

## *Fontilles y la patología de la lepra.*

*Prof. Félix Contreras\**

Catedrático de Anatomía Patológica  
Patólogo Consultor de FONTILLES

A partir del descubrimiento por Hansen del bacilo de la lepra se inicia la etapa científica de la leprología en la que se investiga sobre la forma de transmisión de la enfermedad, sobre los mecanismos patogénicos, sobre las formas de su presentación y se persigue la forma de tratamiento hasta el descubrimiento de una medicación específica y eficaz, momento en el que se inicia una segunda etapa, post-sulfónica en la que los avances en el conocimiento de la lepra son más notables y permiten iniciar el camino para intentar la erradicación de la enfermedad en muchos países.

En España, incluso en la etapa pre-sulfónica hubo gran interés por la Patología de la lepra. En 1880 en Granada, el Prof. Benito Hernando, reunió nada menos que a Hansen y a Virchow para confirmar en enfermos de lepra españoles, la etiología bacilar propuesta por Hansen y discutida por leprologos de la época. En 1909, el Prof. FJ Tello, sucesor de Cajal y catedrático de Histología y Anatomía Patológica en Madrid, asistió como representante oficial de España al II Congreso Internacional de Leprología en Berlín. Tras la fundación de FONTILLES, en 1923, su primer director médico el Dr. D. Mauro Guillen, asistió al III Congreso celebrado en Estrasburgo. Ya antes de la guerra civil, el Dr. D. Antonio Llombart Rodríguez, entonces discípulo y colaborador del Dr. D. Pio del Rio Horteiga, tenía relación con FONTILLES y publicó algún trabajo sobre el origen de las células espumosas de la lepra lepromatosa descritas por Virchow.

La actividad asistencial, docente e investigadora de FONTILLES es floreciente en la época post-sulfónica bajo la dirección médica del Dr. Fernandez de la Portilla, del Dr. Félix Contreras Dueñas y su subdirector el Dr. Javier Guillén y del Dr. José Terencio de las Aguas. Desde 1942 hasta el año 2000, FONTILLES ha tenido cuatro patólogos consultores, responsables de la asistencia, de la investigación y de la docencia de la anatomía patológica. Su actividad ha estado claramente influenciada por la formación recibida de sus maestros y por la influencia de tres expertos en la patología de la lepra, El Dr. W. Büngeler que trabajó durante varios años en Brasil, el Dr. H W Wade, que trabajó durante muchos años en Filipinas y el Dr. D. S Ridley que en Londres realizó un enorme trabajo con material leproológico de India.

El trabajo anatomopatológico realizado en FONTILLES ha contribuido en algunos aspectos al conocimiento actual sobre la patología de la lepra. Su divulgación científica se realizó mediante publicaciones en las revistas leproológicas internacionales, en revistas de patología y dermatología y en la propia revista de Fontilles, pero tal vez su transmisión más relevante se ha venido realizando en los Cursos de leprología para médicos y personal sanitario auxiliar que han tenido lugar en el propio hospital leproológico de FONTILLES hasta la actualidad.

En ésta presentación a la Real Academia de Medicina de Valencia, vamos a comentar la aportación de FONTILLES a ocho temas en los que los patólogos consultores hemos hecho especial énfasis.

## **1.- El escaso poder patógeno del bacilo de la lepra**

En el curso de los años sesenta, tres auxiliares voluntarios residentes en Fontilles, llevados por su afán de identificarse al máximo con los enfermos, decidieron en secreto, inocularse intradérmica y subcutáneamente, material obtenido de lepromas y de úlceras de los pacientes que ellos sabían que eran multibacilares. Al cabo de meses, se descubrió el asunto y los tres fueron rigurosamente examinados incluso con la práctica de algunas biopsias durante años. Ninguno de los tres tuvo nunca ninguna lesión específica.

También en aquellos años un patólogo de la india, el Dr. Khanolkar había descrito una técnica de extracción bacilar en biopsias para obtener bacilos de lesiones sospechosas en las que el simple raspado y la coloración de Ziehl en los cortes, resultaban negativos. Esta técnica fue aplicada en biopsias de piel de residentes sanos en el Sanatorio (verrugas, nevos, queratosis seborreicas, epitelomas, etc.) Sorprendentemente en algunas de estas biopsias de individuos sanos, se encontraron aislados bacilos acido-alcohol-resistentes. El seguimiento médico nunca demostró en estos individuos, ninguna micobacteriosis ni ningún signo de lepra.

Recientemente, estas antiguas observaciones en FONTILLES, han sido confirmadas mediante estudio con PCR en convivientes de enfermos de lepra que en seguimiento minucioso, nunca han padecido lepra.

Es por tanto posible el contagio con el bacilo de Hansen pero, salvo en individuos genéticamente susceptibles a padecer la enfermedad, el contagio será ineficaz.

## **2.- La Lepra Indeterminada es la forma inicial de la Lepra.**

Hoy día prácticamente todos los leprólogos están de acuerdo con esta afirmación, pero incluso después del Congreso de Madrid, en 1953, algunos mantenían la hipótesis de que se trataba de una forma de presentación peculiar y que los pacientes tuberculoides, dimorfos o lepromatosos podían manifestar su tipo de lepra desde el comienzo sin pasar por una forma indeterminada.

En los hijos de pacientes, acogidos en los Preventorios entonces existentes, examinados y biopsiados en FONTILLES, pudimos demostrar repetidamente las lesiones de la lepra indeterminada con el hallazgo de bacilos aislados en algunos fascículos nerviosos. Hoy día el estudio inmunohistoquímico demostrando expresión de proteína S100, facilita el hallazgo de estos fascículos nerviosos mínimamente lesionados.

### **3.- Verdadera y falsa positividad del Mitsuda tras vacunación con BCG.**

Los trabajos de Convit utilizando la vacunación con BCG en la prevención de la lepra, animaron a su utilización en todo el mundo. En FONTILLES se realizaron vacunaciones en convivientes estudiando antes su positividad o negatividad a la reacción de Mitsuda y se realizaron vacunaciones en pacientes de lepra con Mitsuda negativo buscando su positivización. Se puso de manifiesto entonces que la positivización podía ser falsa y que dentro de la positivización, el examen histológico de la reacción a la lepromina, podía ser un excelente marcador de la respuesta inmunológica de los individuos sanos o de los pacientes positivizados.

### **4.- Amiloidosis en la lepra**

En la década de los años 60, La naturaleza de la sustancia amiloide depositada en algunos órganos de pacientes con infecciones, era de naturaleza mal conocida. En las autopsias de pacientes fallecidos en FONTILLES se demostró la frecuencia de amiloidosis siempre en enfermos lepromatosos o en dimorfos-lepromatosos (BL) con depósito muy preferente en hígado, riñón, bazo y suprarrenales. El depósito era proporcional a la elevación de inmunoglobulinas en sangre, en pacientes diagnosticados tardíamente, con larga evolución de su enfermedad y con muy numerosas leproreacciones de tipo 2.

Con técnicas de histoquímica se demostró la complejidad de la amiloide, esencialmente proteica pero mezclada en los depósitos con mucosubstancias. El depósito parecía irreversible, sin respuesta a ningún tipo de tratamiento y posible causa de muerte de los pacientes multibacilares.

### **5.- Lepra lepromatosa visceral**

Desde los comienzos de FONTILLES, el personal médico intentó realizar autopsias a todos los pacientes que fallecieron y del estudio anatomopatológico de las mismas se obtuvieron resultados de interés.

Las lesiones específicas solo ocurrieron en pacientes multibacilares con enfermedad de larga evolución en la que se habían producido numerosas leproreacciones de tipo 2. Es decir las lesiones viscerales, de estructura similar a las lesiones cutáneas, parecían secundarias a las diseminaciones bacilares que ocurrían en las vasculitis de las leproreacciones.

Las lesiones lepromatosas se producen selectivamente en determinados órganos y respetan de forma sistemática otros, sin que exista una explicación lógica. La afectación del sistema hematopoyético y linfático, la afectación hepática y suprarrenal, la afectación del tracto respiratorio alto, la afectación ósea y ocular y la afectación testicular, eran muy frecuentes. Sin embargo, el sistema nervioso central, el pulmón, el tubo digestivo, el tiroides o el ovario no se encontraron afectados en ninguna autopsia.

Las lesiones viscerales específicas persistían y eran demostrables en las autopsias en pacientes que con el tratamiento se habían blanqueado y eran negativos en las baciloscopias incluso durante años. En algunas de estas lesiones viscerales persistentes podían demostrarse bacilos, por lo que estas lesiones podían ser causantes de recaídas en pacientes aparentemente curados que interrumpían su tratamiento específico.

Muchos pacientes desarrollaban cirrosis hepática y diferentes leprólogos sostenían que la hepatitis lepromatosa era causa de cirrosis. En FONTILLES se demostró que la hepatitis lepromatosa no producía necrosis hepatocitaria y que las lesiones, aunque evolucionadas, eran mínimamente fibrosantes. La causa de las cirrosis debía ser viral, tal vez en relación con el uso de tratamientos parenterales que en aquellos años no se realizaban con material desechable.

## 6.- La histopatología de las leprorreacciones

La existencia de leprorreacciones en el curso de la evolución de los distintos tipos y formas de lepra era conocida por los leprólogos por sus manifestaciones clínicas y por sus consecuencias. Sin embargo, salvo las aportaciones de Riedly y alguna publicación aislada, se desconocía la histopatología de las lesiones en los episodios reaccionales o las descripciones eran muy imprecisas e incluso contradictorias.

FONTILLES aportó la confirmación de la teoría de Riedly de que las reacciones de tipo 2, mostraban siempre infiltración neutrofílica predominante correspondiente a depósito de inmunocomplejos y que en su mayoría se manifestaban como vasculitis. El fenómeno de Lucio representa la máxima expresión de una vasculitis necrotizante de vasos medianos y finos. El denominado eritema nudoso leproso no es realmente un eritema nudoso, sino una vasculitis de vasos profundos. El denominado eritema polimorfo leproso es una vasculitis de vasos finos superficiales y las lesiones reaccionales tipo ‘Sweet’ son dermatitis neutrofílicas intersticiales.

En el estudio histopatológico de episodios reaccionales pudo demostrarse que algunas supuestas leprorreacciones eran reacciones de hipersensibilidad medicamentosa, a veces superpuestas a verdaderas leprorreacciones (reacciones de exacerbación) y a veces totalmente independientes a la lepra (fenómenos de pseudoexacerbación descritos por los leprólogos).

Todavía existía más confusión respecto a la histopatología de las leprorreacciones de tipo 1. En FONTILLES se puso de manifiesto que en las lesiones de ‘reversa o upgrading’ la estructura era granulomatosa epitelioides con patrón superponible a las lesiones tuberculoides subpolares o a las lesiones tuberculoides-dimorfos (BT) dependiendo del grado de hipersensibilidad mediada por células.

En FONTILLES hemos mantenido que las reacciones ‘downgrading’ eran fenómenos de lepromatización y no verdaderas reacciones. Las biopsias de las lesiones demostraban persistencia de reacción granulomatosa epitelioides con aparición de histiocitos microvacuolizados entremezclados.

## 7.- La lepra y la herencia

Desde que se confirmó la etiología infecciosa de la lepra, se abandonó la teoría hereditaria. No obstante en FONTILLES siempre se mantuvo la posible existencia de un factor hereditario que explicase la distribución geográfica de la enfermedad, la incidencia racial, o la incidencia familiar. Los avances genéticos en los años 80 permitieron confirmar en parte la hipótesis que se había mantenido principalmente en las lecciones de los Cursos en el Sanatorio. Factores genéticos condicionan la susceptibilidad de padecer la enfermedad, el funcionamiento de los mecanismos inmunológicos y en definitiva el tipo de respuesta linfocitaria que determina el espectro de la lepra.

## 8.- Inmunohistoquímica de la lepra

En el año 1990, FONTILLES presentó en el III Congreso de Hansenología de Países Endémicos, los primeros resultados obtenidos en el Sanatorio, aplicando las técnicas de inmunohistoquímica a las lesiones histológicas de los tipos del espectro de la lepra, haciendo especial énfasis en la demostración de proteína S100 para valorar las lesiones en los fascículos nerviosos, y en el hallazgo sorprendente de la intensa y constante expresión de proteína S100 de los macrófagos de la lepra lepromatosa y la absoluta falta de expresión de los macrófagos en la lepra tuberculoide. Diferentes técnicas inmunohistoquímicas son útiles en el estudio anatomopatológico de la lepra. En las leproreacciones tipo 1, reversas, es notable el número de células de Langerhans en la epidermis y la expresión de HLA DR tanto en epidermis como en los macrófagos. En las leproreacciones tipo 2 reaparecen las células de Langerhans en la epidermis, prácticamente ausentes en las lesiones quiescentes y se produce una ligera expresión de HLA DR en la epidermis y en los macrófagos.

Entre los leprologos clásicos existió siempre el interés en distinguir las leproreacciones de las lesiones de recaída (“relapse”). Riedley calificó a las lesiones de recaída como lesiones hiperactivas e incluyó en ellas las lesiones de lepra histioide descritas por Wade. Histológicamente es fácil diferenciar un leproma convencional de un leproma histioide, pero no es tan fácil identificar con rigor las lesiones hiperactivas constituidas por macrófagos de morfología no fibrohistiocítica. La inmunohistoquímica sorprendentemente demuestra en las lesiones hiperactivas una pérdida de la expresión de proteína S100 y una intensa expresión de Factor 13a.