

Reacción leprosa tipo 1 (reversa)

RESUMEN

La enfermedad de Hansen tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas e histopatológicas; estas diferencias surgen de la respuesta inmunológica del individuo ante diversos componentes de *Mycobacterium leprae*. La lepra es una enfermedad que constituye un modelo de estudio de la respuesta inmunológica, en el que la reacción leprosa tipo 1 puede cursar con incremento de ésta, en ese caso se denomina reacción de reversa, o con deterioro de la misma, denominada entonces reacción de degradación; estas variaciones corresponden a inestabilidad en la respuesta inmunitaria celular. Por otra parte, la reacción leprosa tipo 2 está mediada fundamentalmente por la respuesta inmunitaria de tipo humoral. La reacción leprosa tipo 1, en su variedad de reversa, se expresa clínicamente como una exacerbación inflamatoria de las lesiones de la piel y los troncos nerviosos, con alteraciones motoras y sensitivas; este tipo de reacción ocurre en las formas dimorfas de la enfermedad de Hansen. El reconocimiento de los estados reaccionales es indispensable para realizar el abordaje temprano y eficiente y, de esta manera, evitar la aparición de los estigmas de la enfermedad. Esta revisión describe los aspectos clínicos a través de la comunicación de un caso y trata brevemente su inmunopatología, epidemiología, histopatología y tratamiento.

Palabras clave: enfermedad de Hansen, casos dimorfos, reacción leprosa tipo 1, reacción de reversa, inmunopatología.

Leprosy reaction type 1 (reversal)

ABSTRACT

Hansen's disease is manifested in a broad spectrum: clinical and histopathological. These differences arise from an individual's immunological response against diverse components of Mycobacterium leprae. Leprosy constitutes a study model of immunity response, where leprosy reaction type 1 can develop in an increased reaction; in that case, it is called a reverse reaction, or can develop in a withering of the response, which is then called a degrading response. These variations correspond to the instability of the cell immune response. Leprosy reaction 2 differs in that it is produced under appeasement of humoral type of immune response. Leprosy reaction type 1, in reversal variety, is expressed clinically as an inflammatory exacerbation of skin lesions and nervous trunks, with motor and sensitive alterations. This type of reaction is present in the dimorph varieties of Hansen's disease. The recognition of the reactional states is essential to give an early and efficient treatment and to avoid the appearance of the stigmata of the disease. This paper describes clinical aspects through the presentation of a case and reviews its immunology, epidemiology, histopathology and treatment.

Key words: Hansen's disease, leprosy reaction type 1, reverse reaction, immunopathology.

Lourdes Espinosa-Alonzo-Romero¹
Carlos Enrique Atoche-Diéguez²
Ixtabay Ilizaliturri-Flores³

¹ Residente de cuarto año de Dermatología, Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, México, DF.

² Dermatólogo y micólogo.

³ Dermatóloga y dermatopatóloga.

Centro Dermatológico de Yucatán Dr. Fernando Latapí, Mérida, Yucatán.

Recibido: 10 de junio 2014

Aceptado: 12 de septiembre 2014

Correspondencia: Dra. Lourdes Espinosa Alonzo Romero
lulu.espinosa.alonzo@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Espinosa-Alonzo-Romero L, Atoche-Diéguez CE, Ilizaliturri-Flores I. Reacción leprosa tipo 1 (reversa). Dermatol Rev Mex 2015;59:54-61.

ANTECEDENTES

La enfermedad de Hansen es un padecimiento infeccioso que afecta a la humanidad desde hace al menos 100,000 años, tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas e histopatológicas, que derivan de la respuesta inmunológica del individuo ante diversos componentes de *Mycobacterium leprae*. De acuerdo con la clasificación hecha por Ridley y Jopling, se han descrito dos formas polares: la lepra lepromatosa, variedad grave y progresiva, que se distingue por un periodo de latencia largo de siete o más años, y la lepra tuberculoide, forma menos grave, cuyas lesiones aparecen en menor cantidad y con características bien definidas.

Los tipos polares, lepromatoso y tuberculoide, son estables, mientras que los llamados "grupos de casos" son inestables; de éstos existen dos grupos: el interpolares, llamado también borderline o dimorfo que se puede expresar como: borderline tuberculoide, borderline lepromatoso y la forma más inestable en términos inmunológicos, que es la intermedia, borderline borderline, que se encuentra en el centro del espectro y que puede progresar hacia el polo tuberculoide o al lepromatoso. Por último, están también los casos indeterminados que se presume son casos de inicio.^{1,2}

Inmunología

Cerca de 95% de la población general es naturalmente resistente a la enfermedad, el leprólogo brasileño Rotberg se refiere a este factor de resistencia como factor N de Rotberg. Los estudios recientes mostraron susceptibilidad relacionada con el gen NRAMP1, que se encuentra en el cromosoma 6.²

La reacción leprosa tipo 1 o de reversa resulta de la activación de la inmunidad celular, expresada clínicamente por la exacerbación de las lesiones

en la piel y daño a los troncos nerviosos por inflamación; esto último resulta en alteraciones motoras y de la sensibilidad.

La reacción de reversa ocurre en las formas no polares de lepra y de éstas, principalmente en los dimorfos tuberculoides (BT) y dimorfos intermedios (BB); con menor frecuencia puede afectar a pacientes dimorfos lepromatosos que han recibido tratamiento.

Es ampliamente aceptada la teoría de que esta reacción se da por activación de la inmunidad celular contra *M. leprae*.³

Epidemiología

La enfermedad afecta a cualquier raza, con igual incidencia para uno y otro sexo durante la niñez, pero con predominio en los varones a partir de la adolescencia y en la edad adulta. Su índice de ataque no es mayor de 5% (5 de cada 100 personas expuestas); la frecuencia de transmisión es cinco a ocho veces mayor dentro de la familia que fuera de ella, 29% de quienes comparten el mismo lecho adquieren la enfermedad dentro del hogar, pero sólo se observa lepra conyugal en 6% de los casos. En la actualidad, la lepra se observa en países pobres y en vías de desarrollo; en América, el país con la mayor cifra reportada de enfermos es Brasil, donde la enfermedad se registra de manera acuciosa; sin embargo, las estimaciones comunicadas por la Organización Mundial de la Salud pueden no ser del todo ciertas por diversas causas, entre las que destacan la subnotificación de casos en algunos países y el hecho de que muchos pacientes se eliminan de los registros al cabo de dos años de tratamiento, de manera independiente de su evolución.

Aunque se esperaba que en el año 2000, 122 países que en 1985 reunían a 5.4 millones de casos eliminaran la enfermedad, de éstos sólo 98 cumplieron con la meta para esa fecha, con

disminución de 86% de la prevalencia mundial. La lepra sigue siendo un problema de salud pública en al menos 24 países, sobre todo de la franja intertropical con alta prevalencia, como la India (6.72 por cada 100,000), Brasil (4.68 enfermos por cada 100,000 habitantes) y algunos países de África, con prevalencia de 4.1 por cada 100,000. En la actualidad, la tasa de prevalencia mundial es de 1.4 por cada 100,000 habitantes.⁴ En Europa prácticamente no se encuentran casos reportados, salvo pequeños focos en España, Portugal y Rusia. En América hay 400,000 casos dispersos en todos los países del continente, excepto en Canadá y Chile; en Estados Unidos hay focos en Texas y Luisiana.

En México, la endemia es de nivel medio, con prevalencia menor de 0.5 por cada 100,000 habitantes; se han comunicado 32,000 casos, con predominio en tres focos: el centro-occidental que comprende los estados de Sinaloa, Nayarit, Jalisco, Colima, Michoacán, Guanajuato, Guerrero, Aguascalientes, Distrito Federal, Zacatecas, Durango, Estado de México y Querétaro; el segundo foco es el peninsular, conformado por Yucatán y Campeche y, por último, el foco nororiental, que abarca Nuevo León y Tamaulipas.²

Etiopatogenia

Clásicamente se ha dicho que el agente causal de la lepra es *Mycobacterium leprae*; sin embargo, en 2008 se descubrió una nueva especie a la que se denominó *Mycobacterium lepromatosis*, encontrada en pacientes con lepra lepromatosa difusa. Un estudio realizado por Xiang y colaboradores en 2012 comunicó que el análisis de 100 biopsias obtenidas del Programa Nacional para el Control de la Lepra en México arrojó como resultado que el agente causal dominante fue *M. lepromatosis*, presente en pacientes jóvenes y abarcando más áreas geográficas del país que *M. leprae*. En este estudio también se consideró

que este agente descrito recientemente puede ser el agente causal específico de los casos de lepra lepromatosa difusa; sin embargo, también se encontró la coexistencia de *M. leprae* con *M. lepromatosis* en las zonas endémicas del país.⁵

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la lepra se evidencian en la piel, las mucosas y el sistema nervioso periférico, su aparición depende de la variedad clínica que expresa cada paciente. En la lepra lepromatosa nodular predomina en la cara y de ésta, en la región supraciliar e interciliar, las mejillas y la nariz; también hay afectación de los pabellones auriculares, el tronco, las nalgas y las extremidades en todas sus caras. La dermatosis está constituida por nódulos firmes de diversos tamaños, que pueden estar aislados o confluir. Pueden ser del color de la piel, tener telangiectasias en su superficie o ser eritematosos. Al involucionar, estas lesiones dejarán, invariablemente, zonas atróficas o cicatrices si sufren ulceración.

En la lepra lepromatosa difusa, también conocida como lepra de Lucio y Latapí, hay daño de toda la piel, pero no se observan manchas, nódulos ni placas infiltradas. Cursa con dos fases: en la primera la piel se vuelve lisa y turgente "facies suculenta" y, posteriormente (postratamiento o por el tiempo), la piel se torna plegada, escamosa y atrófica, con telangiectasias y quistes de milia (facies atrófica terminal). Las cejas, las pestañas y el vello corporal se caen como consecuencia de la formación de infiltrados inflamatorios perifoliculares. En la reacción leprosa pueden producirse orquitis y orquiepididimitis que causan esterilidad en el varón.

La lepra tuberculoide constituye uno de los polos del espectro, la afección clínica sólo se manifiesta en la piel y el sistema nervioso periférico. Las lesiones no son muy numerosas y se observan con frecuencia en la cara, el tronco,

las extremidades y las nalgas. La dermatosis está constituida por placas infiltradas, bien delimitadas, de formas variables, con escama en su superficie y con un borde más activo.

Los casos indeterminados se consideran de inicio y, de acuerdo con la capacidad inmunitaria del individuo afectado, si se dejan a su libre evolución, se desplazan dentro del espectro hacia el polo lepromatoso o al tuberculoide.

Los casos interpolares o dimorfos, que son los que nos ocupan en este artículo, son inestables, su clasificación es difícil y, para fines prácticos, se tratan como si fueran casos lepromatosos. Desde el punto de vista clínico, se observa tendencia a la simetría de las lesiones, que van desde el aspecto lepromatoso hasta el tuberculoide, se pueden ver placas infiltradas de formas circulares o anulares con bordes externos difusos e internos bien delimitados, pueden ser eritematoescamosas o nodoedematosas, que evolucionan dejando atrofia.²

Diagnóstico

Para poder establecer el diagnóstico, primero debe pensarse que la lepra es una enfermedad infecciosa que existe y que actualmente sigue constituyendo un problema de salud pública en nuestro país y en el mundo. Para el diagnóstico de certeza y la clasificación de la lepra, deben tomarse en cuenta cuatro parámetros: datos clínicos, estudio bacteriológico, histopatológico e inmunológico.

1. Baciloscopias: con más frecuencia se busca al bacilo en el raspado de la mucosa nasal y en la linfa cutánea, los frotis se fijan con calor y se tiñen con Ziehl-Neelsen o Fite-Faraco. Se describe el índice bacteriológico y morfológico; el primero es la cantidad de bacilos que existen en la preparación y se expresa en cruces; en cuanto al índice morfológico se toman en cuenta bacilos enteros, porque se considera que los granulados, al no ser viables teóricamente, no sugieren ineffectividad.
2. Leprominorreacción: es la respuesta del paciente con lepra o persona sana hacia un antígeno llamado lepromina que es preparada de nódulos humanos (lepromina H) o de armadillo (lepromina A); el antígeno se administra vía intradérmica. Tiene dos tipos de respuesta: la tipo Mitsuda a los 21 días se considera positiva al formar un nódulo de por lo menos 0.5 cm, de lo contrario, se considera dudosa o negativa en caso de no haber reacción. El segundo tipo de respuesta, la Fernández, es tipo tuberculina que se lee a las 24 a 48 horas, su positividad se mide por la presencia de una zona eritematosa infiltrada y no tiene valor práctico, sólo se usa con fines de investigación.
3. Histopatología: la imagen histológica de los casos lepromatosos muestra las características células de Virchow, los tuberculoides muestran un granuloma constituido por células epitelioides, células gigantes tipo Lanhans y muchos linfocitos. Asimismo, el caso dimorfo es causa de confusión histopatológica porque muestra mezcla de imágenes de la forma lepromatosa y tuberculoide, con predominio de una u otra. El infiltrado de células vacuoladas, con escasos bacilos y muchos linfocitos, con banda de Unna presente, nos inclina hacia un caso dimorfo lepromatoso; en cambio, el infiltrado de linfocitos con esbozos de granuloma, con edema, algunas células vacuoladas, sin bacilos ni banda de Unna orienta hacia un caso dimorfo tuberculoide; sin embargo, la interpretación histológica de estos casos es motivo de discusión.

Tratamiento

Para su tratamiento, la Organización Mundial de la Salud dividió a la lepra en dos grandes grupos: paucibacilares y multibacilares.

El tratamiento de los casos multibacilares consta de dos partes: una dosis mensual supervisada, al menos durante 12 meses, en los que se administra rifampicina (600 mg), clofazimina (300 mg) y dapsona (100 mg) y una dosis diaria autoadministrada de dapsona (100 mg) y clofazimina (50 mg). De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-027, el tratamiento se extiende hasta la conversión bacteriológica.

En los casos paucibacilares se da una dosis mensual supervisada, por lo menos durante seis meses, de rifampicina (600 mg) y dapsona (100 mg), así como una dosis diaria autoadministrada de dapsona (100 mg) en un total de 165 dosis. De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-027, el tratamiento debe darse por los tiempos antes escritos o hasta la curación de las lesiones dermatológicas.⁶

En nuestra experiencia, el tratamiento debe extenderse hasta conseguir la curación bacteriológica del paciente.⁶

En los casos que muestren reacción de reversa, el tratamiento debe dirigirse a suprimir la respuesta inmunológica celular; para evitar daños graves a los nervios es imperativo reconocer tempranamente el estado reaccional e iniciar el tratamiento dirigido. La poliquimioterapia debe continuarse administrando durante el episodio reaccional.

La reacción de reversa debe tratarse con corticoesteroides, de otro modo se producirán secuelas neurales irreversibles. La dosis indicada es de 25 a 50 mg de prednisona en la etapa aguda; sin embargo, es necesario mantener una dosis de al menos 15 mg por varios meses más.⁷

Rose y Waters recomiendan una dosis inicial de 40 mg de prednisona; sin embargo, se contemplan dosis más altas en pacientes con afectación neural importante (1 a 2 mg/kg/día), la prednisona únicamente debe reducirse si hay evidencia clínica clara de mejoría, manteniendo una dosis de 20 mg/kg/día por un periodo más largo hasta que haya regresión completa de las lesiones o recuperación de la función neural.³

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 57 años de edad, que inició su padecimiento dos años antes de acudir a consulta al Centro Dermatológico de Yucatán, en junio de 2006, con una dermatosis diseminada a la cabeza, el tronco y la extremidades, constituida por múltiples nódulos eritematosos y placas nodulares infiltradas, anulares, con los bordes internos bien limitados, como en sacabocado y los externos en bisel (Figura 1). No tenía troncos nerviosos afectados, las masas musculares, la motilidad y sensibilidad de las manos y los pies eran normales. No había alteraciones oculares, por lo que el grado de discapacidad general era de 0. La baciloscopia de linfa cutánea del lóbulo de la oreja fue negativa y el estudio histológico reportó lepra dimorfa lepromatosa con tinción de Fite-Faraco positiva. No se encontró el caso antecedente. Se hizo el diagnóstico final de lepra dimorfa lepromatosa (Figuras 2 y 3) y se inició tratamiento con poliquimioterapia multibacilar con diamino difenil sulfona, clofazimina y rifampicina en julio de 2006. Tres meses después de iniciado el tratamiento, el paciente mostró reinfiltración de las lesiones que ya habían iniciado su involución y la aparición de nuevas lesiones nodulares y en placas infiltradas, algunas con aspecto nodoedematoso, así como edema del antebrazo y la mano izquierdos (Figura 4). El cubital izquierdo se palpaba engrosado y el paciente refería sensaciones disestésicas en algunas lesiones. Con la impresión diagnóstica de reacción tipo 1 de reversa se tomó biopsia,



Figura 1. Nódulos eritematosos y placas nodulares infiltradas, anulares, con los bordes internos bien limitados.

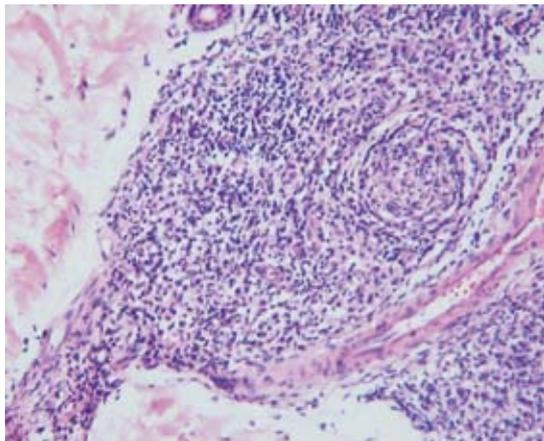


Figura 2. La microfotografía muestra un patrón parcheado con predilección anexial y neural compuesto por macrófagos espumosos, otras áreas con macrófagos epitelioides que tienden a agruparse en granulomas mal conformados, rodeados de linfocitos y que lesionan filetes neurales. No se identifican células gigantes.

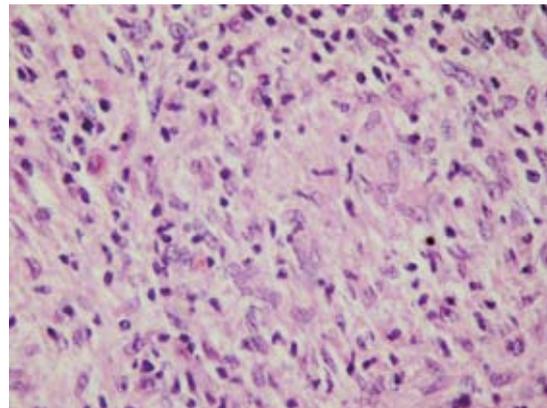


Figura 3. El estudio de microscopia muestra sustitución hasta de 90% de la dermis por histiocitos epitelioides que tienden a formar granulomas moderadamente definidos rodeados de linfocitos. Existe una zona libre subepidérmica (zona de Grenz). No se identifica necrosis fibrinoide ni células gigantes.

cuyo estudio histológico reportó nuevamente lepra lepromatosa dimorfa, con predominio de los histiocitos epitelioides que tendían a formar granulomas. La lectura del Mitsuda a los 21 días fue positiva de 6 mm.

Se inició tratamiento con deflazacort 30 mg/día, continuando con el esquema de poliquimioterapia. La involución de las lesiones de la reacción de reversa se observó en el primer mes de tratamiento, con descamación, necrosis y ulceración en algunas lesiones; con remisión completa que dejó hiperpigmentación y atrofia residual cuatro meses después, se inició la reducción



Figura 4. Lesiones nodulares y en placas infiltradas, algunas con aspecto nodoedematoso.

progresiva del esteroide que se prolongó dos meses más (Figura 5).

El efecto secundario de los medicamentos, observado en los estudios generales que se practicaron al paciente durante el tratamiento, fue anemia hemolítica.

El paciente recibió poliquimioterapia durante 24 meses, que se interrumpió después de realizar el estudio histológico de control que reportó únicamente dermatitis perivascular superficial; en mayo de 2013 terminó su periodo de cinco años de vigilancia postratamiento sin secuelas incapacitantes del padecimiento.



Figura 5. Aspecto de la dermatosis posterior al tratamiento.

COMENTARIO

La lepra es una enfermedad que persiste en México como un problema de salud pública que tiende a ser minimizado, por lo que algunos profesionales médicos la consideran prácticamente erradicada; este fenómeno de negación ocasiona que la enfermedad se conozca cada vez menos, por lo que se diagnostica de manera tardía, lo que permite su persistencia y diseminación.

Los casos dimorfos son especialmente difíciles de diagnosticar y en los centros de enseñanza de la Dermatología, el dermatólogo en formación tiene cada vez menos oportunidad de conocer estos casos, por lo que consideramos una responsabilidad importante difundir sus características y el tratamiento adecuado.

REFERENCIAS

1. Rada E, Aranzazu N, Convit J. Respuesta inmunitaria de la enfermedad de Hansen. *Invest Clin* 2009;50:513-527.
2. Torres-Guerrero E, Vargas-Martínez F, Atoche-Diéguez CE, Arrazola J, Arenas GR. Lepra. Clasificación y cuadro clínico. *Dermatol Rev Mex* 2012;56:47-54.
3. Da costa J, et al. Understanding the type 1 reactional state for early diagnosis and treatment: a way to avoid disability in leprosy. *An Bras Dermatol* 2013;88:787-792.
4. Ramos e Silva M, Ribeiro de Castro M. Infecciones por micobacterias. En: Bologna J, Rappini R, Jorizo J, editores. *Dermatología*. 1ª ed. Madrid: Elsevier, 2005;1145-1152.
5. Xiang Y, et al. The leprosy agents *Mycobacterium lepromatosis* and *Mycobacterium leprae* in Mexico. *Int J Dermatol* 2012;51:952-959.
6. <http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/lepra/informaciongeneral.html>
7. Saúl A. *Lecciones de Dermatología*. 15ª ed. Méndez Editores, 2008;124-187.

Fundación para la Dermatitis Atópica (FDA) en México

Siendo la dermatitis atópica uno de los padecimientos más prevalentes, crónicos en niños, y que requiere de explicaciones precisas, apoyo a la investigación, para todo eso se creó la Fundación México, tiene como sede al prestigiado Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría, y lo lidera su jefa la Dra. Carola Durán McKinster, y está conformado por su selecto grupo de especialistas.

Sus objetivos son claros y precisos, afiliación de pacientes, dar información, conducir talleres, ayuda directa a los pacientes. Su página web es:

<http://www.fundacion-dermatitis-atopica.com.mx/>

Misión y Visión de la FDA

“Su misión. Poner al alcance de los niños mexicanos con Dermatitis Atópica y sus familiares información clara, precisa y profesional sobre qué es, cómo tratar y cómo superar la enfermedad, basados en un enfoque no sólo de salud clínica sino psicológica y social.”

“Su visión. Convertir a la Fundación para la Dermatitis Atópica en la entidad de referencia más relevante del país, para dirigir y orientar tanto a pacientes y familiares, como a otras entidades clínicas y sociales que puedan identificar esta enfermedad en su entorno, a fin de brindar los cuidados clínicos y emocionales de más niños con Dermatitis Atópica, para devolverles una mejor calidad de vida que redunde en una mejor integración y un mejor desempeño de estos pequeños en su entorno social.”