

11212

13  
2ej

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S.**

**ANALISIS INMUNOHISTOQUIMICO DE MUESTRAS DE  
PIEL DE PACIENTES PORTADORES DE LEPROA  
LEPROMATOSA EN ESTADO REACCIONAL**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA  
P R E S E N T A  
OLGA LABASTIDA GOMEZ DE LA TORRE**

**JEFE DE SERVICIO Y ASESOR DE TESIS:  
DR. AMADO SAUL CANO**



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**MEXICO, D.F. 1992**



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# INDICE

	Pág.
RESUMEN	
I. INTRODUCCION	1
II. MARCO TEORICO	
¿ Qué es la lepra?	
1. Definición	2
2. Historia	2
3. Etiología	4
4. Transmisión	4
5. Epidemiología	5
6. Clasificación de los casos	6
7. Inmunología de la lepra	7
8. Formas clínicas	10
9. Eritema Mudosos leproso	15
10. Tratamiento	18
III. OBJETIVO	21
IV. HIPOTESIS	21
V. JUSTIFICACION	22
VI. MATERIAL Y METODOS	22
VII. CASOS CLINICOS	24
VIII. RESULTADOS	40
IX. DISCUSION	45
X. CONCLUSIONES	46
XI. MATERIAL ICONOGRAFICO	
XII. BIBLIOGRAFIA	47

## RESUMEN

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica causada por *Mycobacterium leprae* es considerado un modelo inmunológico con dos tipos extremos: lepromatoso y tuberculoide.

La evolución crónica de esta enfermedad se ve interrumpida por episodios agudos, en el caso de la lepra lepromatosa la reacción leprosa o eritema nudoso leproso. Se acepta que este episodio reaccional tiene origen en una reacción de hipersensibilidad mediada por complejos inmunes, y aunque se tiene evidencia de la participación de la respuesta inmune celular se desconoce como interviene. Es por esto que realizamos estudios de microscopía de luz e inmunohistoquímica a biopsias de pacientes en estado reaccional, con el objetivo de identificar y cuantificar el fenotipo predominante de linfocitos y correlacionar con el estado de activación de los macrófagos intralesionales.

## INTRODUCCION

La lepra es una enfermedad infecciosa crónica causada por *Micobacterium leprae*. Presenta gran diversidad de manifestaciones clínicas, respuesta inmunológica, bacteriología e histopatología; lo que nos lleva a valorar la importancia de la respuesta del huésped. Es considerada un modelo inmunológico, pues según el estado inmune de la persona se van a desarrollar diferentes cuadros clínicos.

En la clasificación aceptada actualmente se encuentran dos tipos extremos: lepromatoso y tuberculoide. Los casos lepromatosos se caracterizan por desarrollar un fenómeno agudo denominado reacción leprosa o eritema nudoso leproso, el cual se manifiesta con síntomas generales como fiebre, cefaleas, artralgias, mialgias, náuseas, y vómitos; síntomas cutáneos como eritema nudoso, eritema polimorfo y eritema necrosante o fenómeno de Lucio; así como síntomas neurales y viscerales.

Se postula que este estado reaccional es debido a una reacción de hipersensibilidad mediada por complejos inmunes (tipo III de la clasificación de Gell y Combs), y se desconoce con exactitud como interviene la inmunidad celular, aunque se ha visto que en estos pacientes los parámetros indicativos de respuesta inmune celular se encuentran elevados.

En este estudio nos proponemos identificar y cuantificar el fenotipo predominante de linfocitos en las lesiones cutáneas del eritema nudoso leproso, correlacionando la actividad del fenotipo predominante con el estado de activación de los macrófagos intralesionales; con el objeto de valorar la intervención de la respuesta inmune celular en este fenómeno reaccional.

## DEFINICION

La lepra es una enfermedad infecciosa, de curso evolutivo crónico, producida por *Micobacterium leprae* que afecta primariamente la piel y los nervios periféricos, aunque puede presentarse con afección sistemática. (1)

## HISTORIA

Es una enfermedad conocida desde tiempos inmemoriales, se ignora dónde y cuándo apareció. Los testimonios más antiguos datan del año 1500 AC en India en los libros de los vedas donde se le llama "kushta". Se cree que apareció en Africa o en Asia de donde se extiende posteriormente. En Egipto en el papiro de Ebers (1500 AC) ya se describe una enfermedad semejante. En el libro de medicina chino "Su-Wen" se le describe con el nombre de "lai-fom" en el año 300 AC.

En la biblia se utiliza la palabra "zaraath" para referirse a afecciones cutáneas e implicaba un especial castigo divino. Del pueblo hebreo se extiende al griego donde se le conoció como "elefantiasis grecorum" y posteriormente al pueblo romano.

En la edad media la lepra se encontraba diseminada en todo el continente europeo llegando a existir un gran número de leprosarías en las cuales se aislaba a los pacientes, los que debían de portar una campana para hacer notar su proximidad y eran separados del mundo por una ceremonia eclesiástica. (2)

Se cree que la llegada de esta enfermedad a América fue en el S. XVI al descubrirse este continente por navegantes españoles y portugueses, aunque también se relaciona a los esclavos africanos y a las emigraciones asiáticas. (1)

La época científica de la lepra se inicia en el S. XIX en Noruega con Danielssen y Boeck quienes publican un tratado sobre la entidad. En 1852 Lucio y Alvarado en México dan a conocer un tratado sobre lepra. (2)

Armauer Hansen, en 1873 aísla unos bastoncitos del material de los pacientes considerándolos el agente productor de esta enfermedad. En 1871 Neisser descubre la positividad a la coloración del bacilo y su disposición en masas. Virchow describe la célula espumosa característica de la lepra lepromatosa en 1897. (2)

Se puede decir que en 1919 se inicia el estudio inmunológico de la lepra al describirse la prueba intradérmica con lepromina por Mitsuda. En 1941 Faget y Pogge utilizan por primera vez las sulfonas como tratamiento. Shepard en 1960 logra multiplicar el bacilo en almohadillas de ratón, pero es hasta 1971 que Storrs y Kircheimer inoculan al armadillo. (2)

A nuestro país aparentemente llegó de España con la conquista. Sin embargo otros proponen que llegó a las costas del Pacífico con embarcaciones filipinas ("Nao de China"). Se extendió primero al centro y occidente del país, lo que actualmente corresponde al foco endémico de los Estados de Sinaloa, Colima, Jalisco, Guanajuato, Michoacán y Guerrero. (1)

El primer hospital para el tratamiento de la lepra fue establecido en el año de 1521 por Hernán Cortés llamado "Hospital de San Lázaro", el cual fue demolido por Nuño de Guzmán. En 1572 Pedro López fundó la segunda leprosería que permaneció en funciones hasta 1862, estuvo dirigida por Ladislao de la Pascua y Rafael Lucio. Posteriormente se trasladó a los pacientes al Hospital de San Pablo y en 1905 al Hospital General de México donde se destinó el pabellón 27-B para los pacientes leprosos. El Centro Dermatológico "Dr. Ladislao de la Pascua" fue fundado en el año de 1937 bajo la dirección del Dr. Fernando Latapí, quien proclama nuevos conceptos sobre la enfermedad e inicia campañas para lograr su control, introduciendo el tratamiento sulfónico en 1946. En 1938 entra en funcionamiento la leprosería de Zoquiapan. (1, 3, 4)

En 1967 el Dr. Amado Saúl utiliza por primera vez en México la talidomida para tratamiento de la reacción leprosa. (5)

## ETIOLOGIA

La lepra es causada por una bacteria: *Micobacterium leprae*, bacilo descubierto por Armauer Hansen en 1873. Pertenecce a la clase *actinomycetales*, orden de los *mycobacteriales*, familia *mycobacteriaceae* y género *mycobacterium*. Es un bacilo ácido alcohol resistente, Gram positivo; mide de 1 a 8 micras de largo y es muy delgado: .5 micras. Tiene una forma rectilínea con variaciones. Dentro del bacilo se observan unas granulaciones que se llaman de "Lutz-Unna" y que se cree que son una forma de reproducción o resistencia.

El bacilo se agrupa en globias gracias a la secreción extracelular de glea, esta forma de agrupación le confiere resistencia. La micobacteria está rodeada por una membrana bacilar que está constituida por lípidos y proteínas en un modelo bicápida; dentro de los cuales se encuentra el ácido micólico que le da la propiedad de ácido alcohol resistencia; la pared celular y la cápsula. Esta última tiene importancia antigénica pues aquí se encuentra el glicolípido-fenol que es un antígeno específico de este bacilo.

Es un patógeno intracelular obligado y tiene gran afinidad por piel y nervios periféricos. Es importante remarcar que hasta la fecha este bacilo no cumple con los postulados de Koch, pues no ha sido posible cultivarlo. Se inocula en almohadilla plantar de ratón y en el armadillo de nueve bandas. Tiene un tiempo de generación muy largo, hasta de 20 días. (6)

## TRANSMISION

El bacilo de Hansen es exclusivo del ser humano y su patogenicidad es baja, es emitido por el enfermo, única fuente de contagio, por piel y

mucosas principalmente, donde se encuentra en gran abundancia. Sólo son contagiosos los enfermos bacilíferos. El bacilo se encuentra en piel a nivel de las lesiones y a nivel de mucosas nasal y orofaríngea, emitiendo el bacilo a través de sus secreciones. (2)

Es necesaria la convivencia íntima y prolongada para adquirir la infección, pues es necesario recibir gran cantidad de bacilos por largo tiempo. (1)

El otro factor de importancia es el huésped, la vía de entrada más importante es la piel. De la población expuesta al contacto con enfermos de lepra, sólo una pequeña proporción es susceptible de contraer la afección. Rotberg en 1937 planteó la existencia de un factor constitucional, el factor N o de resistencia a la infección, el cual está presente en el 95% de la población general y aparentemente se hereda en forma autosómico dominante. La expresión de esta resistencia sería la positividad de la reacción de Mitsuda.

Desde que el bacilo penetra e inicia su multiplicación hasta que aparecen los síntomas iniciales hay un período de incubación de 1 a 6 años en promedio. (2)

## EPIDEMIOLOGIA

Se calcula que hay aproximadamente 15 millones de enfermos de lepra en el mundo. Afecta más a países pobres, destacando Africa y Asia donde se encuentran más del 60% de los pacientes. (2)

México está catalogado por la Organización Mundial de la Salud como un país con endemia mediana, pues se considera que afecta menos de 1 habitante por 1000. Se cree que en toda la República hay entre 50 y 100,00 afectados, distribuyéndose en cuatro focos principales: occidental, oriental, centro del país y peninsular. Los Estados con la incidencia más alta son Sinaloa, Colima, Guanajuato, Jalisco, Aguascalientes, Michoacán y Querétaro. (1)

La lepra se presenta generalmente en adultos jóvenes (20 a 30 años). Con respecto a la afección por sexos, la forma lepromatosa es más frecuente en hombres y la tuberculoide en mujeres. Todas las razas son susceptibles de adquirir la enfermedad.

Los factores socioeconómicos e higiénicos contribuyen a la difusión de la enfermedad, en general la población afectada vive en promiscuidad, en viviendas deficientes, sin infraestructura sanitaria, con déficit alimenticio, falta de higiene y en hacinamiento.

## CLASIFICACION DE LOS CASOS

Como en cualquier otra enfermedad infecciosa, el curso evolutivo y las manifestaciones clínico-patológicas están condicionadas a la cantidad y calidad del agente etiológico y a la modalidad del sistema defensivo del huésped.

Es desconcertante que un mismo bacilo cause dos formas polares tan distintas bacteriológica, clínica e inmunológicamente y con un pronóstico tan diferente, como son la lepromatosa y la tuberculoide, bien caracterizadas ambas, frente a una tercera forma inespecífica, inicial y transitoria, que es la indeterminada.

Al iniciarse la etapa científica del estudio de la lepra se observan estas diferencias clínico-morfológicas y con este criterio clasificatorio Danielssen y Boeck observan dos formas: nodular y anestésica. Con el descubrimiento del bacilo se añade el criterio bacteriológico cutánea bacilar y neural sin bacilos. (2)

En 1919 Mitsuda describe la leprominorreacción, y en el Congreso de El Cairo en 1938 se integra para la clasificación de los casos, estableciéndose tres tipos: lepromatosa, nerviosa y mixtos.

Posteriormente los leprólogos sudamericanos encabezados por Rabello proponen que se clasifique en tres formas clínicas, dos polares que son

la lepromatosa y tuberculoide y otra forma incaracterística. En 1948 en el V Congreso Internacional en La Habana se reconoce esta clasificación.

En Madrid en el año de 1953 se agrega a la clasificación anterior los casos dimorfos o "borderline", constituyéndose la clasificación internacional que se utiliza hasta la fecha. En éstas se cataloga a los pacientes en base a cuatro criterios: clínico, bacteriológico, inmunológico e histopatológico.

Ridley y Jopling en 1968 proponen la clasificación espectral, subdividiendo al grupo dimorfo en subgrupos según el polo al que se acerquen, naciendo los casos BT (borderline tuberculoide), BB (borderline puro) y BL (borderline lepromatoso). Es así que se consideran dos tipos polares, los cuales son estables y no se modifican, los casos de inicio o indeterminados y el grupo de casos dimorfos: BB, BT y BL, los cuales pueden durante su evolución moverse dentro del espectro de la enfermedad. Algunos autores agregan a esta clasificación los casos subpolares. (2, 7)

## **INMUNOLOGIA DE LA LEPROA**

El descubrimiento más importante para el estudio de la inmunidad en lepra tuvo lugar entre 1919 y 1926 cuando Mitsuda da a conocer por primera vez la intradermorreacción que lleva su nombre.

El individuo presenta frente al bacilo de Hansen una inmunidad natural o específica adquirida por contacto con bacilos de Hansen u otras micobacterias que lo hacen refractario a la enfermedad, y que serían los portadores del factor N de Rotberg. En la lepra como en otras enfermedades infecciosas el mecanismo inmunológico más importante es la inmunidad celular.

Es notorio que el mismo bacilo produce una disociación clínica inmunológica y bacteriológica, lo que nos lleva a valorar la intervención de la respuesta del huésped.

De la interacción bacilo huésped junto a los factores ambientales se produce una forma polar lepromatosa en la que el deterioro de la inmunidad celular es muy importante y no hay digestión de los bacilos, aunque sí fagocitosis por los macrófagos. El extremo opuesto es la forma polar tuberculoide en la que la inmunidad celular no sólo está normal, sino hasta exacerbada, se destruye el bacilo y hay un estado de hipersensibilidad a él, produciéndose un granuloma tuberculoide que engloba al bacilo el cual no se multiplica y es difícil de encontrar.

Entre estas dos respuestas inmunológicas tan distintas se encuentra el grupo interpolo o dimorfo, en el cual hay deterioro parcial y cambiante de la inmunidad celular, y las características clínicas varían según al polo al que se acerquen. (8)

En los pacientes lepromatosos se encuentra una dicotomía inmunológica, pues la inmunidad humoral se encuentra conservada y la inmunidad celular está deteriorada frente al *M. leprae*. Se cree que algunos epítopes específicos del bacilo inducen la activación de células T supresoras.

Esta deficiencia de la inmunidad celular se ha evidenciado por:

- Falta de respuesta a la lepromina, así como una respuesta deficiente a otros antígenos aplicados intradérmicamente. (8, 9)
- Deficiente transformación de linfocitos a linfoblastos. (10, 11)
- Deficiencia en linfocinas como factor de inhibición de la migración de macrófagos. (10, 11, 12, 13, 14)
- Ausencia de linfocitos a nivel de <sup>4</sup>zona paracortical de ganglios linfáticos, que son sustituidos por histiocitos vacuolados. (15, 12)

- Retardo en el rechazo de homoinjertos. (2)
- Deficiente actividad macrófaga. (10, 14, 16)
- Población de linfocitos T dentro de valores normales, con una mayor proporción de células T supresoras, y aumento de la actividad de las células "natural-killer". (17, 18, 19, 20, 21)
- Falta de organización de las subpoblaciones de linfocitos T y macrófagos en el sitio de la lesión, lo que traduce una pobre respuesta inmune. (15, 19)
- Disminución de la producción de interleucina 2 (IL-2) tisular y sanguínea. (8, 22, 23)
- Falta de respuesta a la sensibilización primaria con dinitroclorobenceno. (24, 25)

Por otro lado estos pacientes son capaces de producir una gran cantidad de anticuerpos, pues sus linfocitos B están desenfrenados y hay una estimulación antigénica bacilar repetida, evidenciándose un aumento de inmunoglobulinas de la fracción gamma. (8, 26)

### ¿Qué sucede durante la reacción leprosa?

Los primeros trabajos para dilucidar la etiopatogénea de este fenómeno agudo fueron realizados por Wernanbu quien demostró el depósito de inmunoglobulinas y complemento en las paredes vasculares de biopsias de piel de nudosidades. Posteriormente Waters demuestra la presencia de complejos inmunes circulantes. Es así que se llega a proponer que la reacción leprosa es un estado de hipersensibilidad mediado por complejos inmunes (tipo III de la clasificación de Gell y Combs), en el que se unen antígenos bacilares con anticuerpos y con el complemento formando complejos inmunes que se depositan en vasos, piel y órganos atrayendo polimorfonucleares deliberándose enzimas causantes de la inflamación. Prueba de esto es

la detección de anticuerpos contra el bacilo, complejos inmunes circulantes y en tejidos, producción de autoanticuerpos y que los ganglios están repletos de células plasmáticas. (20, 24, 27, 28, 29, 30, 31)

Ahora sabemos que no es el único mecanismo involucrado pues hay evidencias de la participación de la inmunidad celular como son: mayor sensibilidad al dinitroclorobenceno, (24, 25) aumento de células productoras y receptores para IL-2, (22, 23, 24) el hallazgo de transformación linfoblástica y aumento en la respuesta mitogénica, (11, 22) mayor actividad de inhibición de migración de macrófagos, (11, 32) involución de la actividad supresora inducida por concavalina-A, (33, 34) y disminución de células T supresoras circulantes durante este episodio agudo. (17, 18, 35) A nivel de las lesiones cutáneas se ha encontrado disminución de la población de células supresoras y aumento de las colaboradoras. (17, 18, 32, 35)

Todos estos hallazgos nos hablan a favor de una emergencia natural de reactividad transitoria de células T, y se cree que se produce un anticuerpo crítico para la formación de complejos inmunes. (11, 32, 36, 37)

## FORMAS CLINICAS

### LEPRA LEPROMATOSA

Es la forma sistémica de la enfermedad, se caracteriza por presentar múltiples bacilos, inmunológicamente se encuentra una deficiencia en inmunidad celular que se traduce en una prueba de Mitsuda negativa. Histológicamente se observan histiocitos, células espumosas de Virchow y escasos linfocitos. Los principales tejidos afectados son la piel, mucosas y nervios periféricos, aunque puede afectar cualquier órgano exceptuando al sistema nervioso central. Es frecuente que estos pacientes desarrollen episodios agudos llamados reacción leprosa. (7)

Se han descrito dos formas clínicas la lepra lepromatosa nodular o de elementos circunscritos y la lepra lepromatosa difusa. La lepra lepromatosa nodular es la más frecuente y conocida. La lesión primaria son los nódulos o lepromas los cuales suelen ser de diversos tamaños, en un número variable, del color de la piel, pigmentados o eritematosos, de consistencia firme y se localizan principalmente en cara, tronco, nalgas y extremidades, se dice que tienen "fototropismo". Estos son los responsables de la llamada "fascies leonina" cuando se localizan en cara. Es frecuente la afección de los anexos pilosos donde se encuentran los nódulos. Hay algunos nódulos que toman un aspecto muy fibroso llamados nódulos histoides, y se presentan en casos resistentes a las sulfonas.

En esta forma clínica también son frecuentes las placas infiltradas que corresponden a un engrosamiento de la piel con aumento de su consistencia, de color rojo violáceo, hipo o hiperpigmentadas y pueden tener telangiectasias sobre la superficie. Estos cambios le dan a la piel un aspecto edematoso y brillante, con exageración de los pliegues normales. Estas lesiones se pueden observar en cara, tronco y regiones glúteas, se acompañan de trastornos de la sensibilidad y miden de 2 a 20 cms. (1, 2)

La lepra lepromatosa difusa fue descrita en 1851 por Rafael Lucio con el nombre de "lepra manchada o lazarina", y en 1938 el Dr. Fernando Latapí completa su estudio, la clasifica dentro del espectro inmunológico del lado lepromatoso llamándola lepra lepromatosa difusa o lepra de Lucio, nombre con el que la da a conocer al mundo. (1)

Este tipo clínico no se observa en todo el mundo y destaca México por ser el país que más casos tiene, constituyendo el 10 a 15% de los pacientes lepromatosos. Dentro de la República Mexicana el Estado con más casos de lepra lepromatosa difusa es Sinaloa. (1)

Clínicamente se presenta una infiltración difusa de la piel, la cual en un inicio se torna lisa, brillante, turgente y posteriormente se observa un aspecto seco, plegado, escamoso y atrófico. No se presentan elementos circunscritos. Estos cambios son más prominentes a nivel de cara la cual se puede observar redondeada con un aspecto de "aparente buena

salud". En las mejillas se suelen ver telangiectasias y quistes de milium. Los lóbulos del pabellón auricular se alargan y atroflan, hay pérdida de anexos pilosos a nivel de cejas, pestañas y del cuerpo, es raro que se afecte el vello axilar y pubiano, así como el de la cabeza.

De mucosas se afecta principalmente la nasal, y se manifiesta como enrojecimiento y congestionamiento con constipación nasal continúa, salida de mucosidad sanguinolenta o epistaxis cuando se ulcera. Con el tiempo se llega a atrofiar la mucosa presentándose perforación del tabique cartilaginoso confiriendo a la nariz el aspecto de "silla de montar". Estos signos pueden preceder a las manifestaciones cutáneas. Antes de que existieran tratamientos efectivos era frecuente observar la afección de laringe y cuerdas vocales.

En la lepra lepromatosa nodular se pueden presentar nódulos en párpados, conjuntiva y córnea que provocan alteraciones visuales, conjuntivitis crónica, engrosamiento de nervios corneales, iritis e iridociclitis. En los casos difusos es poco frecuente la afección ocular.

Los casos lepromatosos se caracterizan por la abundancia en bacilos, y éstos se pueden encontrar en casi todo el organismo, se han detectado a nivel de hígado, bazo, ganglios linfáticos, riñón, suprarrenales, tiroides, testículo, ovario, próstata, intestino delgado y corazón, aunque generalmente no provocan manifestaciones. También es posible que se encuentren bacilos en las secreciones corporales como saliva, orina, heces, semen, bilis y en sangre. (1, 2)

## **LEPRA TUBERCULOIDE**

Es inmunológicamente hiperérgica, por lo que se encuentra en el polo opuesto al lepromatoso y se considera una forma benigna. Clínicamente se observa afección de piel y sistema nervioso periférico, no hay daño de mucosas, anexos u otros órganos. No se presenta reacción leprosa. Bacteriológicamente no se encuentran bacilos o son escasos, e inmunológicamente la inmunidad humoral está conservada y

la celular es hiperérgica, por lo que la prueba de Mitsuda es positiva. A la histopatología se observa un infiltrado de células epitelioides, gigantes tipo Langhans y abundantes linfocitos formando granulomas tuberculoídes. (7)

Las lesiones cutáneas son placas nodulares, infiltradas, escamosas, de diversas formas con un borde delimitado más elevado y eritematoso limitando una zona central más clara y atrófica. Estos nódulos miden 2 mm. hasta varios cms., tienen un halo eritematoso, son de superficie lisa y brillante, consistencia firme. Las lesiones tienden a ser asimétricas, y se caracterizan por cursar con disminución de la sensibilidad o anestesia; se localizan preferentemente en nalgas, tronco, cara y extremidades. La evolución es muy crónica y tienden a la curación espontánea quedando una zona atrófica y disestésica. (1, 2)

La neuritis hanseniana se caracteriza por aparición lenta e incidiosa y su larga evolución, que aunado al engrosamiento del nervio y una estructura histopatológica específica, así como la presencia de bacilos le dan características propias diferenciables de otras acciones neurales. Las alteraciones neurales son más frecuentes e intensas en los casos tuberculoídes. Afectan las funciones sensitivas, motoras y tróficas.

En las formas tuberculoídes la hipertrofia neural es de tipo nodular, dando la sensación a la palpación de arrosamientos duros, y es en estos casos que se puede presentar la neuritis colicuativa y la calcificación del nervio. Los nervios más afectados son el cubital, mediano, ciático popliteo externo y auricular. (2)

Este tipo de lepra es más frecuente en mujeres, niños y ancianos. Puede presentarse una exacerbación de las lesiones cutáneas preexistentes y de la neuritis que se ha llamado reacción tuberculoíde.

## **CASOS INDETERMINADOS**

Es la forma inicial de la enfermedad que frecuentemente pasa inadvertida, y evoluciona a las formas polares, según el grado de inmunocompetencia del paciente, aunque el tratamiento bloquea su evolución. (7)

No hay afección de mucosas, anexos, órganos ni reacción leprosa. A nivel de piel se encuentran manchas hipocrómicas o eritematohipocrómicas, planas y poco infiltradas, se caracterizan por ser anestésicas, anhidróticas y alopecias, son mal definidas y escasas. Se localizan en tronco, cara, cuello y nalgas. Las neuritis son importantes y tomarán sus características según la evolución del caso.

La bacteriología muestra ausencia de bacilos, o éstos son escasos. A la histopatología se encuentran infiltrados linfohistiocitarios inespecíficos perivasculares, perineurales y perianexiales. Inmunológicamente la respuesta a la leprominorreacción suele ser positiva o negativa, y esta prueba es útil para conocer el fondo inmunológico del caso. (1, 2)

## **CASOS DIMORFOS**

También llamados intermedios, bipolares o borderline, constituyen una forma intermediaria entre los dos grupos polares y en la cual se incluyen todas las formas atípicas e inestables. Estas formas cambian su estado inmune por lo cual sus características clínicas, bacteriológicas, e histopatológicas varían según el polo del espectro al que se acerquen. (7, 38)

Las lesiones cutáneas en esta forma son manchas eritemato parduzcas infiltradas, de borde externo más resaltado pero difuso y no tan nítido como en los casos tuberculoides; son numerosas y simétricas, a veces son muy extensas y dejan entre sí zonas de piel aparentemente normal. Se presentan en cara, brazos, piernas y tronco. Es frecuente el edema en cara y manos, puede haber conjuntivitis, congestión nasal transitoria y afección de anexos. El ataque neural es variable.

Generalmente inicia en una forma súbita sobre piel aparentemente sana y puede acompañarse de malestar general y febrícula. Las lesiones involucionan en 4 a 18 meses con tratamiento aunque también llegan a desaparecer sin tratamiento.

Estos enfermos a su libre evolución generalmente migran al polo lepromatoso, por lo que deben ser tratados como tales. Los casos dimorfos inclinados al polo lepromatoso pueden evolucionar hacia el

polo tuberculoide, a esta recuperación parcial de la inmunidad es a lo que se le llama reacción de reversa. También los casos tuberculoideos pueden migrar hacia el polo lepromatoso por deterioro inmunológico denominándosele reacción de degrado. (1, 2)

## REACCION LEPROSA TIPO II

### ERITEMA NUDOSO LEPROSO

En 1841 Danielssen y Boeck describen la "fiebre leprosa", desde entonces se han utilizado diversos términos para denominar estos episodios agudos, siendo el más aceptado el de reacción leprosa propuesto por Souza Lima y el de reacción tipo II por Jopling y Ridley. (39) Los autores anglosajones prefieren referirse a ella como eritema nudoso leproso.

La reacción leprosa se presenta en pacientes lepromatosos polares y subpolares, para algunos autores también en los dimorfos lepromatosos. Su frecuencia va del 22 al 77%, (2) se sabe que cualquier condición que altere el equilibrio huésped-bacilo puede desencadenarla, entre las cuales se encuentran ingesta de medicamentos como los antileproso, cambios hormonales como embarazo, menstruación y pubertad, cambios de temperatura, estrés y enfermedades interrecurrentes. De todos ellos sin duda las drogas antileprosas son el factor más importante pues actúan al destruir al bacilo y células de Virchow liberándose productos antigénicos que estimulan al sistema inmunocompetente. La mayoría de los pacientes lepromatosos inician con episodios reaccionales después de varios meses de tratamiento. (40)

Este fenómeno tiene una duración de 2 a 4 semanas sin tratamiento, aunque hay casos en los que la reacción leprosa es continúa durante meses, llamados "status reaccional". La reacción leprosa es más frecuente durante la primavera y el otoño, así como en pacientes jóvenes y portadores de la variedad difusa. (2)

Clínicamente se caracteriza por:

- Síntomas generales: éstos pueden ser la primera manifestación y aquejan malestar general, fiebre de hasta 40°C, cefaleas, artralgias, mialgias, náuseas y vómitos.
- Síntomas cutáneos: dentro de éstos se encuentran el eritema nudoso, eritema polimorfo y eritema necrosante.

El eritema nudoso es el síntoma cutáneo más frecuente, se caracteriza por nudosidades que son lesiones profundas, hipodérmicas, dolorosas, resolutivas y de breve duración. Las lesiones evolucionan en semanas y se encuentran en diferentes estadios. Se presentan en miembros inferiores, cara y tronco principalmente. Es un síndrome que puede estar ocasionado por medicamentos, infecciones virales y bacterianas entre otros; sin embargo el eritema nudoso leproso se caracteriza por ser recidivante y más extenso.

En el eritema polimorfo se observan placas eritematosas con pápulas o ampollas que cursan con ardor. Se localizan en tronco y extremidades, evolucionan en 10 a 15 días y al resolverse no dejan cicatriz.

El eritema necrosante o fenómeno de Lucio es una manifestación cutánea casi exclusiva de los casos lepromatosos difusos, en los que se presenta en un 25 a 30%. Fue descrito por Lucio en 1853 y es una vasculitis leucocitoclástica con necrosis de los vasos pequeños de dermis. Inicia con manchas eritematosas mal definidas que se vuelven purpúricas, de color rojo vinoso, tomando formas abigarradas; posteriormente se desarrollan escaras o ampollas y ulceración que resuelve con cicatriz. La evolución de estas lesiones es de 3 a 4 semanas, inician en las piernas y van ascendiendo, cuando llegan a cara se consideran un signo de mal pronóstico. Las lesiones evolucionan en diferentes estadios.

- Síntomas neurales: se exacerbaban las neuritis preexistentes con repercusión en la sensibilidad, troficidad y motilidad.

- Síntomas viscerales: se encuentra hepato y esplenomegalia, orquiepididimitis, iridociclitis y adenomegalias axilares e inguinales. (1, 2, 39)

Dentro de los exámenes paraclínicos destaca el hallazgo de la velocidad de sedimentación globular muy acelerado, es un índice útil para valorar la evolución de la reacción leprosa. Suele encontrarse leucocitosis, anemia, hipergamaglobulinemia, disminución de las fracciones de complemento, falsas reacciones serológicas positivas y autoanticuerpos. Las baciloscopías suelen ser negativas, la lepromina es negativa y a la histopatología se aprecia una vasculitis leucocitoclástica, con intenso infiltrado de polimorfonucleares y linfocitos, escasos bacilos. (41, 42, 43)

Es importante diagnosticar este fenómeno en forma temprana y evitar que se presente repetidamente, pues deteriora el estado general del paciente y facilita depósitos de amiloide en hígado y riñón, así como glomerulonefritis que puede llevar a la insuficiencia renal crónica y muerte del paciente.

Respecto a su etiopatogenia se sabe que se desarrolla un estado de hipersensibilidad mediado por complejos inmunes. Se combinan los antígenos bacilares con anticuerpos que son producidos en exceso, formándose complejos inmunes, los que se depositan a nivel tisular, activando el complemento por vía clásica y alterna. Se atraen polimorfonucleares que liberan enzimas provocando un estado inflamatorio. A favor de este mecanismo está el hallazgo de complejos inmunes y fracciones de complemento en las lesiones y en sangre, detección de anticuerpos contra el bacilo y abundancia de células plasmáticas en ganglios. (20, 27, 28, 29, 39, 44)

Anteriormente no se consideraba la intervención de la inmunidad celular, pero ahora sabemos por evidencia indirecta que juega un papel importante en la génesis de este episodio reaccional. Se ha detectado durante este estadio un aumento de las células productoras y los receptores para IL-2 (22, 23, 24), aumento en la respuesta mitogénica con involución de la actividad supresora inducida por concavalina-A (11, 22, 33, 34), mayor sensibilidad al dinitroclorobenceno (24, 25),

transformación linfoblástica (11, 22, 45), mayor actividad de inhibición de migración de macrófagos (11, 32), disminución de células T supresoras circulantes y tisulares, así como aumento de las colaboradoras, aumento de la actividad de las células "natural-killer". (17, 18, 32, 35)

La modificación de estos índices de respuesta celular traducen la recuperación parcial que se presenta, y se ha postulado que interviene en forma directa o permitiendo la producción de un anticuerpo crítico para la formación de complejos inmunes. (6, 20)

## TRATAMIENTO

Hasta 1941, año en que se utilizan por primera vez las sulfonas en lepra, ninguna medicación había sido realmente eficaz, obteniéndose sólo mejorías sin confirmación bacteriológica o curación en portadores de lepra tuberculoide que como sabemos su historia natural lleva a la resolución espontánea.

La falta de respuesta terapéutica antes de la introducción de las sulfonas motivó el empleo de múltiples modalidades como yoduros, metales, colorantes, vitaminas, vacunas, antibióticos, etc.. (2, 46)

Faget en 1941 utiliza por vez primera las sulfonas (promín) para el tratamiento de los pacientes lepromatosos con buenos resultados. La sulfona madre o diamino-difenil-sulfona fue aplicada eficazmente en 1948, estableciéndose como la droga de elección para el tratamiento de esta enfermedad, por su bajo costo, eficacia y buena tolerancia. La dosis recomendada es de 1 a 2 mg/kg de peso por día. Los inconvenientes de su uso son: acción lenta, producción de reacción leprosa en pacientes lepromatosos y el desarrollo de resistencia. Los efectos colaterales asociados son metahemoglobinemia, anemia, agranulocitosis, síndrome DDS, eritema pigmentado fijo, eritema polimorfo y psicosis. Su acción es bacteriostática. (1, 46)

Diamino-difenil-sulfóxido (acedapsone) es un derivado sulfónico de acción prolongada, se utiliza a razón de 225 mgs. cada 60 a 75 días por vía intramuscular, es útil para trabajo de campo y el principal problema son los niveles sanguíneos bajos que se consiguen y que pueden provocar sulfono-resistencia. (46)

Las sulfonamidas de acción prolongada se utilizan desde 1958, las dosis son de 250 a 500 mgs. por día, pero debido a su alto costo, a los efectos colaterales asociados (Sx Stevens-Johnson) y al desarrollo de resistencia son poco recurridos.

La clofazimina (lamprén) es un colorante derivado de la analina aposafranina, empleado por primera vez por Browne en 1962. La dosis utilizada es de 50 a 100 mgs. por día. Tiene acción antileprosa y antiinflamatoria, por lo cual es útil en la reacción leprosa. Su principal efecto secundario es coloración rojo plomiza de piel y mucosas, que se relaciona con la dosis administrada y desaparece tiempo después de suspender el medicamento. Otros efectos son la disminución de la producción de lágrimas y sudoración, así como trastornos gastrointestinales. Es un medicamento caro, disponible sólo en algunos centros de tratamiento antileproso; su acción es bactericida. (1, 2, 46)

La rifampicina es considerado un medicamento muy efectivo, provoca menos reacción leprosa que las sulfonas. Actúa al bloquear la síntesis de DNA bacteriano; su acción es por lo tanto bactericida. Su principal inconveniente es el alto costo. Se han utilizado dosis de 300 a 600 mgs. por día o de 1200 mgs. como dosis única mensual. Su principal efecto secundario es la hepatotoxicidad.

Es importante la utilización de politerapia para evitar el desarrollo de resistencia, la cual sabemos que se relaciona con tratamientos irregulares, intermitentes o a dosis bajas. Generalmente se utilizan esquemas de tratamiento establecidos, aunque siempre se debe individualizar en cada caso.

Los casos lepromatosos, dimorfos e indeterminados deben ser tratados por tiempo indefinido con algún esquema de terapia combinada. En estos casos se logra la regresión de las lesiones cutáneas y negativización bacilosκόpica en 3 ó 5 años. Los tuberculoides y los indeterminados con Mitsuda positiva se tratan con DDS o clofazimina, algunos autores aseveran que no requieren tratamiento y pueden ser dados de alta al desaparecer las lesiones cutáneas. Para casos con manifestaciones neuríticas se aconseja administrar primero córticoesteroides, 15 a 20 mgs. diarios de prednisona por 2 ó 3 semanas para evitar la paradoja terapéutica por fibrosis cicatrizal, que se puede presentar cuando se inicia con el tratamiento antileproso. (1, 2, 46)

### **TRATAMIENTO DE LA REACCION LEPROSA:**

Antes de 1965 el tratamiento de este evento era sólo sintomático y empírico. Es en este año que Sheskin en Israel utiliza la talidomida con un efecto muy notable. La talidomida es un derivado del ácido glutámico con acción hipnótica, sedante y antiemética. Se utilizan dosis de 100 a 600 mgs. por día al inicio, y 25 a 50 mgs. por día para mantenimiento. Se desconoce su mecanismo de acción, aunque se supone que tiene efecto inmunosupresor y antiinflamatorio, al inhibir la migración de leucocitos y modificar la relación de linfocitos T colaboradores-supresores. Dentro de sus efectos colaterales la teratogenia es el más importante, otros reportados son somnolencia, constipación, impotencia, prurito y neuropatía. Es útil en la reacción leprosa tipo II, pero no tiene acción antileprosa. (5, 46)

Otro medicamento útil en este fenómeno agudo es la clofazimina, pues como ya se comentó tiene acción antiinflamatoria.

Los corticoesteroides están contraindicados, pues si bien es cierto que provocan mejoría rápidamente, también sabemos que al suspenderlos producen rebote y al mantenerlos por largo tiempo corticodependencia. (1, 2, 46)

## OBJETIVO

Identificar y cuantificar el fenotipo predominante de linfocitos en las lesiones cutáneas más frecuentes, las nudosidades de la reacción leprosa. Correlacionando la actividad del fenotipo predominante con el estado de activación de los macrófagos intralesionales. Estas investigaciones van dirigidas a valorar la participación de la respuesta inmune celular en este episodio reaccional.

## HIPOTESIS

Se ha observado que en los pacientes portadores de lepra lepromatosa en estado reaccional los parámetros indicativos de respuesta inmune celular se encuentran elevados, lo cual nos hace plantear su posible participación dentro de este fenómeno.

Si la respuesta inmune celular interviene desencadenando este estado reaccional se deben encontrar sus elementos o sus efectos en las lesiones propias de este estado, y deberán desaparecer o regresar a los valores prereaccionales al resolverse este episodio agudo. Los elementos predominantes en las lesiones reaccionales deberán ser linfocitos T cooperadores activados y sus productos: IL-2, interferón gamma y linfoxina entre algunos mediadores solubles y los efectos podrán ser citotoxicidad celular, activación de macrófagos y bacteriolisis.

El mecanismo por el cual la respuesta inmune se dispara, participa o regula la reacción leprosa se desconoce, aunque podría actuar al producir algún tipo de anticuerpo crítico para la formación de complejos inmunes activadores del complemento, o al ejercer un efecto directo sobre el sustrato tisular. Si se considera esta última posibilidad se tratará de una respuesta deficiente del huésped, pues no hay diferenciación de fagocitos mononucleares a células epitelioides

bacteriológicas, lo cual se explicaría por la persistencia del patrón entremezclado de células cooperadoras-supresoras que inhibe la diferenciación de histiocitos a células epitelioides. Así la distribución de los subtipos de linfocitos en las lesiones, podría ser más importante para la maduración de los macrófagos que los números o proporciones de los mismos en sangre o tejidos.

## **JUSTIFICACION**

La lepra, enfermedad infecciosa crónica, sigue planteando un problema de salud en nuestro país, y a pesar de que se conoce desde hace muchos años, todavía no conocemos a ciencia cierta los mecanismos inmunológicos involucrados en su patogénesis.

La reacción leprosa interrumpe la evolución crónica que caracteriza a esta enfermedad, provocando en el paciente un cuadro agudo con afección sistémica. Creemos que es importante entender la naturaleza de este fenómeno único para evitar su presentación, así como poder proporcionar un tratamiento etiológico.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se trata de un estudio abierto prospectivo de patología clínica. Se incluyeron 6 pacientes diagnosticados como portadores de lepra lepromatosa que se encontraban en estado reaccional y presentaban nudosidades; los cuales acudieron al servicio de Dermatología del Hospital General de México.

Todos los pacientes incluidos fueron del sexo masculino, con edades de 32 a 66 años con un promedio de 46.3 años; captados de la consulta externa en el período comprendido de julio de 1991 a enero de 1992. Se encontraban recibiendo tratamiento antileproso, pero no antireaccional, específicamente talidomida, pues esto los excluía del protocolo.

Para el estudio de los pacientes se les realizó una historia clínica completa, haciendo hincapié en la evolución de la enfermedad, el número y frecuencia de episodios reaccionales así como la duración de éstos. Se investigaron las manifestaciones clínicas de la reacción leprosa que presentaban en el momento de consultar y se valoró la tasa de velocidad de sedimentación globular. Se investigaron los tratamientos antileprosos que reciben, así como otro tipo de medicamentos, enfermedades intercurrentes y cambios ambientales u hormonales para identificar posibles factores desencadenantes del episodio reaccional.

Después de su consentimiento, se le realizaron dos biopsias de piel en huso con bisturí previa anestesia local, las cuales fueron tomadas de piel sin lesiones y de una nudosidad. El tejido obtenido de la nudosidad se partió en dos utilizando una parte para estudio de histopatología con tinción de hematoxilinaeosina y la otra parte junto con la piel que no presentaba lesiones fueron utilizadas para estudios inmunohistoquímicos:

1.- Identificación de las subpoblaciones de linfocitos: Se colocaron en un medio de congelación y se congelaron sobre hielo seco. Las muestras se cortaron con un microtomocriostato a un grosor de 5 micras fijándose con acetona helada. Posteriormente se aplicaron anticuerpos monoclonales de ratón contra antígenos de células CD4 y CD8, después de reaccionar un anticuerpo marcado con peroxidasa de cabra-PO anti-inmunoglobulinas de ratón, por último se contrastaron las preparaciones con hematoxilina de Harris y se montaron en resina para su observación.

2.- Tinción para betagalatosidasa: para esta tinción se fijaron las muestras con glutaraldehído. Las secciones de tejido fijadas y lavadas se incubaron en una mezcla con substrato para betagalatosidasa (5 bromo-4 cloroindoxil-beta-D-galátósido). Posteriormente se tiñeron con fenol-fuchsina y tinción de contraste. Por último se tiñeron con hematoxilina de Harris montándose en resina para su observación.

3.- Tinción para mieloperoxidasa: las muestras se fijaron en glutaraldehído y se incubaron con su substrato: peróxido de hidrógeno y un cromógeno: diaminobencidina.

4.- Tinción para fosfatasa ácida: primeramente se fijaron las muestras con glutaraldehído, para después incubarse con la solución del substrato la cual contenía naftol AS-B1 fosfato disuelto en dimetil-formamida. Como cromógeno se utilizó "fast-red-violet-LB-salt", después de incubarlas se lavaron y se contratiñeron con hematoxilina de Harris, montándose en resina para su observación.

## CASOS CLINICOS

### CASO No. 1

Nombre:	A.M.G.
Sexo:	Masculino
Edad:	61 años
Estado Civil:	Casado
Ocupación:	Albañil
Origen:	El Palmar, Mpio. Zumpango, Gro.
Residencia:	El mismo
Fecha Registro:	3 de julio de 1991
Fecha Diagnóstico:	Octubre de 1990
Diagnóstico:	Lepra lepromatosa nodular
Criterios Diagnóstico:	Mitsuda negativo
	Baciloscopías + +
	Histología compatible con l. lepromatosa

### Cuadro clínico:

Dermatosis con tendencia a la generalización que respeta piel cabelluda, palmas y plantas. Constituida por nódulos de diversos tamaños: de 2 a 15 mm., de consistencia firme, hiperpigmentados, de predominio en cara, tronco y nalgas. Zonas de piel atrófica e hiperpigmentada. Cicatrices de quemaduras en dorso de manos.

Anexos: Alopecia de cola de cejas, vello axilar y pubiano escasos.

Mucosas: Se observa mucosa nasal hiperémica.

Neuromuscular: Anestesia de dorso de pies y tercio inferior de piernas, hipoestesia a nivel de dorso de manos. No se palpan trayectos nerviosos. Atrofia de eminencias tenar e hipotenar así como de lumbricales, adelgazamiento del meñique, el cual se encuentra en flexión.

**Episodios reaccionales:** Refiere presentar el primero en 1989 notando la aparición de "bolitas y fiebre". Niega factores relacionados y no se cuenta con determinación de VSG. Desde abril de 1991 volvió a iniciar con manifestaciones de reacción leprosa, las cuales se han presentado durante seis meses en forma subintrante hasta que consulta nuestro servicio, donde se le encontraron múltiples nudosidades en extremidades inferiores, superiores y cara, hipertermia. El paciente aquejaba de malestar general, mialgias, artralgias y neuritis. La VSG reportó 52 uw.

El paciente niega relación con posibles factores desencadenantes de este cuadro.

**Tratamientos recibidos:** Inició desde octubre de 1990 con 100 mgs. por día de DDS, 50 mgs. por día de clofazimina y 1200 mgs. de rifampicina por mes. En nuestro servicio se agregó talidomida a dosis de 100 mgs. en un inicio y 50 mgs. para mantenimiento.

**Estudio histopatológico: D-703-91**

"La biopsia corta a través de la dermis profunda, epidermis con focos de paraqueratosis, en la porción central del corte se observa un área de necrosis en epidermis y en parte de dermis superficial. En todo el espesor de la dermis se observan focos densos celulares formados por histiocitos vacuolados con citoplasma pálido, focos de grumos aislados en el interior que se tiñen positivamente con Zielh Nielsen, infiltrado inflamatorio linfocitario, se disponen de manera perivascular y perianexial. Además se ven algunas áreas de edema y neoformación de vasos."

Diagnóstico Microscópico: Compatible con lepra lepromatosa en reacción.

**Estudios Inmunohistoquímicos:**

Piel no reaccional: Se observaron pequeños infiltrados en todas las capas de dermis, ninguno de ellos muestra actividad clara de betagalactosidasa (beta-gal). La estructura de los granulomas es fundamentalmente macrófaga. No se ve indicio de reacción inflamatoria. Se observan algunos bacilos granulares. Los pequeños infiltrados muestran macrófagos con actividad moderada de fosfatasa ácida, aunque hay algunas células aisladas que presentan actividad más marcada. El infiltrado carece de actividad de peroxidasa, por lo que parece que los granulomas no contienen polimorfonucleares.

Se encontraron escasas células CD4+, y prácticamente no hay células CD8+, es difícil decir cuáles son más abundantes puesto que ambas son escasas.

Piel reaccional: En dermis media se observan áreas de infiltrado celular más abundante que en la piel no reaccional, incluso se ve una zona de vasculitis con infiltrado mononuclear periférico. No hay actividad de betagalactosidasa y no se distinguen bacilos.

Hay mayor número de macrófagos con actividad de fosfatasa ácida y la actividad enzimática parece ser más intensa que en la piel no reaccional. Tampoco se encuentran células peroxidasa positivas. En el infiltrado inflamatorio el número de células CD4+ está definitivamente aumentado, estas células tienen apariencia linfoide. El número de células CD8+ es menor, se tiñen débilmente.

## CASO No. 2

Nombre:	R.C.S.
Sexo:	Masculino
Edad:	32 años
Estado Civil:	Casado
Ocupación:	Chofer
Origen:	Estación Manuel, Tamaulipas
Residencia:	Tampico, Tamps.
Fecha Registro:	25 de julio de 1991
Fecha Diagnóstico:	1986
Diagnóstico:	Lepra lepromatosa difusa
Criterios Diagnóstico:	Mitsuda negativo
	Baciloscopías +
	Histología compatible con l. lepromatosa
	Cuadro clínico:

Dermatosis diseminada a cabeza y extremidades, de cara afecta pabellones auriculares; extremidades superiores e inferiores en todas sus caras. Constituida por piel de aspecto seco, plegada, con zonas de atrofia e hiperpigmentación. Pabellones auriculares alargados y atróficos. En extremidades cicatrices de quemaduras.

Anexos: Madarosis de cejas y pestañas.

Mucosas: Antecedente de cuadros de rinitis crónica y epistaxis en 1988. Se aprecia mucosa nasal eritematosa.

Neuromuscular: Zonas de hipoestesia a nivel de caras internas de antebrazos y tercio distal de piernas.

Dentro del estudio médico general destaca la presencia de ginecomastia. Antecedente de diagnóstico de esterilidad en 1988.

**Episodios reaccionales:** El primero lo presentó en el año de 1988 refiriendo la presencia "de bolitas y úlceras" acompañado de hipertermia. No recuerda si se relacionó con algún factor desencadenante. Reinicia con las mismas manifestaciones cutáneas aunadas a mialgias, disminución de peso, artralgias y malestar general en noviembre de 1990; estos síntomas se presentaron en forma remitente hasta que consulta a nuestro servicio en el mes de julio de 1991, encontrándose en esa ocasión una VSG de 50 uw; a la exploración se apreciaban múltiples nudosidades diseminadas y dolorosas. El paciente negaba alguna situación que pudiera relacionarse como factor precipitante de este episodio.

**Tratamientos anteriores:** Inició tratamiento antileproso en el año de 1986 a base de DDS 100 mgs. por día y rifampicina 1200 mgs. semanales, hasta 15 días antes de consultarnos cuando se le aumenta la dosis de este último medicamento a 600 mgs. por día. A su manejo se agregó desde julio de 1991 clofazimina 50 mgs. por día y talidomida iniciando con 100 mgs. y 50 mgs. para mantenimiento; ajustando la dosis de rifampicina a 1200 mgs. por mes.

#### **Estudio Histopatológico: D-804-91**

"Epidermis con aplanamiento de procesos interpapilares e hiperpigmentación de la capa basal. En todo el espesor de la dermis y en el tejido celular subcutáneo se observan focos densos de infiltrado inflamatorio formado por histiocitos vacuolados con citoplasma abundante y pálido, observando en su interior grumos (Zielh Nielsen+), linfocitos que se disponen en áreas con predominio perianexial, perivascular y perineural. Entre los globulillos de tejido adiposo se observan focos densos de infiltrado inflamatorio de las mismas características antes señaladas y algunos vasos de paredes gruesas invadidos por el infiltrado".

Diagnóstico microscópico: compatible con lepra lepromatosa en reacción.

### **Estudios inmunohistoquímicos:**

**Piel no reaccional:** Se observan granulomas formados por células que presentan escasa actividad betagalactosidasa. Macrófagos con escasos bacilos, la mayor parte de ellos granulares; actividad fosfatasa ácida variable y peroxidasa negativa, aunque en la parte central de algunos granulomas profundos se encuentran células con actividad de peroxidasa.

El número de células CD4+ es mayor a nivel de los granulomas así como las células CD8+, apreciándose una proporción similar.

**Piel reaccional:** También aquí las células con actividad betagalactosidasa son escasas. Se aprecian macrófagos con escasos bacilos. A diferencia de la biopsia de piel no reaccional aquí los granulomas son menos extensos, están más localizados.

Se observan macrófagos con actividad variable de fosfatasa ácida y ausencia de actividad de peroxidasa.

El número de células CD4+ y CD8+ es menor que en la piel no reaccional, se encuentran en una proporción similar.

### **CASO No. 3**

Nombre:	F.M.R.
Sexo:	Masculino
Edad:	66 años
Estado Civil:	Casado
Ocupación:	Desempleado
Origen:	Zahuayo, Mich.
Residencia:	Ecatepec, Edo. de México

Fecha Registro: 26 de agosto de 1991  
 Fecha Diagnóstico: 7 de agosto de 1991  
 Diagnóstico: Lepra lepromatosa difusa  
 Criterios Diagnóstico: Mitsuda negativo  
 Baciloscopías + + +  
 Histología compatible con l. lepromatosa  
 Cuadro clínico:

Dermatitis diseminada a extremidades inferiores afectando el tercio inferior de ambas piernas y plantas. Constituida por coloración eritemato-violácea, exulceraciones en número de ocho, de diversos tamaños (.5-4 cms.) cubiertas por costras meliséricas y con abundante exudado purulento. Evolución de 45 días posterior a quemadura con agua caliente.

Anexos: el resto de piel se observa con un aspecto seco, plegado y escamoso, que es más marcado a nivel preauricular y abdominal. Alternando con zonas atróficas. Alopecia difusa en cabeza y cola de cejas, pestañas escasas.

Mucosas: tabique nasal hundido y desviado.

Neuromuscular: refiere parestesias en extremidades inferiores y superiores. Engrosamiento del nervio auricular y cubital.

Zonas de hipoestesia y anestesia alternadas a nivel de caras internas y externas de ambos antebrazos así como en muslos y piernas. Disminución de fuerza de ambas manos. Disminución de masa muscular en forma generalizada, atrofia de músculos inter-óseos, eminencias tenar e hipotenar.

**Episodios reaccionales:** Inicia con el primero en el mes de agosto de 1991, con el antecedente de iniciar 15 días antes con tratamiento antileproso. Se manifestó con múltiples nudosidades diseminadas y dolorosas, exacerbación de la neuritis, malestar general e hipertemia; determinándose una VSG de 52 uw.

**Tratamientos recibidos:** inició el 9 de agosto de 1991 con DDS a razón de 100 mgs. por día, clofazimina 50 mgs. por día y rifampicina 1200 mgs. por mes. Al presentar la reacción leprosa el 26 de agosto se agrega talidomida con una dosis inicial de 100 mgs. por día hasta su control, disminuyéndose a 50 mgs.

#### **Estudio histopatológico: D-961-91**

"La epidermis muestra aplanamiento de procesos interpapilares. En dermis superficial y media se observan focos de histiocitos vacuolados de citoplasma pálido con grumos discretos que se interpretan como bacilos (Fite Faraco) que se disponen de manera perivascular y perianexial, rodeado de infiltrado inflamatorio linfohistiocitario; a nivel de dermis profunda entre los globulillos del tejido graso se observan focos de histiocitos vacuolados de citoplasma pálido abundante, con infiltrado inflamatorio linfohistiocitario perivascular conteniendo neutrófilos, polvo nuclear que en áreas invade las paredes vasculares, en algunos cortes en la porción profunda se observan vasos de paredes gruesas en parte trombosados, observándose además edema y algunos grumos fibrinoides entre los haces de colágena"

**Diagnóstico microscópico:** lepra lepromatosa en reacción leprosa tipo eritema nudoso.

#### **Estudios inmunohistoquímicos:**

**Piel no reaccional:** La actividad betagalactosidasa de los granulomas superficiales, de la dermis media y profunda, es escasa, menor que en la piel reaccional. Se encuentran bacilos en su mayor parte granulares o fragmentados. Hay actividad intensa de fosfatasa ácida y no se encuentra diferencia entre la piel reaccional y la no reaccional. Hay ausencia de células peroxidasa positivas. Hay menos células CD4+ que en la piel reaccional, así como células CD8, predominan las células CD4. Su distribución es al azar.

**Piel reaccional:** La actividad de betagalactosidasa se encuentra principalmente en los granulomas que se encuentran en la parte superficial de dermis; los granulomas de la dermis media y profunda,

presentan vestigios de esta actividad enzimática. En todos los casos se encuentran bacilos, en su mayor parte fragmentados. Como ya comentamos la actividad de fosfatasa ácida es intensa. En los granulomas de la parte más profunda de la dermis se aprecia intensa actividad de peroxidasa y las células positivas para esta enzima se observan en acúmulos periféricos a granulomas, en infiltrados de células mononucleares y aisladas en la dermis profunda. La distribución de las células CD4+ es entremezclada con otras células del granuloma y en algunos casos se sitúan en la periferia. Como en casos anteriores el número CD8+ es menor que CD4+, y la proporción de células en ambas biopsias (reaccional y no reaccional) es similar.

#### CASO No. 4

Nombre:	V.M.D.B.
Sexo:	Masculino
Edad:	45 años
Estado Civil:	Unión Libre
Ocupación:	Campesino
Origen:	Oturo Churumuco, Mich.
Residencia:	El mismo
Fecha Registro:	30 de agosto de 1991
Fecha Diagnóstico:	Abril de 1990
Diagnóstico:	Lepra lepromatosa nodular
Criterios Diagnóstico:	Mitsuda negativo
	Baciloscopías + + +
	Histología compatible con l. lepromatosa
	Cuadro clínico:

Dermatosis diseminada cabeza y tronco afectando de cara regiones ciliares, frente y pabellones auriculares; de tronco torax en su cara anterior y regiones glúteas. Constituida por nódulos de diversos tamaños (.5 a 1 cm.), de consistencia firme, color eritemato pigmentado. Placas infiltradas desde 2 hasta 10 cm., pigmentadas y de bordes bien limitados. Pabellones auriculares alargados e indurados.

Anexos: sin datos anormales.

**Mucosas:** Refiere congestión nasal continúa con rinorrea hialina de varios años de evolución. A la exploración se aprecia mucosa nasal eritematosa.

**Neuromuscular:** Zonas de anestesia e hipoestesia en regiones palmares y cara anterior de antebrazos. Engrosamiento de nervios cubitales. Hipotrofia de regiones tenar e hipotenar.

**Episodios reaccionales:** El primer episodio referido se presentó en marzo de 1990 notando la aparición de nudosidades, hipertermia, malestar general y disminución de peso, determinándose en esa ocasión una VSG de 52 uw. El segundo fue en octubre de 1990 presentando nudosidades e hipertermia, encontrándose una VSG de 50 uw. Un mes después se repitió el episodio aparentemente con las mismas manifestaciones y una VSG de 59 uw. En 1991 presentó dos cuadros de reacción leprosa, el primero en febrero refiriendo que se manifestó con nudosidades e hipertermia con una VSG de 48 uw; y el segundo en agosto con las mismas manifestaciones; la VSG fue de 41 uw.

**Tratamientos anteriores:** Desde abril de 1990 inició con DDS a razón de 100 mgs. por día, rifampicina 1200 mgs. por mes y talidomida iniciando con 100 mgs. y 50 mgs. para sostenimiento. En marzo de 1991 se agrega clofazimina a dosis de 100 mgs. cada tercer día.

### **Estudio Histopatológico: D-992-91**

"Epidermis con áreas de aplanamiento de procesos interpapilares, a nivel de la dermis superficial y media se observan grupos de histiocitos vacuolados con citoplasma abundante y pálido, algunos presentan en el interior de su citoplasma grumos aislados que se interpretan como bacilos (Fite Faraco), los cuales se disponen de manera perianaxial, perivascular y perineural; a nivel de dermis profunda y entre los septos y lobulillos de tejido adiposo se observan focos densos de histiocitos vacuolados con citoplasma abundante rodeados de infiltrado

inflamatorio linfocitario conteniendo algunos neutrófilos, en algunos cortes se observan fragmentos de nerviecillos invadidos por el infiltrado antes descrito".

Diagnóstico microscópico: Compatible con lepra lepromatosa nodular en reacción leprosa tipo eritema nudoso.

### **Estudios Inmunohistoquímicos:**

**Piel no reaccional:** Hay gran cantidad de infiltrados pequeños en la dermis media y profunda, pero no hay actividad de betagalactosidasa. Los granulomas muestran moderado número de bacilos con apariencia granular y los macrófagos de estos infiltrados tienen una actividad moderada de fosfatasa ácida. No se observa actividad de peroxidasa. Escaso número de células CD4+ en los pequeños granulomas. Se encuentran entremezcladas con las otras células del granuloma. El número de células CD8+ es similar a CD4+, y es menor que en piel reaccional, pues hay menos granulomas, no muestran ninguna distribución particular.

**Piel reaccional:** Los granulomas son más abundantes que en la piel no reaccional, son más grandes y confluyen, se encuentran localizados en la dermis profunda y tienen una apariencia vacuolada. El número de bacilos es mayor que en la piel no reaccional, observándose infinidad de globias, la mayor parte de ellas formadas por bacilos granulares. Hay algunas células con actividad betagalactosidasa en los granulomas, pero no se nota una correlación entre la presencia de la enzima y los bacilos granulares. La actividad de fosfatasa ácida es más intensa que en la piel no reaccional en algunos granulomas.

Hay actividad de peroxidasa en la zona más profunda de la dermis, a nivel de los granulomas localizados en tejido celular subcutáneo.

El número de células CD4+ por granuloma es mayor y tienen la apariencia de linfocitos, esto mismo sucede con las células CD8+. El número mayor de células probablemente sea debido a que los granulomas son más grandes. Predominan las células CD4+, y ambas tienen una distribución al azar.

**CASO No. 5**

**Nombre:** F.M.P.  
**Sexo:** Masculino  
**Edad:** 36 años  
**Estado Civil:** Unión Libre  
**Ocupación:** Colocador de vidrios  
**Origen:** Tamazulapa, Mpio. Miahuatlán, Oax.  
**Residencia:** Atizapán de Zaragoza, Edo. de México  
**Fecha Registro:** 9 de septiembre de 1991  
**Fecha Diagnóstico:** Abril de 1987  
**Diagnóstico:** Lepra lepromatosa nodular  
**Criterios Diagnóstico:** Mitsuda  
 Baciloscopías +  
 Histología compatible con l. lepromatosa  
 Cuadro clínico:

Dermatosis diseminada a cabeza, tronco y extremidades. De cabeza afecta cara, de tronco tórax por sus dos caras y nalgas; extremidades superiores e inferiores en todas sus caras.

Constituida por placas eritemato pigmentadas de 1 a 3 cms., infiltradas, bordes bien limitados. Nódulos de .5 hasta 2 cms., de consistencia dura, del color de la piel y pigmentados, predominan en cara. Cicatrices residuales de tipo varioliforme.

**Anexos:** Pabellones auriculares alargados e infiltrados. Cejas y pestañas pobladas.

**Mucosas:** Constipación nasal ocasional, sin alteraciones a la exploración.

**Neuromuscular:** Se palpan engrosados los nervios cubitales. Zonas de hipoestesia alternadas con anestesia en caras internas de antebrazos,

dorso de manos, porciones inferiores de ambas piernas y dorso de pies. Atrofia de regiones tenar.

En este paciente resalta el desarrollo de diabetes secundaria al uso de esteroides en 1988, controlado con hipoglucemiantes orales. Actualmente sus determinaciones de química sanguínea se encuentran en un rango de valores normales.

**Episodios reaccionales:** El primero lo presentó en abril de 1987 con la presencia de múltiples nudosidades e hipertermia, en el mismo año, en el mes de noviembre reaparecen las nudosidades e hipertermia, pero a decir del paciente el cuadro fue más intenso, cursó con malestar general y neuritis. Aparentemente se mantuvo controlado hasta mayo de 1988 que reinicia con la sintomatología y acude a nuestro hospital, diagnosticándosele lepra lepromatosa nodular en reacción leprosa tipo eritema nudoso y eritema polimorfo, determinándose una VSG de 57 uw. En el mismo año refiere episodios reaccionales en agosto y noviembre. Desde esa fecha hasta que fue incluido en el estudio presentó múltiples episodios subintrantes, a decir del paciente incontables.

El 9 de septiembre de 1991 acude a control a nuestro servicio con múltiples nudosidades diseminadas, acompañadas de hipertermia, encontrándose una VSG de 55 uw. No relaciona la aparición de los cuadros de reacción leprosa con factores desencadenantes.

**Tratamientos anteriores:** Inicia tratamiento antileproso en noviembre de 1987 con DDS de 100 mgs. al día y rifampicina 600 mgs. al día. Para el tratamiento de los cuadros de reacción leprosa se le administró desde abril de 1987 prednisona en dosis fluctuantes desde 5 hasta 50 mgs., y por períodos de tiempo no bien definidos, pues el paciente se la autoadministraba. Aparentemente dejó de tomarla en agosto de 1988. Se inició talidomida en mayo de 1988 y se ha manejado con dosis de 50 hasta 200 mgs. por día.

**Estudio histopatológico: D-1028-91**

"Lesión que muestra epidermis con acantosis moderada regular con anastomosis de algunos procesos interpapilares. A nivel de dermis superficial y media se observan grupos de histiocitos vacuolados con citoplasma abundantemente pálido, algunos de los cuales presentan en el interior de su citoplasma, grumos aislados y en grupos que se interpretan como bacilos (Fite Faraco) los cuales se disponen de manera perianexial, perivascular y perineural. A nivel de dermis profunda y entre los septos y lobulillos de tejido adiposo, se observan focos densos de histiocitos vacuolados con citoplasma abundante rodeados de infiltrado inflamatorio linfohistiocitario, conteniendo algunos neutrófilos, capilares dilatados".

Diagnóstico microscópico: Compatible con lepra lepromatosa nodular en reacción leprosa tipo eritema nudoso.

**Estudios Inmunohistoquímicos:**

Piel no reaccional: Se encuentra escasa actividad de betagalactosidasa y sólo en células aisladas. En los granulomas se encuentran bacilos granulares, y células con aspecto macrofágico con actividad escasa de fosfatasa ácida. El número de células CD4+ es menor que en la piel reaccional y es difícil encontrar células CD8 pues son muy escasas.

Piel reaccional: También se encuentra escasa actividad de betagalactosidasa en células aisladas y algunos granulomas. En la mayor parte de los granulomas se observan bacilos fragmentados y células con aspecto macrofágico con actividad de fosfatasa ácida en grado variable, es decir, en un granuloma hay células con mayor actividad enzimática que otras, pero la mayor actividad de fosfatasa ácida se encuentra en la dermis profunda y se asocia siempre con destrucción tisular. No se observan infiltrados con actividad de peroxidasa.

Hay un aumento de células CD4+, esto pudiera deberse a que el tamaño de los granulomas es mayor que en la piel no reaccional o ser un aumento real. La proporción de células CD8+ es menor.

**CASO No. 6**

**Nombre:** O.C.S.  
**Sexo:** Masculino  
**Edad:** 38 años  
**Estado Civil:** Casado  
**Ocupación:** Músico  
**Origen:** Mineral de Guadalupe, Guerrero  
**Residencia:** Acapulco, Gro.  
**Fecha Registro:** 23 de octubre de 1991  
**Fecha Diagnóstico:** Abril de 1987  
**Diagnóstico:** Lepra lepromatosa nodular  
**Criterios Diagnóstico:** Mitsuda -  
 Baciloscopías + +  
 Histología compatible con l. lepromatosa  
**Cuadro clínico:**

Dermatitis con tendencia a la generalización, afecta cabeza, cuello, tronco y extremidades, respetando piel cabelluda, palmas y plantas. Constituida por múltiples nódulos de aproximadamente .5 cm., de consistencia semidura, del color de la piel, superficie lisa y brillante; algunos confluyentes. Placas infiltradas eritemato violáceas de 3 a 5 cms. bien limitadas, de predominio en nalgas y extremidades inferiores.

**Anexos:** Alopecia de cola de cejas y pestañas.

**Mucosas:** Refiere rinitis crónica. Tabique nasal desviado a la izquierda, a la exploración mucosa nasal hiperémica.

**Neuromuscular:** Engrosamiento de nervios cubitales. Zonas de hipoestesia y anestesia alternadas en caras externas de antebrazos, caras internas de muslos y ambas regiones plantares.

**Episodios reaccionales:** El primer episodio reaccional fue en 1986 con la presencia de nudosidades, hipertermia y malestar general. En abril de 1987 presenta el segundo episodio que lo lleva a consultar a nuestro servicio, fecha en que se le diagnostica portador de la enfermedad de Hansen. En esa ocasión presentaba múltiples nudosidades, ataque al estado general, artralgias, mialgias e hipertermia, se encontró una VSG de 65 uw.

Durante el año de 1988 refiere haber presentado tres cuadros de reacción leprosa, en febrero, mayo y octubre, permaneciendo asintomático hasta noviembre de 1989 cuando reinicia con manifestaciones agudas, las cuales se presentaron en forma subintrante hasta noviembre de 1990. El segundo episodio reaccional fue en junio de 1991 y en octubre de 1991 fue el último, momento en el que fue incluido en nuestro estudio. En esta ocasión presentaba algunas nudosidades diseminadas, hipertermia, malestar general, artralgias y mialgias, determinándose una VSG de 59 uw.

**Tratamientos anteriores:** Inició tratamiento antileproso en abril de 1987 con DDS 100 mgs. por día, rifampicina 1200 mgs. por mes y talidomida de 50 a 100 mgs. por día. En octubre de 1981 se agregó a su manejo clofazimina a dosis de 100 mgs. por día.

#### **Estudio Histopatológico: D-1220-91**

"La epidermis muestra acantosis moderada irregular observándose algunos pliegues interpapilares abultados y focos de hiperpigmentación de la capa basal. A nivel de la dermis superficial y media se observan focos discretos de infiltrado inflamatorio linfocitocitario conteniendo grupos de histiocitos vacuolados con citoplasma abundante y pálido, algunos de los cuales mostraron con la tinción de Fite Faraco grumos rojizos que se interpretan como fragmentos de bacilos; en la dermis profunda y tejido celular subcutáneo se observan focos densos de infiltrado inflamatorio linfocitocitario conteniendo neutrófilos y grupos de histiocitos vacuolados con citoplasma espumoso, en algunas áreas se disponen de manera perivascular, perianexial y perineural".

**Diagnóstico microscópico:** Compatible con lepra lepromatosa en reacción leprosa tipo eritema nudoso.

### **Estudios Inmunohistoquímicos:**

**Piel no reaccional:** En la dermis profunda se ven macrófagos con actividad de betagalactosidasa entremezclados con otros negativos. Abundantes macrófagos con gran número de bacilos fragmentados. La actividad de fosfatasa ácida existe en macrófagos de granulomas, no se observan células con actividad de peroxidasa. Las células CD4 y CD8 son menos abundantes que en la piel reaccional, tienen una distribución al azar y predominan CD4 sobre CD8.

**Piel reaccional:** Hay menos células betagalactosidasa positivas en los granulomas, pero abundan aisladas. Se observan macrófagos con bacilos fragmentados. La actividad de fosfatasa está presente en la mayoría de los macrófagos de los granulomas, en muchos la actividad es intensa. En las zonas de necrosis hay discreta actividad de peroxidasa. Hay más células CD4 en piel reaccional que en la no reaccional, las células positivas son linfocitos, las células CD8 también son más abundantes. Las células CD4 predominan sobre las CD8.

## **RESULTADOS**

Se estudiaron 6 pacientes diagnosticados como portadores de lepra lepromatosa, 4 de la variedad nodular y 2 difusos. Todos los pacientes presentaban cuadro de reacción leprosa tipo eritema nudoso leproso.

Los 6 pacientes incluidos fueron del sexo masculino, lo cual apoya la incidencia por sexos que se observa en este tipo de lepra.

Las edades de los pacientes fluctuaron de 32 a 66 años, con un promedio de 46.3, dato acorde con la edad de presentación observada por diversos autores en este fenómeno.

Es difícil poder valorar el número de episodios reaccionales que han presentado así como factores desencadenantes, a excepción de los casos de reciente diagnóstico en los cuales sí es posible cuantificarlos. Esto se explica por la frecuencia de presentación, así como la escasa sintomatología con que llegan a presentarse, y la evolución en forma subintrante; motivos que impiden que el paciente tenga conocimiento exacto de estos fenómenos.

En ningún caso los pacientes relacionaron alguna situación como desencadenante de la reacción, aunque en los casos de reciente diagnóstico que iniciaron terapia antileprosa suponemos que ésta sea el factor relacionado. Esto nos hace pensar que uno de los factores disparadores más importantes son los medicamentos antileproso, hallazgo reportado por diversos leprólogos.

La VSG durante los episodios agudos fluctuó entre 41 y 59 uw, con un promedio de 51.5. El hallazgo de VSG elevada en estos pacientes confirma que es un índice útil para diagnóstico y evolución de la reacción leprosa. En los casos en que se contó con determinaciones previas, también tomadas durante fenómenos reaccionales este índice se encontró elevado en forma significativa.

Las manifestaciones de reacción leprosa más frecuentes en los pacientes que estudiamos fueron:

Nudosidades 100%, elevaciones térmicas 100%, malestar general 83.3%, mialgias 66.6%, artralgias y neuritis en un 33.3%.

Es de hacer notar que el único signo cutáneo observado fue el eritema nudoso, y que se acompañó en todos los casos de síntomas generales, sólo en dos casos se presentaron manifestaciones neurológicas, y en ningún caso se encontraron manifestaciones viscerales.

Las drogas antileprosas que recibieron los pacientes fueron:

DDS 100%, rifampicina 100%, clofazimina 83.3%. Para tratamiento de la reacción leprosa 4 pacientes (66.6%) habían recibido con

anterioridad talidomida, aunque en el momento de inclusión en el estudio no la estaban tomando. Se observó que la DDS fue la droga con que se inició la terapéutica antileprosa en todos los pacientes, y es probablemente la que con más frecuencia desencadenó estos cuadros reaccionales, como ya se ha reportado

Todos los pacientes provienen de zonas endémicas de lepra, lo cual confirma que la lepra sigue situándose en focos epidemiológicos en nuestro país.

Respecto a los estudios inmunohistoquímicos se encontró:

1. Granulomas. El número de granulomas y su tamaño invariablemente fue mayor en las biopsias de piel reaccional que en la piel no reaccional. La composición celular en los dos casos consistió de células mononucleares (linfocitos e histiocitos) y ocasionalmente se encontraron polimorfonucleares.
2. Bacilos. Todas las lesiones estudiadas, reaccionales y no reaccionales, presentaban bacilos en diversos grados de destrucción. Predominaron los fragmentos de bacilos que conservaron su ácido resistencia. En la mayoría de los casos, el número de bacilos o sus fragmentos fueron más abundantes en los granulomas de la piel reaccional.
3. Linfocitos. Las células predominantes tanto en la piel reaccional como en la no reaccional, fueron CD4+. El número de células CD4+ fue mayor en la piel reaccional que en la no reaccional pero esto puede estar en función de la fracción granuloma en cada caso. Comparadas con las células CD4+, las células CD8+ fueron escasas tanto en la piel reaccional como en la no reaccional.
4. Fosfatasa ácida. Esta enzima es un marcador de células fagocíticas en general, y estuvo presente siempre que hubieron histiocitos o macrófagos en los granulomas. La actividad de fosfatasa ácida fue más elevada en los granulomas reaccionales que en los no reaccionales. Aunque esto también puede estar en función del tamaño de la fracción granuloma. En algunos de los

granulomas de la piel reaccional hubieron células aisladas (en algunos casos abundantes) con intensa actividad de fosfatasa ácida. Probablemente estas células con intensa actividad sean células activadas, en el proceso de destrucción de los bacilos de la lepra.

5. Betagalactosidasa (B-Gal). En modelos animales de enfermedades micobacterianas, tuberculosis en conejos y lepra en los ratones, es una enzima que aparece sólo en células fagocíticas mononucleares en estado activado. En las enfermedades mencionadas, la activación bioquímica o metabólica de estas células ocurre como consecuencia de la influencia de la respuesta inmune celular, a través de las linfocinas: factor activador de macrófagos, factor inhibidor de la migración de macrófagos, e interferón gamma entre otras.

La presencia de células B-Gal+ fue muy escasa en todas las muestras estudiadas. Se observó discreto aumento de células B-Gal+ en los granulomas de piel reaccional comparado con piel no reaccional. El contenido en células B-Gal+ fue similar en algunas lesiones reaccionales y en la reacción positiva al PPD que se utilizó como control. Llamó la atención que los granulomas que contuvieron células B-Gal+ fueron aquellos adyacentes (y distribuidos paralelamente) a la epidermis.

6. Mieloperoxidasa (MPO). Esta es una enzima presente sólo en leucocitos polimorfonucleares, (los macrófagos la pierden al madurar) e indica su presencia en los sitios de lesión. No se encontraron infiltrados de polimorfonucleares en las muestras de piel no reaccional y reaccional. Tampoco se observaron estas células en los pequeños granulomas de la reacción al PPD. En 2 de los 6 casos de piel reaccional estudiados, se encontró actividad de MPO en el centro de los granulomas de la dermis profunda pero fue difícil establecer el tipo de células participantes ya que éstas no fueron exclusivamente polimorfonucleares. Los polimorfonucleares no fueron participantes importantes de la reacción leprosa, pero sí estuvieron involucrados en la necrosis de los granulomas.

La hipótesis de que la reacción leprosa tiene una participación importante de la respuesta inmune celular, sólo se ve parcialmente apoyada por nuestros resultados. La hipótesis predecía que debería haber un predominio de linfocitos CD4+ (sobre CD8+), una marcada activación de macrófagos y una considerable destrucción de bacilos de la lepra.

El predominio de células CD4+ quedó bien establecido, pero la escasés de células CD8+ en los granulomas reaccionales y no reaccionales nos lleva a considerar la eficiencia del reactivo anti-CD8, y la necesidad de incluir en el estudio algunas biopsias de piel lepromatosa no reaccional donde las células CD8+ deberían de predominar sobre las CD4+.

La activación de macrófagos fue sugerida por la actividad de fosfatasa ácida predominante en las lesiones reaccionales pero no fue apoyada por los resultados con la betagalactosidasa. Es posible que la modesta actividad de betagalactosidasa observada se deba a que la biopsia se tomó en un momento anterior o posterior al momento de máxima activación bioquímica de los macrófagos, o a la posibilidad de que los macrófagos repletos de bacilos o sus productos de destrucción, no respondan a los estímulos activadores como lo hacen los macrófagos no parasitados, menos parasitados, o aquellos con menor tiempo de parasitación. Se podría investigar la máxima activación de macrófagos incluyendo en el estudio una biopsia de una reacción positiva de Mitsuda en lugar de la reacción al PPD puesto que consideramos que la activación bioquímica de los macrófagos debe requerir de un tiempo crítico (probablemente de varios días o semanas) para su establecimiento y expresión. Para valorar la respuesta de los macrófagos parasitados se pueden estudiar biopsias de lepra tuberculoide y de lepra lepromatosa borderline, donde debe existir una respuesta inmune celular operante o residual.

## DISCUSION

La reacción leprosa, tipo eritema nudoso leproso se presenta en el 22 a 77% (2) de los pacientes portadores de lepra lepromatosa. Es aceptado que este fenómeno agudo se relaciona con un estado de hipersensibilidad mediado por complejos inmunes desde que Wemanbu demostró la presencia de inmunoglobulinas y fracciones de complemento en las paredes vasculares de la piel afectada, y posteriormente se detectaron complejos inmunes circulantes (20, 24, 27, 28, 29, 30, 31).

Es así que se consideraba que era un fenómeno mediado por inmunidad humoral sin valorar la participación de la inmunidad celular. Al observar que durante este episodio se modifican los índices de respuesta celular con respecto al estado no reaccional se plantea su posible participación y se trata de dilucidar cómo interviene. Dentro de las modificaciones de la respuesta inmune celular que se han reportado por diversos autores se encuentran: mayor sensibilidad al dinitroclorobenceno (24), aumento de células productoras y receptores para IL-2 (18, 26) aumento de la respuesta linfoblástica y proliferación clonal (11, 22, 45), recuperación de la linfólisis mediada por macrófagos y mayor actividad de factor inhibidor de macrófagos (32, 47), disminución de la actividad supresora inducida por Con-A (33) aumento de la actividad de las células "natural-killer" (24), a nivel de las lesiones cutáneas hay disminución de células supresoras y aumento de colaboradoras, hallazgo que no siempre correlaciona con los valores sanguíneos (17, 18, 32, 35, 47).

Nosotros apoyando nuestras hipótesis encontramos predominio de las subpoblaciones de linfocitos T CD4+ o colaboradores sobre los CD8+ o supresoras. Hallazgo que como ya mencionamos es apoyado por la mayoría de los autores.

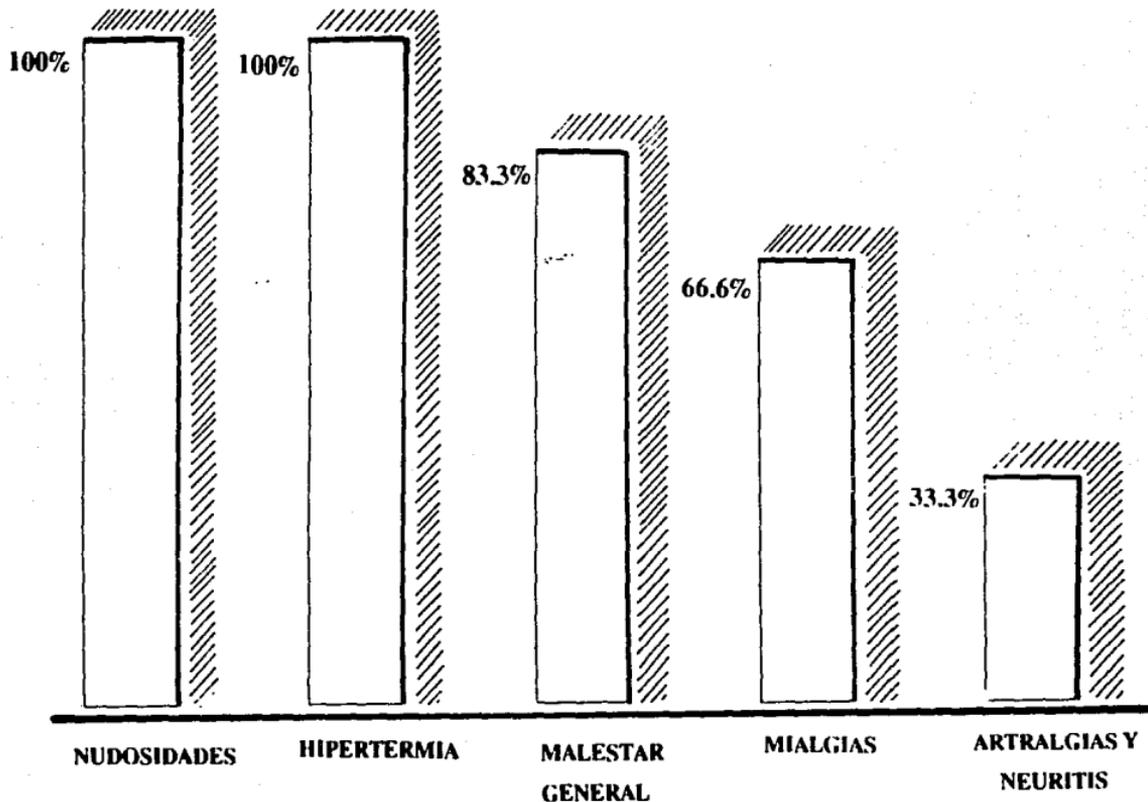
No se encontraron indicios de la participación de macrófagos, pues la actividad de betagalactosidasa fue muy escasa, creemos que esto se relaciona con el tiempo de evolución de las lesiones y no excluye que éstos intervengan dentro de la reacción leprosa. Sabemos que la

respuesta inmune es un fenómeno evolutivo, y que el eritema nudoso leproso no es la excepción, se han reportado variaciones en las subpoblaciones celulares de las nudosidades, correlacionándose con el tiempo de evolución (32).

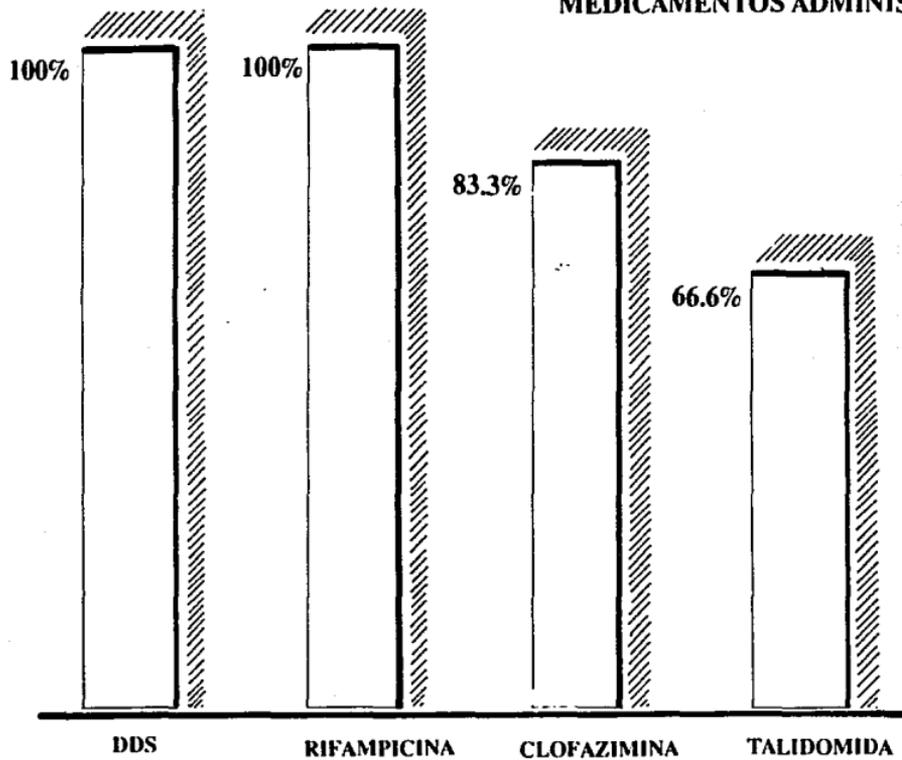
## CONCLUSIONES

- La manifestación cutánea más frecuente de la reacción leprosa tipo II es el eritema nudoso, y fue la única manifestación cutánea observada en nuestros pacientes.
- Es difícil valorar el número de episodios reaccionales que presentan los pacientes, debido a que estos son muy frecuentes, se presentan en ocasiones con escasa sintomatología, o en forma subintrante.
- Sólo en dos casos (33.3%) se detectó un factor disparador de los cuadros de reacción leprosa, fueron los medicamentos antileproso, específicamente diamino-difenil-sulfona y rifampicina.
- En todos los pacientes se encontró elevación de la velocidad de sedimentación globular, confirmándose que es un índice útil para valorar la evolución de estos casos.
- Se encontró evidencia que apoya la intervención de la inmunidad en la patogénesis de la reacción leprosa, como es el predominio de linfocitos colaboradores sobre supresores a nivel tisular.
- No se observaron índices de actividad de macrófagos, aunque no podemos excluir su participación en la reacción leprosa; pues desconocemos su comportamiento evolutivo en este episodio y no sabemos en qué momento se encuentra su máxima activación, o éstos se vuelven ineficientes al encontrarse parasitados.

## MANIFESTACIONES REACCION LEPROSA



## MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS



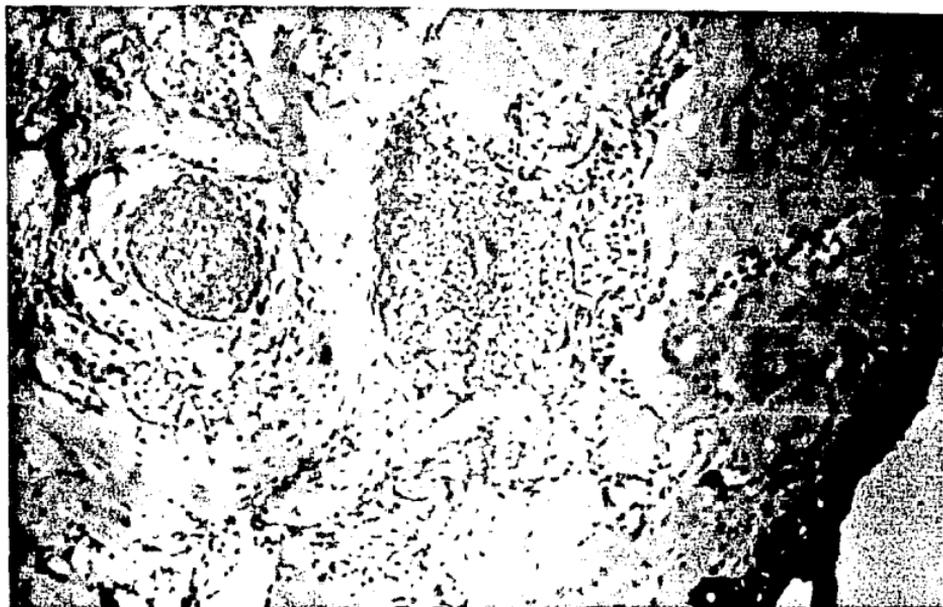


IMAGEN HISTOLOGICA DE NUDOSIDAD (H-E) (3,5X)

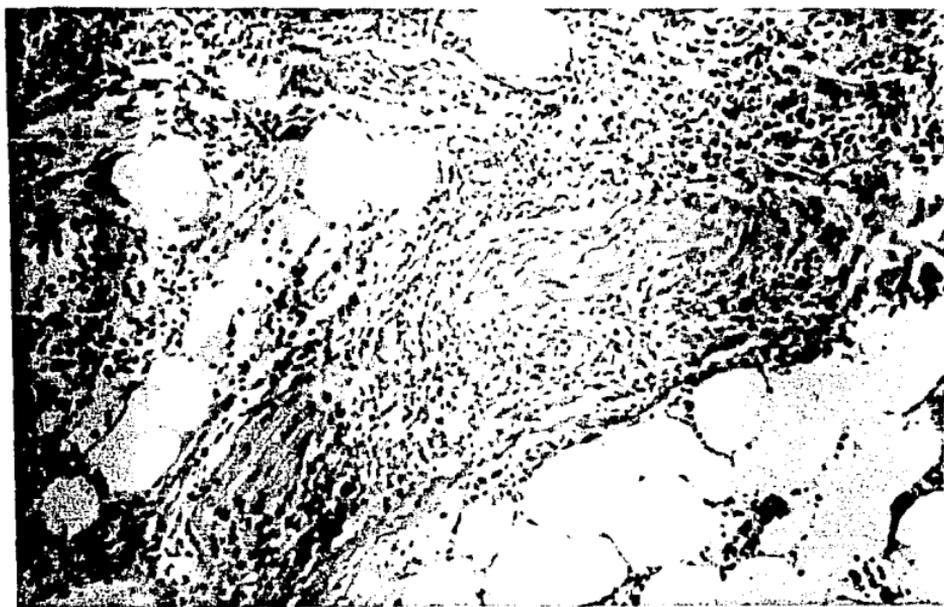
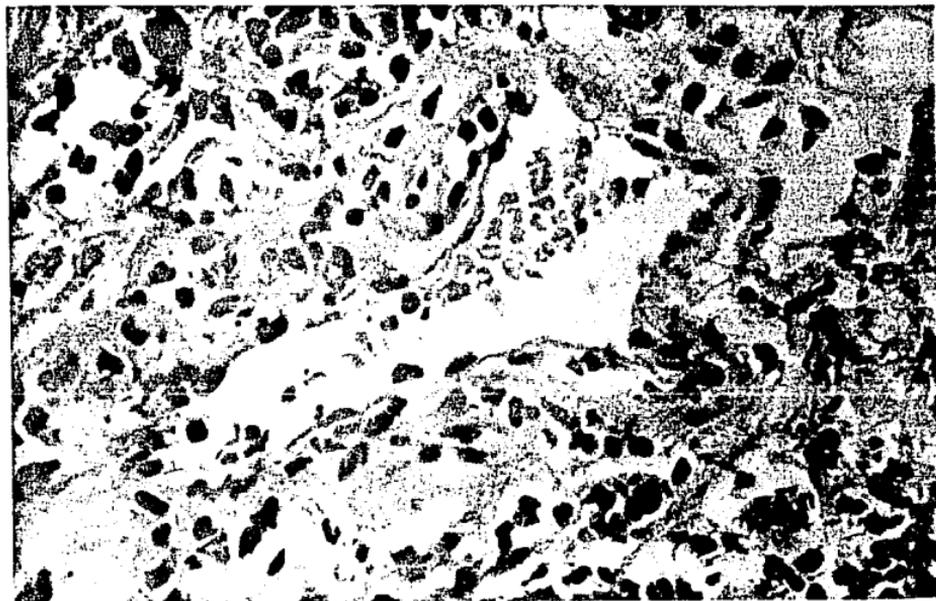
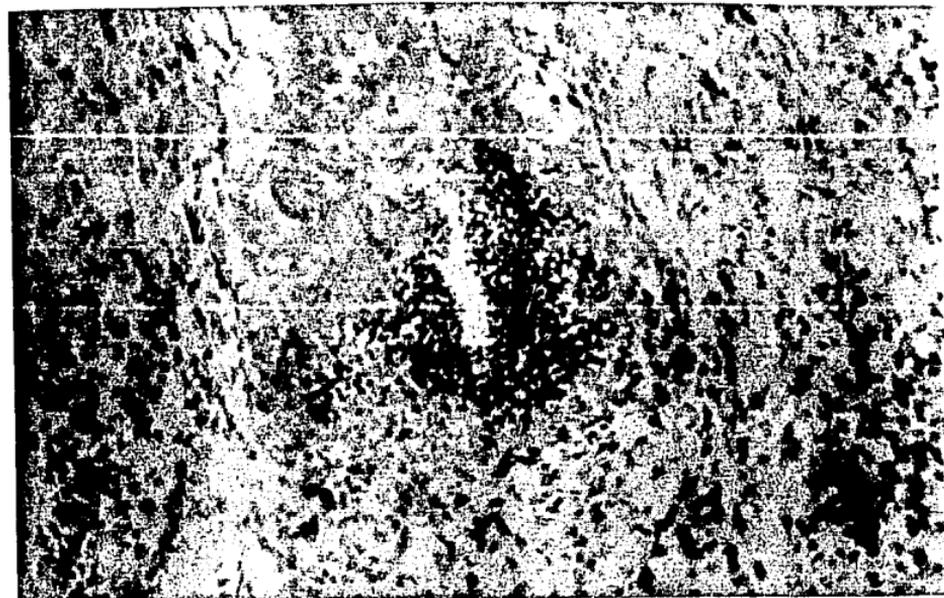


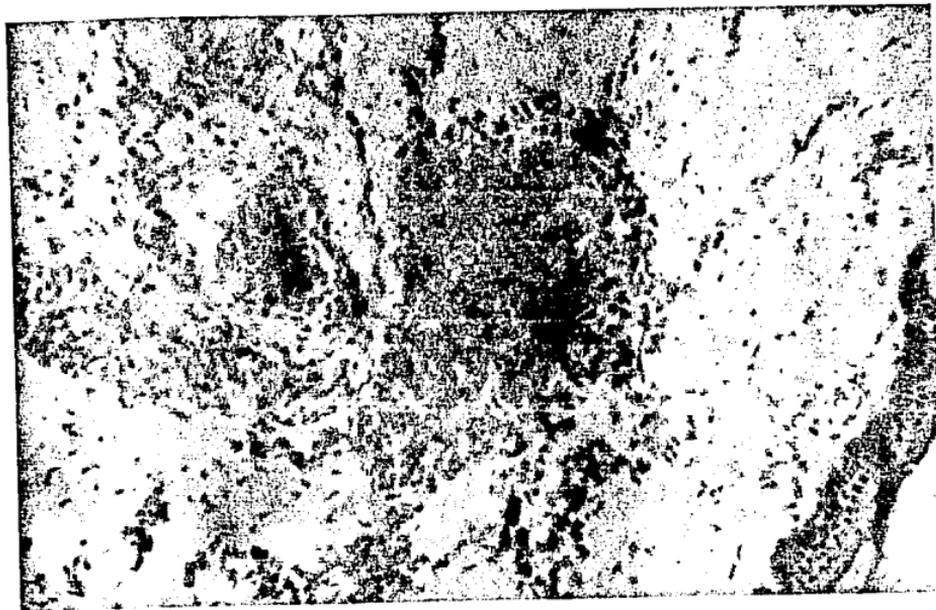
IMAGEN E DEL INFILTRADO PERINEURAL (H-E) (10X)



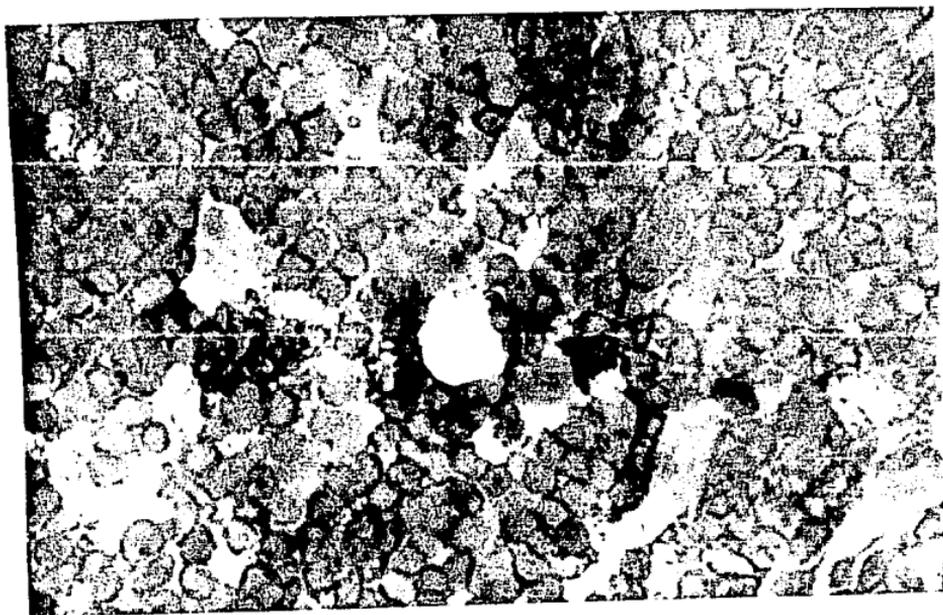
INFILTRADO PERIVASCULAR CON BACILOS EN  
NUDOSIDAD (H-E) (40X)



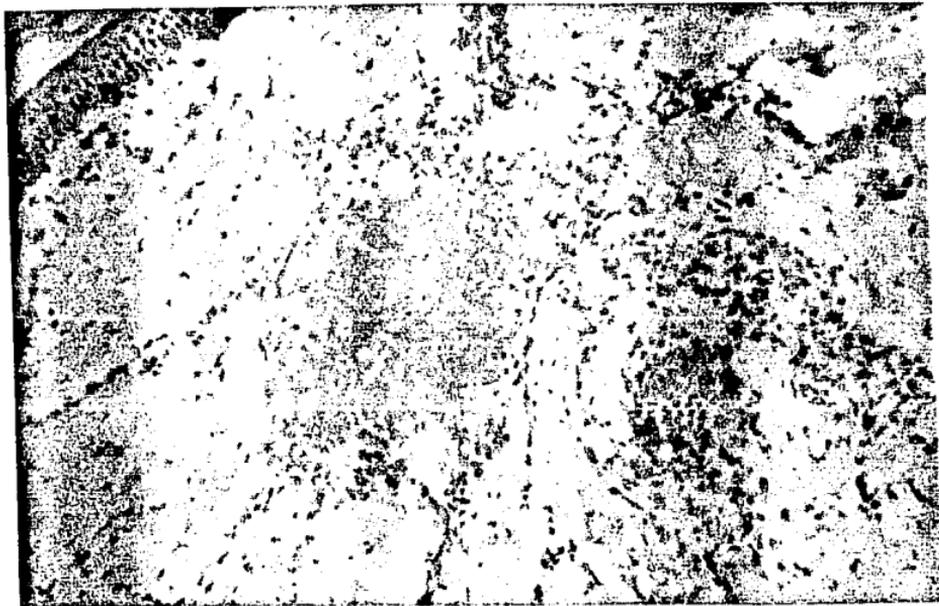
NECROSIS EN EL CENTRO DE UN GRANULOMA (H-E) (10X)



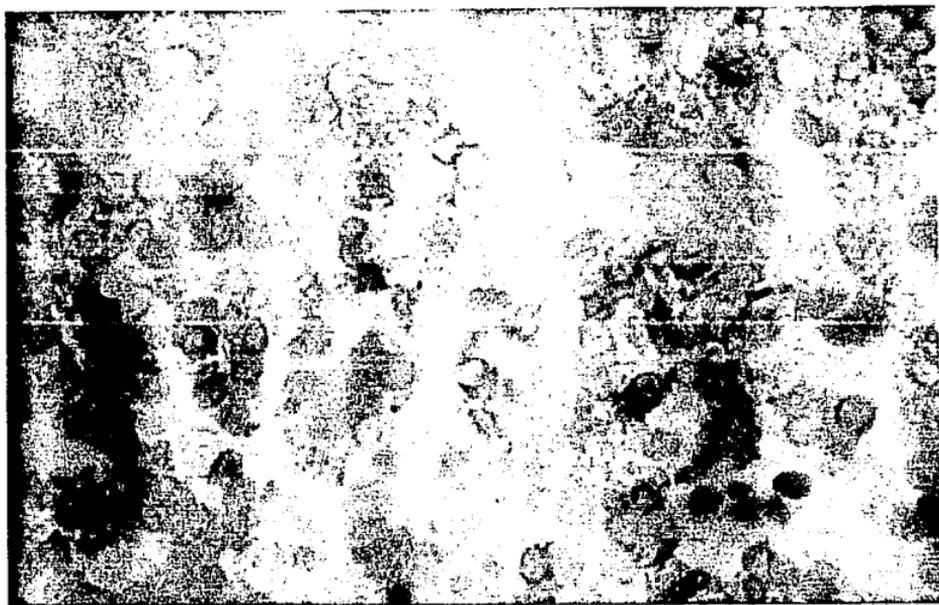
GRANULOMA CON CD4+ EN PIEL NO REACCIONAL (3.5X)



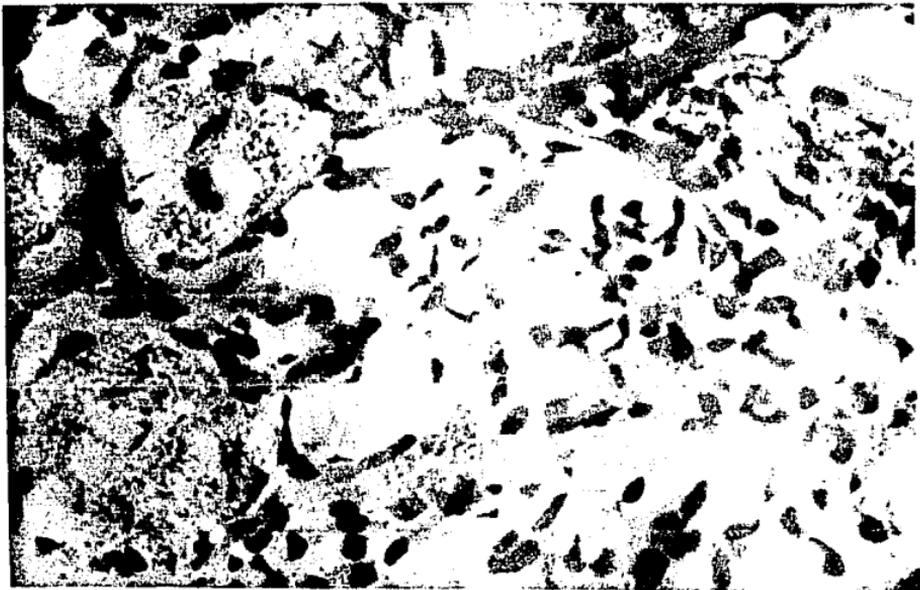
CELULAS CD4+ EN NUDOSIDAD (40X)



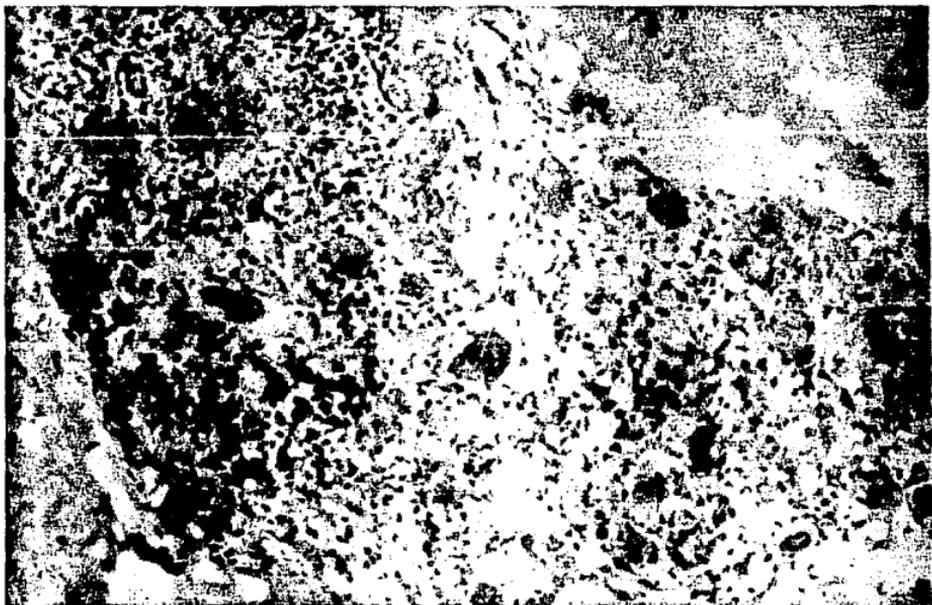
REACCION PARA CELULAS CD8 EN NUDOSIDAD (3.5X)



TINCION PARA CD8 EN GRANULOMA DE NUDOSIDAD (40X)



GRANULOMA CON BACIOS Y ESCASA ACTIVIDAD  
DE BETA-GAL EN NUDOSIDAD (40X)



TINCION PARA FOSFATASA ACIDA EN NUDOSIDAD (10X)

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Saúl A. Lecciones en dermatología. México: Méndez Cervantes. Ed. 11a. Ed. 1988: 276-283.
- 2.- Terencio de las Aguas J. Lecciones de leprología. España: Fontilles 1973.
- 3.- Ramos C. Lepra histioide: revisión del tema y de los casos estudiados en el C.D.P. Tesis de postgrado C.D.P., 1990.
- 4.- Ríos L. La lepra en el Hospital General. Tesis recepcional. H.G.M. 1979.
- 5.- Saúl A. Talidomida en dermatología. *Dermatol Rev Mex* 1988; 2: 39-41.
- 6.- Rook G. Progress in the immunology of the mycobacterioses. *Clin exp. Immunol* 1987; 69: 1-9.
- 7.- Rodríguez O. Clasificación de la lepra. *Dermatol Rev Mex* 1978: 73-81.
- 8.- Bloom B. Learning from leprosy: a perspective on immunology and the third world. *Journal of Immunology* 1986; 137: 1-10.
- 9.- Bottasso O et al. La respuesta cutánea tardía a diferentes antígenos en convivientes de pacientes lepromatosos y testigos. *Med Cut ILA* 1987; XV: 504-510.

- 10.- Salgame P, Mahadevan P, Antia N. Mechanism of Immunosuppression in leprosy: presence of suppressor factor(s) from macrophages of lepromatous patients. *Infect Immun* 1983; 40: 1119-1126.
- 11.- Laal S, Bhutani L, Nath I. Natural emergence of antigenreactive T cells in lepromatous leprosy patients during erythema nodosum leprosum. *Infect Immun* 1985; 50: 887-892.
- 12.- Ridet P, Jamet P, Robin Y, et al. Interleukin-1 released by blood-monocyte-derived macrophages from patients with leprosy. *Infect Immun* 1986; 52: 303-308.
- 13.- Yamamura M, Uyemura K, et al. Defining protective responses to pathogens: cytokine profiles in leprosy lesions. *Science* 1991; 254: 277-279.
- 14.- Rea T, Yoshida M. T serum macrophage migration inhibition activity in patients with leprosy. *J Invest Dermatol* 1982; 79: 336-345.
- 15.- Modlin R, Hofman F, et al. In situ characterization of T lymphocyte subsets in leprosy granulomas. *Int J Lepr* 1982; 50: 360-363.
- 16.- Mohagheghpour N, Gelber R, Engleman E. T cell defect in lepromatous leprosy is reversible in vitro in the absence of exogenous growth factors. *J Immunol* 1987; 138: 570-574.
- 17.- Mshana RN, Haregewoin A, Bellehu A. Thymus-dependent lymphocytes in leprosy. *J Clin Immunol* 1982; 2: 69-74.

- 18.- Nelson E, Wong L, et al. Lepromin-induced suppressor cells in lepromatous leprosy. *Cellular Immunology* 1987; 104: 99-104.
- 19.- Fujita M, Miyachi Y, Izumi S, et al. Cell mediated immune response in leprosy lesions. *Nippon Rai Gakkai Zasshi* 1989; 58: 85-91.
- 20.- Modlin R, Gebhard J, Taylor C, Rea T. In situ characterization of T lymphocyte subsets in the reactional states of leprosy. *Clin exp Immunol* 1983; 53: 17-24.
- 21.- Salgame P, Abrams J, et al. Differing lymphokine profiles of functional subsets of human CD4 and CD8 T cell clones. *Science* 1991; 254: 279-282
- 22.- Tung K, Umland E, Matzner P, et al. Soluble serum interleukin 2 receptor levels in leprosy patients. *Clin exp Immunol* 1987; 68: 10-15.
- 23.- Mohagheghpour N, Gelber R, et al. Defective cell-mediated immunity in leprosy: failure of T cells from lepromatous leprosy patients to respond to mycobacterium leprae is associated with defective expression of interleukin 2 receptors and is not reconstituted by interleukin 2. *J Immunol* 1985; 135: 1443-1449
- 24.- Modlin R, Mehra V, et al. In situ and in vitro characterization of the cellular immune response in erythema nodosum leprosum. *Journal of Immunology* 1986; 136: 883-886.
- 25.- Rea T, Levan N. Variations in dinitrochlorobenzene responsivity in untreated leprosy. *Int J Leprosy* 1980; 48: 120-126.

- 26.- Ashamalla L. Immunologic Aspects of Leprosy. *Int J Dermatol* 1988; 29: 452-454.
- 27.- Sehgal V, et al. Immunology of Reactions in Leprosy. *Int J Dermatol* 1988; 27: 157-161.
- 28.- Tyagi P, Ramanathan V, et al. Activation of complement by circulating immune complexes isolated from leprosy patients. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1990; 58: 31-38.
- 29.- Sehgal V, Sharma V, Sharma VK. Comprehensive evaluation of complement components in the course of type I and tipe II reactions. *Int J Dermatol* 1989; 28: 32-35.
- 30.- Rea TD, Rao PR. Serum immune complexes in erythema nodosum leprosum reactions of leprosy. *Indian J Lepr* 1988; 60: 89-95.
- 31.- Rea T, et al. Erythema nodosum leprosum in the absence of chemotherapy: a role for cell mediated immunity. *Lancet* 1972; 2: 252-260
- 32.- Modlin R, Bakke A, et al. Tissue and blood T-lymphocyte subpopulations in erythema nodosum leprosum. *Arch Dermatol* 1985; 121: 216-219.
- 33.- Sasiain MC, Ruibal A, et al. Con-A induced suppressor cells in lepromatous leprosy patients during and after erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1983; 3: 321-327.

- 34.- Nath I, Narayanan B, Mehra N, et al. Concanavalin A induced suppressor activity in human leprosy. *J Clin Lab Immunol* 1979; 319-324.
- 35.- Humphres RC, Gelber RH, Krahenbuhe JL. Suppressed natural killer cell activity during episodes of erythema nodosum leprosum. *Clin Exp Immunol* 1982; 49: 500-508.
- 36.- Mshana R, et al. Hypothesis: erythema nodosum leprosum is precipitated by an imbalance of T lymphocytes. *Lepr Rev* 1982; 53: 1-12
- 37.- Davis C. et al. Regulations of activated macrophage antimicrobial activities. *J Immunol* 1988; 141: 627-635.
- 38.- Biggins T, et al. T and B cells in borderline leprosy. *Indian J Lepr* 1988; 60: 21-25
- 39.- Saúl A. Manifestaciones agudas de la lepra. *Dermatol Rev Mex* 1989; 4: 256-261.
- 40.- Rea T, Levan N, Erythema Nodosum Leprosum in a General Hospital. *Arch Dermatol* 1975; 111: 1575-1580.
- 41.- Rea T, Gottlieb B, Norman L. Apparently normal skin in lepromatous leprosy. *Arch Dermatol* 1975; 111: 1571-1574.
- 42.- Jain VK, Verma KC, Aggarwal SS. A study of serum fibrinolytic activity in erythema nodosum leprosum. *Lepr India* 1983; 55: 95-99.

- 43.- Levis WR, Meeker HC, Schuller G. IgM & IgG abs to phenolic glycolipid I from mycobacterium leprea in leprosy. *J Invest Dermatol* 1986; 86: 529-534.
- 44.- Rojas O, González A, Estrada S, et al. Presence of soluble, microbacterium leprae derived antigen in the inflammatory exudate of reactional lepromatous leprosy. *Lepr Rev* 1985; 56: 229-238.
- 45.- Toww J, Stoner G, Blehu A. Effect of mycobacterium leprae on lymphocyte proliferation. *Clin Exp Immunol* 1980; 41: 397-405.
- 46.- Rodríguez O. Tratamiento actual de la lepra. *Dermatología Rev Mex* 1987; 14: 29-33.
- 47.- Wesley C, et al. The cutaneous infiltrates of leprosy: cellular characteristics and the predominant T-cell phenotypes. *N Engl J Med* 1982; 307: 1593-1597.
- 48.- Eco U. Como se hace una tesis. México: Editorial Gedisa 1990.