 2008, to characterize them according to the immunological and epidemiological elements. The

number of eosinophils may be used as a marker to predict the clinical course of the patients and contacts; the neutrophilia, the eosinophilia on the one hand and the leukopenia, lymphocytopenia and disorders in the quality of the lymphocitary clones T, on the other hand, could be considered as effect markers: the former as indicative of response before the *Mycobacterium leprae* and the latter as expression of the existing immunological damage.

**Key words:** leprosy, leprosy immunology, leprosy epidemiology, family, primary health care

## INTRODUCCIÓN

La lepra es una enfermedad infecciosa producida por el *Mycobacterium leprae*, que afecta al sistema nervioso del ser humano y la piel, así como determinados órganos y mucosas; esta se transmite de una persona a otra sin precisar vectores intermedios o reservorios extrahumanos, aunque se plantea el aislamiento del bacilo en la almohadilla plantar del armadillo de 9 bandas. Existen tesis actuales que mantienen que la transmisión también es respiratoria.<sup>1-4</sup>

Al finalizar el año 2000, el municipio de Santiago de Cuba presentaba la mayor tasa de prevalencia, con 1,9 por cada 10 000 habitantes, y todas sus áreas urbanas presentaban tasas de prevalencia por encima de 1 por 10 000 personas. En el 2001, de las áreas de salud, 8 no cumplían el criterio de eliminación y al concluir el 2002, tampoco cometían dicho criterio 6 áreas urbanas y 1 suburbana (informes anuales del Programa Nacional del Control de la Lepra. Unidad Municipal de Higiene y Epidemiología, Santiago de Cuba).

El área de salud "Frank País García", ubicada en la cabecera provincial, es considerada en la actualidad, el foco leprógeno más importante de Santiago de Cuba, con tasas de prevalencia que han oscilado entre 4,9 y 2,8 por 10 000 habitantes en el último quinquenio. Desde el establecimiento del primer Programa hasta el 2008 se han detectado 110 familias que poseen 162 casos secundarios, de ellos, 32 familias correspondieron al área de estudio.

De hecho, la resistencia del huésped humano a la infección por *Mycobacterium leprae* está influida por factores genéticos, lo cual explica el espectro clínico tan variado de la enfermedad. La capacidad de los macrófagos para detener la multiplicación de las micobacterias varía mucho y los sistemas de antígenos leucocitarios humanos (HLA) que controlan la inmunidad mediada por células hacen probable que las diferencias en los haplotipos HLA contribuyan al amplio espectro de respuesta inmune observada en la lepra. Se asume que por lo menos 2 loci pueden contribuir a la transmisión de dicha bacteria, junto con los sucesos ambientales ligados a la duración e intensidad de factores de riesgo extrínsecos, que cambian en función del tiempo. Investigaciones recientes han referido que la respuesta de macrófagos es causada por un gen.<sup>5, 10, 11</sup>

Actualmente el nivel de conocimientos conduce a sostener el elemento hipotético de que la lepra, como enfermedad, está biológicamente influenciada, bajo la asociación de factores innatos del huésped, así como socioambientales, que determinan su evolución. Por ello es que ante el reto de eliminar la lepra como problema de salud y teniendo en consideración los aspectos anteriormente expuestos, surgió la motivación para el desarrollar esta investigación.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de 32 familias con casos secundarios de lepra (entre los cuales predominaron los pacientes menores de 15 años, como evidencia de la transmisión activa de la enfermedad) y contactos de primer orden, que correspondió a 58 afectados y 209 convivientes, pertenecientes al área de salud "Frank País García" de Santiago de Cuba, desde enero del 2007 hasta marzo del 2008, a fin de caracterizarles según elementos inmunológicos y epidemiológicos.

Fue seleccionada una muestra opinática, a criterio de expertos, de 61 individuos (19 pacientes y 42 contactos), magnitud que satisfizo los requerimientos estadísticos mínimos para la consecución de los propósitos de conocimientos planificados.

El resumen de variables se realizó mediante las frecuencias absoluta y relativa (porcentaje). Como medidas de tendencia central fueron utilizadas la media aritmética y mediana, y de dispersión, la desviación estándar y varianza, o ambas, según se consideró oportuno; se aplicó, además, la prueba de Ji cuadrado ( $X^2$ ) de independencia en los casos en que se consideró oportuno, siendo las hipótesis a docimar las siguientes:

a) Hipótesis nula ( $H_0$ ): Existe independencia entre las variables en estudio.  
 b) Hipótesis alterna ( $H_a$ ): No existe independencia entre las variables en estudio.

## RESULTADOS

De las 61 personas seleccionadas como muestra, 39 correspondieron al sexo femenino, para representar 63,9 % de la población, y 22 (36,1 %), al masculino (**tabla 1**). Se apreció que en el grupo etario de menores de 15 años, las 2 hembras y uno de los varones padecen la enfermedad. El grupo de 15-44 años de edad resultó ser el predominante, con 31 individuos (50,8 %), de los cuales el mayor porcentaje correspondió a las féminas (34,4 %).

Tabla 1. *Relación de los grupos etarios y sexo*

Grupo etario (años)	Sexo				Total	
	Femenino	%	Masculino	%	FA	%
Menos de 15	2	3,3	3	5,0	5	8,3
15-44	21	34,4	10	16,4	31	50,8
Más de 44	16	26,2	9	14,7	25	40,9
<b>Total</b>	39	63,9	22	36,1	61	100,0

Fuente: Planilla de dato primario n= 61

Aproximadamente 55 personas, para 90,2 %, se encuentran identificadas con un primer y segundo grados de consanguinidad (**tabla 2**), considerándose como patrón de referencia la fuente de infección determinada para los afectados con lepra. Del grupo de contagiados con primer grado de consanguinidad, 7 pacientes (11,5 %) correspondieron a casos secundarios únicos y 6 (9,8 %) resultaron ser casos secundarios, con 3 afectados en el foco. Se desconoció la fuente de infección en una paciente (caso menor).

Tabla 2. Grado de consanguinidad de los individuos según su situación en el foco

Grado de consanguinidad	Situación en el foco								Total	
	Caso Índice		Caso secundario único		Caso secundario con 3 afectados		Contacto primer orden			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Primero	0	0,0	7	11,5	6	9,8	29	47,6	42	68,9
Segundo	0	0,0	0	0,0	0	0,0	13	21,3	13	21,3
Ninguno	5	8,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	5	8,2
No identificado	1	1,6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	1,6
<b>Total</b>	6	9,8	7	11,5	6	9,8	42	68,8	61	100,0

Fuente: Historia epidemiológica de los pacientes

Del total de integrantes de la casuística, 19 pertenecían al grupo de infectados con la enfermedad, de los cuales, 7 eran varones y 12, féminas; 6 clasificaron como casos índices (9,8 % del total poblacional), 7 se ubicaron en la categoría de casos secundarios únicos (11,5 %) y 6 se incluyeron en el grupo de casos secundarios con 3 afectados en el foco (9,8 %). En cuanto al sexo, existió un predominio de las féminas entre los casos índices y secundarios únicos, con 4 (6,5 %) y 5 (8,2 %), respectivamente, y se observó un equilibrio en la categoría de casos secundarios con 3 afectados (**tabla 3**).

Tabla 3. Situación de los individuos respecto al foco según sexo

Situación en el foco	Sexo				Total	
	Femenino	FR (%)	Masculino	FR (%)	FA	FR (%)
Caso índice	4	6,5	2	3,3	6	9,8
Caso secundario único	5	8,2	2	3,3	7	11,5
Caso secundario con 3 afectados	3	4,9	3	4,9	6	9,8
Contacto primer orden	27	44,3	15	24,6	42	68,9
<b>Total</b>	39	63,9	22	36,1	61	100,0

Fuentes: Historias epidemiológicas de pacientes y tarjeta de control del tratamiento de afectados y contactos de lepra

Entre los aspectos epidemiológicos resultó importante que el nivel escolar medio tuviera la primacía, pues este elemento pudiera influir en la percepción del riesgo de la enfermedad, así como en la adopción de conductas sanas.

De los casos secundarios, 11 de ellos (84,6 %) recibieron quimioprofilaxis solamente con rifampicina y a un solo paciente le fueron aplicados 2 esquemas terapéuticos (rifampicina y hansolar), lo que no impidió el desarrollo de la enfermedad, sino que alargó el tiempo de aparición de esta.

Desde la perspectiva inmunológica, no se identificaron, en sentido general, alteraciones en cuanto al conteo total de leucocitos, tanto en los pacientes como en sus contactos; sin embargo, el diferencial practicado mostró un predominio de pacientes (15 para 84,2 %) y contactos (39 para 92,8 %) con alteración en la cantidad de linfocitos (linfopenia) (**tabla 4**). Otros hallazgos importantes resultaron ser el conteo de eosinófilos (se descartaron procesos que pudieran relacionarse con la eosinofilia como enfermedades tumorales, infecciones activas y parasitismo), que fue observado en 17 individuos del grupo de afectados, para 89,4 %, así como en 30 contactos, para 71,4 %, lo que

representó un total de 47 personas (77,0 %) con esta alteración de la serie blanca; y la neutrofilia que se presentó en un total de 43 individuos, para 70,4 %.

Tabla 4. Resumen de hallazgos inmunológicos en pacientes y contactos

Aspecto	Pacientes		Contactos		Total	
	FA	%	FA	%	FA	%
Linfopenia	15	84,2	39	92,8	54	88,5
Eosinofilia	17	89,4	30	71,4	47	77,0
Neutrofilia	13	68,4	30	71,4	43	70,4

Fuentes: Historia clínica de pacientes y tarjeta de control de pacientes y contactos de lepra. Nota: La frecuencia absoluta y el porcentaje recogidos en la casilla Total, están calculados sobre la base de los 61 individuos que conformaron la muestra.

La aplicación de las pruebas de rosetas (espontánea y activa) permitió identificar la función de la respuesta linfocitaria (células T) en aproximadamente 36,8 % de los pacientes y 14,3 % de los contagiados.

Por otra parte, la eosinofilia posibilitó la identificación de patrones inmunológicos en pacientes y contactos (**tabla 5**). El aumento de los eosinófilos traduce una respuesta mediada por la inmunoglobulina E (IgE) fundamentalmente, por tanto, en los individuos que lo presenten, se supone que el patrón de respuesta predominante corresponde al T-Helper 2. Ambos patrones de respuesta inmunitaria (T-Helper 1 y T-Helper 2) son mutuamente excluyentes. A partir de este análisis, fue identificado en 17 pacientes (89,4 %) y 30 contactos (71,4 %) el patrón de respuesta T-Helper 2, lo que mostró en los primeros, insuficiente defensa ante el *Mycobacterium leprae* por carecer de mecanismos efectivos de respuesta celular (patrón T-Helper 1), y en los segundos (contactos), un riesgo importante de desarrollar la enfermedad.

Tabla 5. Probable patrón inmunológico de pacientes y contactos

Individuos	Patrón inmunológico				Total	
	Patrón T Helper 1	%	Patrón T Helper 2	%	FA	%
Enfermos	2	3,3	17	27,9	19	31,1
Contactos	12	19,7	30	49,2	42	68,9
<b>Total</b>	14	23,0	47	77,0	61	100,0

## DISCUSIÓN

En sentido general se consideró que el predominio de las féminas en la casuística, no correspondía a ningún aspecto en particular relacionado con la enfermedad, sino a elementos demográficos propios de la comunidad estudiada donde se apreció porcentaje superior del sexo femenino y un movimiento migratorio importante de varones.

La presencia de 13 contagiados con antecedentes familiares de lepra, puede conducir a considerar algunas conjeturas hipotéticas como que en las familias con casos secundarios de la enfermedad se presupone una elevada transmisibilidad de esta, o que el contagio de la entidad clínica, por observarse predominantemente entre individuos de primer o segundo grado de consanguinidad, reforzaría la suposición de transmisión de factores genéticos relacionados con la susceptibilidad del huésped.

El período de incubación de la lepra en la población caracterizada, exhibió una mediana de 7 años. La desviación estándar ubicada en 2,86, alerta en que se pudiera encontrar hasta un período máximo de incubación de casi 10 años en 68 % de los casos

aproximadamente. Algunos estudios nacionales tuvieron resultados similares a los de esta investigación, pues en ellos se señaló un período promedio de contacto de 7 años y más ((Orozco González MI. Características epidemiológicas de la lepra en el municipio de Santiago de Cuba [trabajo para optar por el título de Especialista de I Grado en Higiene y Epidemiología]. 1981. Santiago de Cuba) (Correa Limonta A. Aspectos epidemiológicos de la lepra en la provincia de Guantánamo [trabajo para optar por el título de Especialista de I Grado en Higiene y Epidemiología]. 1985. Guantánamo)).

Del total de casos secundarios, 12 de ellos recibieron los esquemas terapéuticos establecidos por el Programa, sin embargo, la enfermedad se desarrolló, con la diferencia de que el tiempo de aparición de esta se duplicó en relación con la media observada en la evolución natural de la afección en el territorio (7 años). La consideración de los expertos en la gerencia del Programa es que en poblaciones expuestas a factores socioeconómicos "agresivos" para el huésped en cuanto al sustrato inmunológico, así como a otros aspectos epidemiológicos que facilitan la transmisión de la enfermedad, la acción en el bacilo únicamente mediante quimioprofilaxis, no resulta del todo completa, por lo que esta debe ser combinada con inmunomoduladores.<sup>9-11</sup>

Las alteraciones en la serie blanca resultaron ser una traducción directa del daño inmunológico tanto en los pacientes como en sus contactos, aspecto que refuerza científica y estadísticamente la hipótesis de que el deterioro del sistema inmunitario constituye un elemento importante en la aparición y evolución de la enfermedad. La identificación de linfopenia en los pacientes impidió el desarrollo de una respuesta celular ulterior de calidad, sobre todo a partir de los mecanismos de activación de los macrófagos ante el *Mycobacterium leprae*, lo que, lógicamente, determina el movimiento en la respuesta inmunológica correspondiente con la evolución de la entidad clínica, bien hacia el borde tuberculoide o el lepromatoso. Pitulle *et al*<sup>5</sup> y Ulrich<sup>8</sup> describieron algunos hallazgos importantes que se relacionan con los resultados de la serie.

Un elemento importante de la casuística lo fue la neutrofilia, pues indicó la respuesta y activación, o ambas, del sistema inmunitario ante la bacteria, aspecto que pudiera ser relevante en futuras investigaciones de seguimiento y control tanto en pacientes como contactos. La identificación de neutrofilia en personas con lepra, no resulta, de forma suficiente, un elemento útil, puesto que la respuesta efectiva solamente es posible mediante el "ataque" directo de macrófagos, activados fundamentalmente a partir de las subpoblaciones de linfocitos T. Por otra parte, la eosinofilia permitió identificar patrones inmunológicos en los pacientes y sus contactos, pues el aumento de los eosinófilos traduce una respuesta mediada por IgE fundamentalmente, por tanto, en los afectados se supone que el patrón de respuesta predominante corresponde al T-Helper 2.

Al respecto, la prueba de rosetas, aun cuando no mostró alteraciones importantes, evidenció el funcionamiento inmunológico en pacientes y contactos.

El análisis factorial permitió identificar como elementos fundamentales relacionados con el fallo del sistema inmunitario, a la linfopenia, neutropenia y eosinofilia, así como la prueba activa de rosetas con resultados negativos.

A partir de los elementos definidos, se pudo concluir que la existencia de una gran asociación entre los casos secundarios con antecedentes patológicos familiares de lepra, sugirió una circulación activa del bacilo en el seno familiar, y pudo añadirse la posible influencia de factores genéticos relacionados con la inmunidad de los pacientes. La unión estadística de los casos secundarios con primer grado de consaguinidad en correspondencia con sus respectivas fuentes de infección, sustenta la hipótesis de que en el asentamiento estudiado la endemia leprosa tiene una manifestación familiar evidente.

Igualmente, el tiempo promedio de aparición de los casos secundarios (7 años) debe tenerse en cuenta para el control de la enfermedad. La aplicación de los regímenes de

quimioprofilaxis no impidió el desarrollo ulterior de la afección en casos secundarios actuales, aspecto que sugiere la necesidad, además del "ataque" al bacilo, de la intervención en el sistema inmunitario, a fin de lograr mayor competencia.

El conteo de eosinófilos en pacientes y contactos propicia la clasificación del patrón de respuesta inmunitaria predominante, por lo que pudiera considerarse como marcador pronóstico de evolución en los pacientes y del posible espectro clínico en los contactos en caso de desarrollar la enfermedad. La neutrofilia y eosinofilia en un sentido, junto a la leucopenia y linfopenia, así como las alteraciones en la calidad de los clones linfocitarios T, pudieran considerarse como marcadores de efecto: los primeros, como indicativos de respuesta inmunitaria ante los antígenos de *Mycobacterium leprae* y los segundos, como expresión del funcionamiento inmunológico existente.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kumar B, Rai R, Kaur I. Systemic involvement in leprosy and its significance. *Indian J Lepr* 2001; 73(3):123-42.
2. Clark-Curtiss JE, Jacobs WR, Docherty MA, Ritchie LR, Curtiss R. Molecular analysis of DNA and construction of genomic libraries of *Mycobacterium leprae*. *J Bacteriol* 1985; 161(3):1093-102.
3. Young RA, Mehra V, Sweetser D, Buchanan T, Clark-Curtiss J, Davis RW, *et al.* Genes for the major protein antigens of the leprosy parasite *Mycobacterium leprae*. *Nature* 1985; 316(6027):450-2.
4. Clark-Curtiss JE. Genome structure of mycobacteria. En: McFadden JJ. *Molecular biology of Mycobacteria*. London: Academy Press, 1990:77-98.
5. Pitulle C, Stackebrandt E, Kazda J. Other *Mycobacterium* Discovery. Further evidence for the exclusiveness of the *Mycobacterium leprae*-specific DNA probes. *Int J Lepr* 2003; (58):130-3.
6. Teske A, Wolters J, Böttger EC. The 16S rRNA nucleotide sequence of *Mycobacterium leprae*: phylogenetic position and development of DNA probes. *FEMS Microbiol Lett* 1991; 64(2-3):231-7.
7. Fine PEM. Leprosy: The epidemiology of slow bacteria. *Epidemiol Rev* 1982; 4:161-88.
8. Ulrich M. Other *Mycobacterium* discovery. IgM antibodies to native glycolipid in contacts of leprosy patients in Venezuela: Epidemiological observations and a prospective study of the risk of leprosy. *Int J Lepr* 2001; 59(3):405-15.
9. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Nuevo programa de control de lepra. Ciudad de La Habana: MINSAP, 1977.
10. ----. Programa Nacional de Control de la Lepra. (Revisión). Ciudad de La Habana: MINSAP, 1994.
11. ----. Programa Nacional de Control de la Lepra. (Revisión). Ciudad de La Habana: MINSAP, 2001.
12. Noordeen SK. Eliminating leprosy as a public health problem-is the optimism justified? *World Health Forum* 1996; 17(2).

Recibido: 22 de octubre de 2009

Aprobado: 22 de noviembre de 2009

**MsC. Adrián Palú Orozco.** Unidad Municipal de Higiene y Epidemiología, Santo Tomás nr. 353 e/ Santa Lucía y Santa Rita, Santiago de Cuba, Cuba.  
Dirección electrónica: [adrian740629@hotmail.com](mailto:adrian740629@hotmail.com)