

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL GENERAL

DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA.

CENTRO MEDICO LA RAZA.

“MANIFESTACIONES GENERALIZADAS EN LEPROMATOSA

QUE SUGIEREN ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONJUNTIVO”

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el título en la

ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DRA. ELIZABETH BASTIDA JIMÉNEZ.

ASESOR DE TESIS: DR. FRANCISCO MEDINA RODRIGUEZ

MÉXICO D.F.

FEBRERO de 1993.

A MIS PADRES:



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

Con eterno amor y gratitud por el apoyo que me brindaron.

A MI ASESOR DE TESIS:

**Por agradecimiento admiración y desinteresada colaboración
en la realización de mi tesis.**

A TODOS MIS MAESTROS DEL IMSS :

**Que intervinieron en mi formación como especialista en Medicina Interna,
por sus sabios consejos, ética y enseñanza, por haberme inducido
en el sendero del conocimiento y rectitud.**

Dr. Alberto Frati Murani

Jefe de la División de Educación e Investigación Médica

H.G. C.M.N. "La Raza "

Dr. Carlos Lavallo Montalvo

Jefe del Departamento de Reumatología

H.E. C.M.N. "La Raza"

Dr. Francisco Medina Rodríguez.

Medico Reumatólogo é Investigador Clínico

Adscrito al Servicio de Reumatología

H.E. CM.N. "La Raza"

Dra : Elizabeth Bastida Jiménez.

Médico Residente de Medicina Interna

H.G. C.M.N. "La Raza"

INDICE

TITULO	1
NOMBRE DE INVESTIGADORES	5
RESUMEN Y PALABRAS CLAVES	6
INTRODUCCIÓN	7-12
MATERIAL Y MÉTODOS	13-14
RESULTADOS	15-21
CASOS CLINICOS	22-29
ANALISIS	30-32
CONCLUSIONES	33-34
BIBLIOGRAFÍA	35-37

RESUMEN

Objetivo. Determinar la frecuencia de manifestaciones clínicas generalizadas de los pacientes con lepra, que pudieran integrar síndromes reumatológicos.

Diseño, estudio retrospectivo comparativo, transversal y observacional.

Material y Métodos. Un análisis retrospectivo de 54 expedientes clínicos de pacientes del servicio de Reumatología con el Dx. de lepra, cuyo rango de edad comprendió 37.6 años en promedio. Durante un periodo de seguimiento de 18 meses, determinando los parámetros clínicos y serológicos sugerentes de alguna enfermedad de tejido conjuntivo

Resultados: Se identificaron 36 pacientes con lepra lepromatosa (LL) y 18 casos de lepra tuberculoide (LT). Los pacientes con LL presentaron manifestaciones compatibles con ETC: artralgias en 23, eritema nodoso en 19, artritis en 12, nefropatía en 9, vasculitis necrosante en 4, *queratitis punctata* en 1, *mononeuritis multiplex* en 3, acroosteolisis en 3, edema de manos en 2, iridociclitis en 2 y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en 1 caso. Serológicamente se demostró VDRL en 14 pacientes, anticuerpos anticardiolipina en 11, factor reumatoide en 9 casos, anticoagulante lúpico en 7, y anticuerpos antinucleares en 5. En los pacientes con LT solo se encontró artralgias en 2 de los 17 casos, y factor reumatoide y anticuerpos anticardiolipina en 1 caso cada uno, respectivamente. Doce pacientes con LL (23%), tuvieron en algún momento de su enfermedad diagnóstico de ETC: 5 lupus eritematoso sistémico (LES), 4 artritis reumatoide (2), 2 escleroderma y 1 vasculitis necrosante.

Al aplicar los criterios de clasificación, 2 pacientes mas reunieron los de LES y 2 los de AR, para un total de 16/51 (31%), y por otro lado, en ningún paciente con LT se integró el diagnóstico de ETC.

Conclusiones: La LL presenta manifestaciones reumáticas en el 91% de los casos, ocasiona alteraciones clínicas y serológicas que pueden simular diversas ETC como síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y esclerodermia, pero particularmente con LES y artritis reumatoide.

INTRODUCCIÓN

La lepra actualmente constituye un importante problema de salud, ya que está catalogada dentro de las seis primeras enfermedades infecciosas de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (1)

Es una enfermedad crónica causada por *Mycobacterium leprae*, que afecta principalmente la piel, mucosa nasal y nervios periféricos. Presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas de acuerdo con la integridad del sistema inmune del huésped, las cuales fluctúan entre dos polos plenamente reconocidos; del tuberculoide, en el que la resistencia es alta, al lepromatoso, en el cual la inmunidad tanto celular como humoral es casi nula. Entre estos extremos se encuentran los casos denominados limítrofes (dimorfos), debido a presentar características de ambos polos (figura 1).

Presentan episodios de agudización, lo cual es debido a fenómenos inmunopatológicos, conocidos con el nombre de reacción leprosa: tipo 1 (figura 2), que se presenta en los pacientes limítrofes; y tipo 2, que se presenta en pacientes en el polo lepromatoso (LL), así como en casos limítrofes con predominio lepromatoso. De esta hay 2 clases, el fenómeno de Lucio (figura 3) en lepra lepromatosa difusa, y el eritema nodoso (EN), presente en la lepra lepromatosa nodular (figura 4)

El fenómeno de Lucio (lepra de Lucio y Latapi), se caracteriza por aparición de lesiones vesiculares que tienden a romperse (eritema necrosante); presentan vasculitis extensa, preferentemente de los vasos profundos de la dermis, los cuales frecuentemente se necrosan (5,6).

Las manifestaciones clínicas características de la lepra incluyen lesiones cutáneas y neuropatía, por lo que cuando la afección articular está presente, ha ocasionado que en los últimos 15 años se reportaran casos aislados de pacientes con lepra que fueron inicialmente diagnosticados como dermatitis fotosensible crónica, LES, artritis reumatoide y crioglobulinemia (7-9).

Por tal motivo, se estudiaron pacientes con lepra para determinar la frecuencia de manifestaciones clínicas que pudieran integrar síndromes reumatológicos.

Clasificación de la Lepra

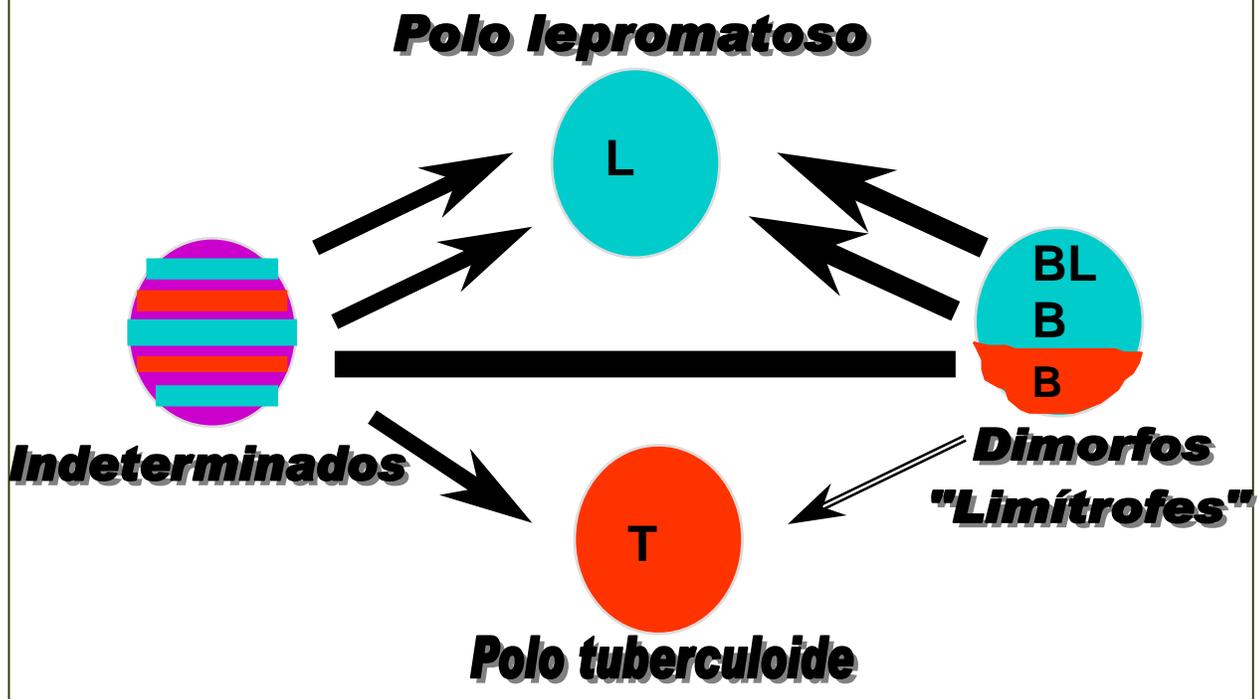


Figura 1.- Clasificación Internacional de la lepra (Ridley y Jopling 1962).



Figura 2.- Paciente femenina de 35 años de edad, con lepra lepromatosa en estado reaccional y afección edematosa de manos con importante hiperhidrosis. La paciente fue enviada con diagnóstico de síndrome de sobreposición.

FENOMENO DE LUCIO



Figura 3.- Fenómeno de Lucio

LEPRA NODULAR



Figura 4.- Paciente con Lepra Nodular

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron en forma prospectiva 54 pacientes con diagnóstico de lepra, con un período de observación de 18 meses. El diagnóstico de enfermedad de Hansen se estableció mediante la identificación de bacilos ácido alcohol resistente típico en muestras de raspado nasal y cutáneo, biopsia de piel y/o de nervio crural. En todos los casos se realizó determinación de parámetros clínicos y serológicos sugestivos de alguna enfermedad del tejido conjuntivo. Todos los pacientes fueron examinados por un mismo investigador para determinar la presencia de aumento de sensibilidad y dolor articular, flogosis de la misma o periarticular, así como la búsqueda de otra evidencia de manifestaciones clínicas que sugirieran enfermedad reumática como fenómeno de Raynaud, edema de manos, alteraciones ungueales, eritema nodoso, *livedo reticularis*, *mononeuritis multiplex*, debilidad muscular y vasculitis cutánea. Asimismo se les determinaron alteraciones oculares mediante exploración por oftalmólogo con estudio de lámpara de hendidura, fondo de ojo y prueba de Schirmer. La exploración radiológica incluyó estudios simples de manos, pies y telerradiografía de tórax. Los exámenes de laboratorio que se realizaron al momento de la evaluación clínica incluyeron citología hemática completa, velocidad de eritrosedimentación por el método de Wintrobe modificado, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activado con kaolín, química sanguínea con determinación de creatinina, electrolitos y amilasa séricos. Los anticuerpos antinucleares (AAN) se determinaron por inmunofluorescencia indirecta utilizando células HEp-2 como substrato (*Antibodies Inc., Davis CA*). Los anticuerpos contra ácido desoxirribonucleico de doble cadena (ADN-ds) fueron cuantificados por dos métodos: por técnica de inmunofluorescencia con *Crithidia luciliae* (10), y por el método de inmunoprecipitación de Farr de acuerdo con las condiciones descritas por Pincus (11).

Los anticuerpos anticardiolipina (aCL) fueron determinados por ELISA (12).

Se realizaron pruebas serológicas para sífilis (VDRL y FTA-ABS). El factor reumatoide (FR) fue cuantificado por nefelometría (se consideró normal menos de 10 unidades relativas de dispersión lumínica), y por la prueba de fijación de látex (*Behring, Marburg, W. Germany*). Las fracciones tercera y cuarta del complemento fueron determinados por inmunodifusión radial (*Research Products, immunodiffusion plates, Miles*), y el complemento hemolítico total (CH50) por medio de una modificación del método de Mayer (13).

Respecto del material para estudio histopatológico, se realizaron cortes de tejido en bloques fijados con parafina, cortados y teñidos con hematoxilina-eosina, con búsqueda específica en todos los casos de presencia de afección vascular inflamatoria. Cuando se requirieron, se emplearon tinciones especiales como auramina-rodamina, Fite-faraco, PAS-Schiff, ram, ácido fosfotúngstico-hematoxilina para fibrina y tricrómica de Masson.

Las diferencias en datos paramétricos fueron analizadas por la prueba de "U" de Mann-Whitney y para análisis de resultados no paramétricos por medio de la prueba de "x". Un resultado de $p < 0.05$ fue considerado significativo.

RESULTADOS

Se identificaron 36 pacientes con lepra lepromatosa (LL), 25 hombres y 11 mujeres con edad promedio de 37.6 años, y 18 casos de lepra tuberculoide (LT), 13 hombres y 5 mujeres con edad promedio de 31.8 años. Los pacientes con variedad lepromatosa presentaron manifestaciones compatibles con ETC en 32 casos (91%). Se observaron artralgias como manifestación mas frecuente en 23 pacientes, en 18 casos con afección poliarticular de grandes articulaciones (rodillas, tobillos, codos). Las artralgias precedieron, acompañaron o aparecieron en forma posterior a la presencia de reacción leprosa tipo I, eritema nodoso (EN) en 19 pacientes, que fue la segunda manifestación mas común presentandose en 19 pacientes con LL. Respecto de la artritis, estuvo presente en 14 casos, 3 pacientes presentaron monoartritis (rodilla en 2 casos y tobillo en 1), 6 de ellos con afección pauciarticular y asimétrica de articulaciones grandes y pequeñas de extremidades superiores e inferiores. En 5 casos la artritis fue bilateral y simétrica con afección de rodillas, tobillos, codos carpos y metacarpofalángicas (figs. 5) .

Se realizó punción articular en 4 pacientes y se obtuvo líquido articular de caracteres no inflamatorios (tipo I) en 1 caso, los restantes 3 presentaron datos inflamatorios (tipo II), con cifras leucocitarias de 5,000, 9,000 y 26,000/mm³ con predominio de neutrófilos y linfocitos en el líquido sinovial. Los cultivos fueron negativos en todos los casos. Se realizó búsqueda del bacilo de Hansen por medio de tinciones especiales, resultando positivas en uno de ellos, tanto con Ziehl-Nielssen como con Fite-faraco.

También se observó edema de manos en 2 pacientes, caracterizado por afección difusa hasta la zona carpal, con atrofia cutánea en la piel subyacente, y se presentó en los pacientes en estado reaccional.

Se identificó afección renal en 9 pacientes, en 4 de ellos se realizó biopsia, documentándose histopatológicamente lesiones membranosas en 2 pacientes y mesangiales en los otros dos.

Cuatro pacientes tuvieron vasculitis necrosante (fenómeno de Lucio), en 3 de ellos afectando las extremidades inferiores, y en el otro tanto en brazos como en piernas, esta paciente presentó además síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF) asociado.

Otros hallazgos fueron *mononeuritis multiplex* en 3 casos, 2 con afección en nervio radial y cubital, y en peroneos y tibiales en el otro. Hubo datos de acroosteolisis en 3, en 2 de ellos con resorción de falanges proximales y distales de pies y manos (Tabla 1).

Respecto de las manifestaciones oculares, se identificó madarosis en 23 pacientes, *queratitis punctata* en 4 casos e iridociclitis en 2 pacientes.

De los estudios de laboratorio se encontró VSG elevada en los 36 pacientes con LL (100%) en algún momento del seguimiento, asociada en forma directa con los períodos de exacerbación, VDRL falso positivo en 15 pacientes (41%), aCL en 12 (33%), con títulos de IgM superiores a 5 D.S. en 10 pacientes, y de IgG en 7. Siete pacientes tuvieron anticoagulante lúpico (19%). El FR se detectó en 9 casos (25%) con títulos que fluctuaron entre 1:80 y 1:1,280. En 6 pacientes (16%) se encontraron AAN positivos con patrón homogéneo en todos ellos y diluciones de 1:80 en 3 y de 1:160 en los 2 restantes. Por otro lado, en los pacientes con LT solo se encontraron artralgias en 2 de los 18 casos (11%), y FR (1:160) y aCL (IgG+, IgM-) en 1 paciente cada uno (5%), respectivamente (Tabla 2).

Como observamos, debido a lo proteiforme de las manifestaciones prácticamente en cualquier órgano, conjuntamente con la elevada frecuencia de afección articular, es posible integrar síndromes reumatológicos en algún momento de su evolución, fundamentalmente al asociarse con las alteraciones serológicas secundarias a la disfunción inmune presente en LL, como de hecho ocurrió en nuestra serie, ya que en 12 de los 36 pacientes con LL (33%), correspondientes al 22% del total de los pacientes con Hansen estudiados. En 5 casos fueron catalogados como LES, 4 como AR, 2 pacientes escleroderma, y en otro como vasculitis necrosante secundaria a SAAF (Tabla 3). Los pacientes fueron tratados con esteroides e inmunosupresores, lo que coadyuvó a la diseminación y aparición del estado reaccional, que fue catalogado como reactivación, realizándose el diagnóstico en forma fortuita en 8 de ellos, debido al reporte histopatológico con bacilos de Hansen mediante biopsia de piel en 3 pacientes, de nudosidad en 2, de nódulo en un caso y de nervio periférico en otro. En los otros 4 pacientes, el diagnóstico se efectuó mediante baciloscopias, en 3 de raspado nasal y en el restante de linfa cutánea.

Para tratar de ilustrar mejor la dificultad diagnóstica que pueden ocasionar estos pacientes con predominio de manifestaciones articulares y autoinmunes, presentaremos algunos casos clínicos representativos.



Figura 5 Paciente masculino de 39 años de edad, con diagnóstico de lepra lepromatosa que presentó afección articular simétrica en articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales, semejante a artritis reumatoide.

**Tabla 1.-Manifestaciones reumáticas
en pacientes con lepra**

<u>Hallazgo clínico</u>	<u>LL (n=36)</u>	<u>LT (n=18)</u>
Artralgias	23 (63%)*	2 (11%)
Eritema nodoso	19 (52%)*	0
Artritis	14 (38%)*	0
Nefropatía	9 (25%)*	0
Fenómeno de Lucio	4 (11%)*	0
Mononeuritis múltiple	3 (8%)*	0
<i>Keratitis punctata</i>	4 (2%)	0
Iridociclitis	2 (2%)	0

p < 0.01

Tabla 2 .-Perfil bioquímico en pacientes con lepra

<u>Hallazgo clínico</u>	<u>LL (n=36)</u>	<u>LT (n=18)</u>
Velocidad de sedimentación globular (VSG) aumentada	36 (100%)	0
VDRL falso positivo	15 (41%)	0
anticuerpos anticardiolipina (aCL)	12 (33 %)	1
Anticoagulante lúpico	7 (19 %)	0
Factor reumatoide (AR)	9 (25 %)	1
Anticuerpos antinucleares positivos (AAN)	6 (16 %)	0

Tabla 3.- Síndrome reumatológicos En pacientes con lepra.

<u>Hallazgo clínico</u>	<u>LL (n=36)</u>	<u>LT (n=18)</u>
Lupus eritematoso sistémico (LES)	5	0
Artritis reumatoide (AR)	4	0
Escleroderma	2	0
Síndrome de anticuerpos antifodfolipidos (SAAF)	1	0

- $p < 0,01$

CASO 1

Paciente femenino de 22 años con cuadro de eritema nodoso desarrollado durante su primer embarazo, complicado con lesiones necrosantes en piernas, oclusión arterial y evento séptico que requirió amputación supracondílea bilateral. Su segundo embarazo culminó con aborto espontáneo en el primer trimestre, y posteriormente curso asintomática hasta nuevo embarazo 15 meses después, en el que aproximadamente en la semana 20 desarrolló nuevo cuadro cutáneo y artralgias en rodillas y tobillos, por lo que acudió a consulta, corroborando las lesiones de eritema nodoso ulceradas, con exploración articular normal. Por laboratorio destacó la presencia de TTP prolongado de 48" con control de 36" sin corrección al añadir plasma normal, hipergamaglobulinemia policlonal, VDRL+, FTA negativo, AAN y ac. anti-DNA negativos, anticuerpos anticardiolipina IgM+++ , IgG++ , resto normal o negativo. La biopsia de la nudosidad mostró componente inflamatorio crónico tipo paniculitis septal con presencia de "células atípicas", así como trombosis en vasos de pequeño calibre y reduplicación de la íntima endotelial. Con estos datos se integró el diagnóstico de SAAF primario (figura 5 , sin embargo, al realizar tinciones especiales de la nudosidad, se identificó la naturaleza de las "células atípicas" como infiltrado de células espumosas tipo Virchow con tinción de Fite-faraco positivo para bacilos ácido alcohol resistentes, característico de lepra lepromatosa (figura 7). Se inició manejo en la semana 31 de gestación con prednisona 30 mg/día fraccionada, talidomida 100 mg/día debido a la reacción leprosa, con mejoría importante de su cuadro clínico, presentó sufrimiento fetal agudo en la semana 36, que requirió operación cesárea, obteniendo producto masculino vivo de 3,200 grs. sin complicaciones ni evidencia de alguna de estas entidades. Un año después, tanto el niño como la madre se encuentran asintomáticos.

Esta paciente muestra la gran dificultad que puede presentar el realizar un diagnóstico correcto si no se piensa en Hansen, ya que si se prescinde de la biopsia, el cuadro de esta reacción leprosa con vasculitis necrosante secundaria a fenómeno de Lucio es prácticamente indistinguible de un cuadro de SAAF primario.

Por otro lado, es posible que en este polo de los estadios reaccionales, los anticuerpos antifosfolípidos participen coadyuvando y/o potenciando las alteración es de trombosis y vasculitis (14).

Caso 2

Masculino de 47 años de edad con cuadro de 12 años de evolución con ataque al estado general, pérdida de peso de aproximadamente 10 kg. Refería lesiones cutáneas diseminadas, fundamentalmente en extremidades superiores, inicialmente ardorosas que dejaban como secuela manchas hipopigmentadas y engrosamiento de la piel. Mencionaba cuadro de cianosis y rubor digital, así como de edema de manos . Catorce meses antes, presentó exacerbación de la cianosis digital, con aparición de lesiones ulcerativas que evolucionaron hacia resorción de pulpejos. Negaba datos de afección esofágica y pulmonar. Fue etiquetada como escleroderma, y manejada con d-penicilamina, por lo que se envió al servicio de Reumatología. A la exploración física se corroboraron las discromias, así como la resorción de falanges y radiográficamente con osteolisis de falanges distales y medias, (figura 8). Los exámenes de laboratorio fueron normales, a excepción de VSG acelerada. Llamaba fuertemente la atención la ausencia de dolor, que se puso en evidencia a la exploración neurológica, se realizaron baciloscopias en raspado nasal, con identificación por medio de tinción de Fite-faraco. Se efectuó el diagnóstico de LL en reacción y se inició manejo con talidomida 100 mg/d, con mejoría parcial, ya que continúa siendo bacilífero a pesar de 16 meses de tratamiento.

Con este paciente se intenta mostrar la posible confusión con ETC debido a la afección cutánea con discromias y engrosamiento de piel, así como por la afección neuropática y acroosteolisis.

Caso 3

Paciente femenino de 35 años de edad que inicio su padecimiento 12 meses atrás, con ataque al estado general y períodos de fiebre de hasta una semana sin identificar la causa, se agregó rigidez articular matutina y artritis simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, no deformante, con caída de cabello y úlceras nasales, por lo que fue enviada al servicio de Reumatología, en donde se corroboró lo anterior y en sus exámenes de laboratorio presentó VSG acelerada y linfopenia en 2 ocasiones, TTP prolongado sin corrección al añadir plasma normal, VDRL falso positivo, ACA+ IgM e IgG, así como AAN positivos con títulos de 1:128 patrón homogéneo. Con estas alteraciones se integro el diagnóstico de LES y se inicio manejo con cloroquina 150 mg/día, naproxén 1 g/día con mejoría parcial. Cuatro meses

después, debido a exacerbación del cuadro articular y cutáneo, así como continuar con VSG acelerada se iniciaron 30 mg/día de prednisona en forma fraccionada. Dos meses después presentó leucocituria y eritrocituria, así como datos de albuminuria en rangos nefróticos, por lo que se realizó biopsia renal percutánea con reporte de lesión membranosa. A causa de la actividad persistente se inició azatioprina 100 mg/día, sin mejoría y dos meses después presentó fiebre, lesiones de eritema nodoso en brazos y cara, así como datos de epiescleritis, nariz en silla de montar y *mononeuritis multiplex* en mano derecha (figuras 9). Se realizó biopsia de nudosidad con reporte de numerosas gobias llenas de bacilos ácido alcohol resistentes, con tinción de Fite-faraco positiva.

Con diagnóstico de LL en estado reaccional se inició DDS 200 mg/día y prednisona 50 mg/día, con mejoría del cuadro. Con esta paciente se trata de mostrar el patrón de afección articular inflamatorio y simétrico, que en presencia de autoanticuerpos motiva que sea catalogada dentro de estas enfermedades, particularmente LES y AR, y que debido a la falta de respuesta sea necesario utilizar esteroides e inmunosupresores, con la posterior diseminación y agravamiento de este proceso infeccioso, que lleva a realizar el diagnóstico hasta que se ha desencadenado la reacción leprosa. Hay que hacer mención que este patrón fue el que se encontró con mas frecuencia en nuestra serie, 5 con LES y 4 con AR. Por otro lado, al utilizar los criterios de clasificación en los pacientes con LL, 2 pacientes adicionales los reunieron para LES y otros 2 casos para AR.

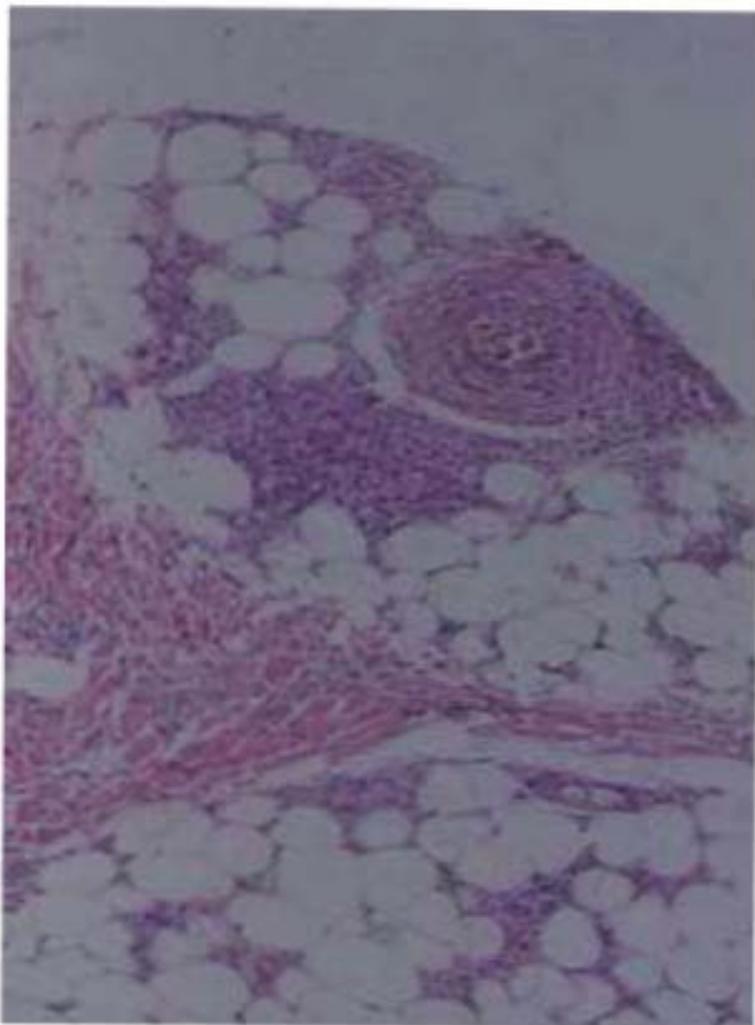


Figura 6.- Paciente femenino de 22 años con cuadro de eritema nodoso durante su primer embarazo, complicado con oclusión arterial que requirió amputación supracondílea bilateral. La biopsia de la nudosidad mostró componente inflamatorio crónico tipo paniculitis septal con presencia de "células atípicas", así como trombosis en vasos de pequeño calibre y reduplicación de la íntima endotelial. Con estos datos se integró el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos primario.

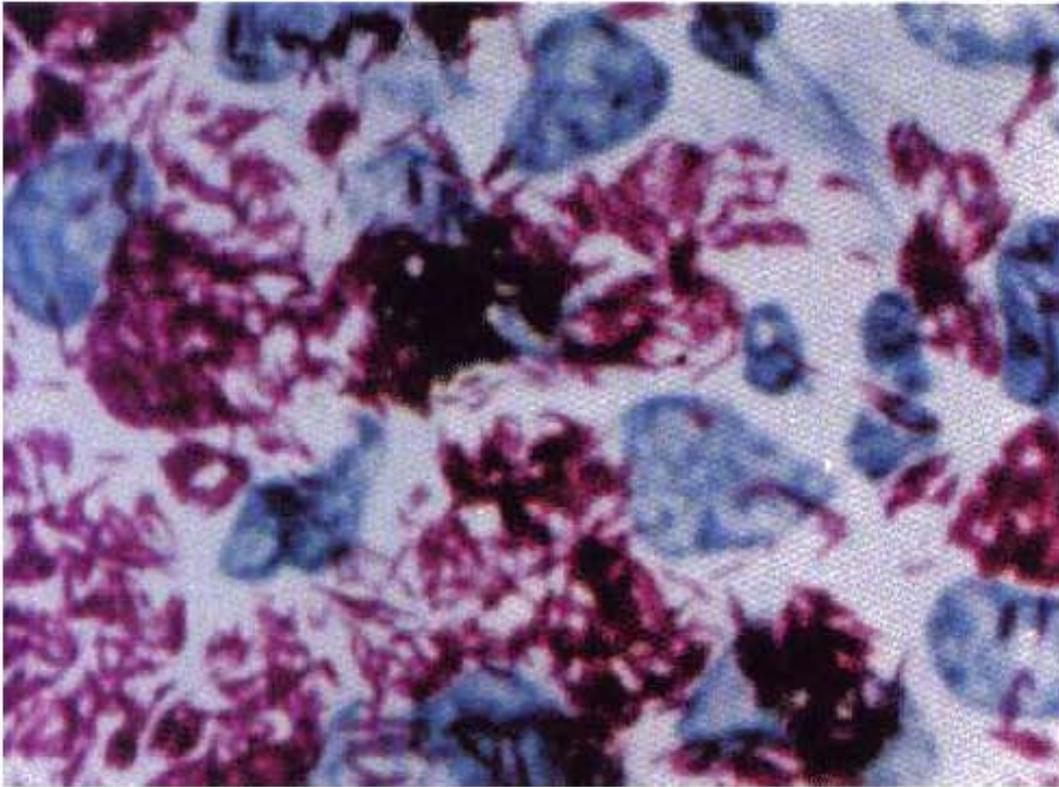


Figura 7.- En la misma paciente de la fotografía 4, al realizar tinciones especiales de la nudosidad, se identificó la naturaleza de las "células atípicas" como infiltrado de células espumosas tipo Virchow con tinción de Fite-faraco positivo para bacilos ácido alcohol resistentes, característico de lepra lepromatosa



Figura 8.- Masculino de 47 años con cuadro de 12 años de evolución con lesiones cutáneas diseminadas en extremidades superiores que dejaban como secuela manchas hipopigmentadas y engrosamiento de la piel. Mencionaba cianosis y edema de manos . Catorce meses antes, presentó exacerbación de la cianosis digital, con lesiones ulcerativas y resorción de pulpejos. Negaba datos de afección esofágica y pulmonar. Fue etiquetada como escleroderma. La radiografía muestra resorción de falanges medias y distales, con acroosteolisis.

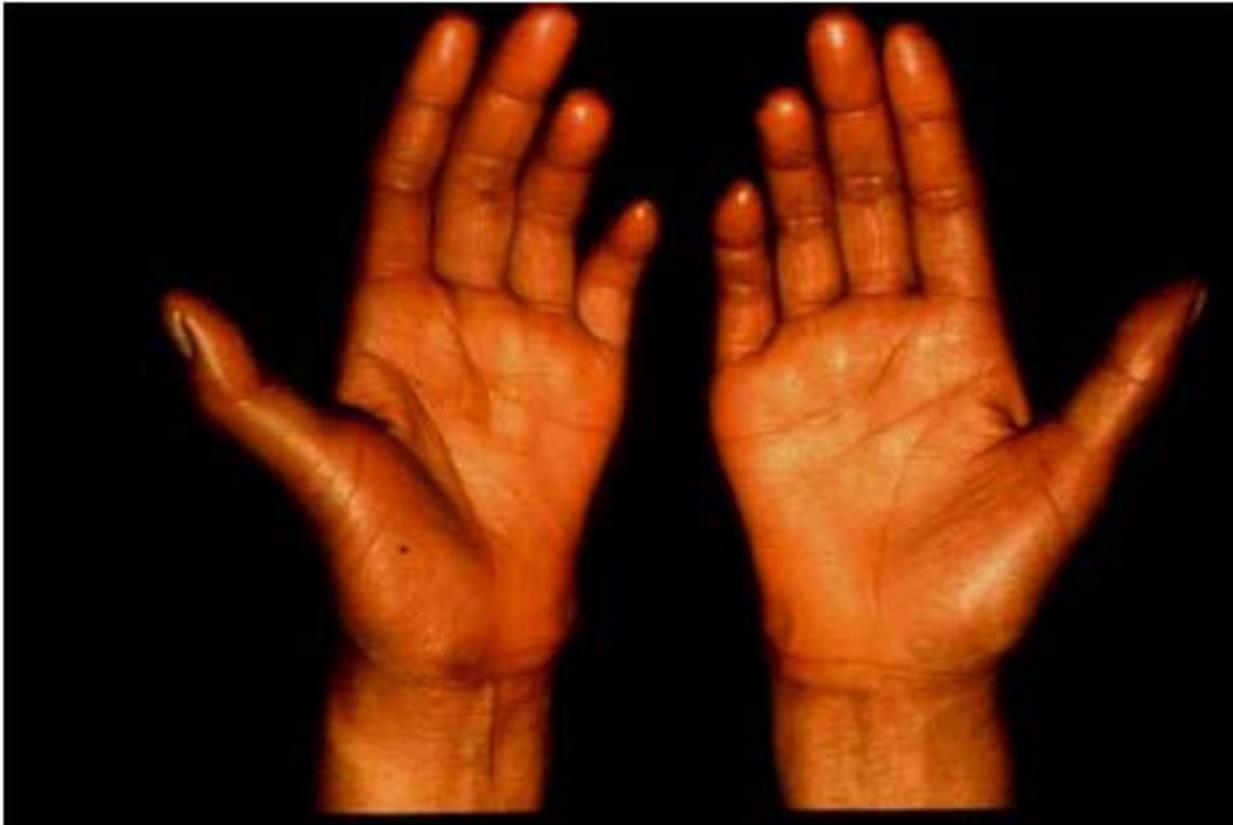


Figura 9.- Paciente femenino de 35 años de edad que inicio su padecimiento 12 meses atrás, con ataque al estado general, rigidez articular matutina y artritis simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, no deformante, con caída de cabello y úlceras nasales, VSG acelerada y linfopenia en 2 ocasiones, TTP prolongado sin corrección al añadir plasma normal, VDRL falso positivo, ACA+ IgM e IgG, así como AAN positivos con títulos de 1:128 patrón homogéneo, con impresión clínica de LES. Dos meses después presentó eritema nodoso en brazos y cara, epiescleritis y *mononeuritis multiplex* en mano derecha. Se realizó biopsia de nudosidad con reporte de numerosas gobias llenas de bacilos ácido alcohol resistentes, con tinción de Fite-faraco positiva y diagnóstico final de lepra lepromatosa en estado reaccional.

ANALISIS

Se considera que hoy en día existen más de 20 millones de casos de lepra en el mundo, de los cuales México contribuye con 50,000. Se estima que menos del 20% reciben la atención médica mínima indispensable(15).

Es una enfermedad de regiones tropicales y subtropicales. Es un bacilo de virulencia y patogenicidad muy baja, ya que se conoce que su período de reproducción es muy largo, de hasta 20 días, comparado con el de *M. tuberculosis* que es de 20 horas, y mas aún con los 20 minutos de los colibacilos(1).

Sin embargo, debido a la baja respuesta inmunitaria del paciente, constituye la entidad infecciosa con mayor número de gérmenes en los tejidos afectados. Hanks(16),

Se ha calculado que 1 cm³ de tejido afectado con Hansen tiene hasta 7,000 millones de bacilos.

Respecto de la frecuencia de autoanticuerpos, el FR se ha reportado del 16 al 36% en LL, y del 0 al 2% en LT (17), en nuestro estudio estuvo acorde con frecuencia de 26%, aunque sin relación de títulos elevados con la presencia de artritis. La presencia de AAN se ha reportado del 0 al 30% en LL(18). Los resultados de la presente serie de 14%, se encuentran discretamente mas elevados que los reportados por García de la Torre en México de 3.1%(19).

Se ha tratado de explicar la variabilidad de estos anticuerpos como resultado de diferente duración de la enfermedad, pacientes con mayor edad, historia de ataques repetidos, así como también debido al manejo del EN con metilprednisolona, cloroquina y talidomida, como posibles favorecedores de autoanticuerpos (20).

Furukawa encontró ACA en el 20% de sus pacientes con LL y LT, mediante pruebas de inhibición mostraron que estos anticuerpos tenían reactividad cruzada con ADN-ds, pero no con ADN monocatenario o antígenos extraíbles del núcleo (21).

Nosotros los encontramos en el 23% de los pacientes tomados en forma conjunta, pero en el 32% de los pacientes con LL, observando los niveles mas elevados en los pacientes con

estado reaccional fundamentalmente con EN. Las lesiones de EN fueron descritas por Brocq en 1890, quien la observó en LL, descrita como una vasculitis cutánea necrosante.

Los factores predisponentes incluyen tratamiento, infecciones, embarazo e inmunosupresión (22).

La apariencia histológica de las lesiones es típica de una reacción de Arthus, con gran cantidad de polimorfonucleares. Por otro lado, el EN se caracteriza por infiltración de PMN en las lesiones ricas en macrófagos. La formación de complejos inmunitarios frecuentemente ha sido descrita en las lesiones y hay muchos informes que demuestran depósito de inmunoglobulinas y complemento en estas lesiones (23).

Respecto de las manifestaciones articulares, la frecuencia va a depender del sitio y naturaleza de la población analizada, ya que si los pacientes son estudiados durante el estado reaccional se ha reportado entre el 60 y 100% (24).

Cuatro pacientes presentaron artritis asociada a EN, manifestada por aparición súbita que generalmente no es deformante, ya que remite habitualmente en forma conjunta con las demás manifestaciones generalizadas de la reacción leprosa al instalar tratamiento con talidomida y antiinflamatorios no esteroideos (AINE), a diferencia de la artritis no asociada con EN, que presenta curso progresivo y persistente, afecta solo a grandes articulaciones, se presenta en forma independiente de la afección sistémica y no responde a tratamiento con talidomida y diamino-difenil-sulfona (DDS), pero responde parcialmente a AINE.

CONCLUSIONES

La afección articular, se puede presentar cualquier tipo de lesión, aunque generalmente es de naturaleza limitada y el paciente no la refiere como causa de atención médica, probablemente por la afección neurológica, y debe de ser tomada en cuenta en el diagnóstico diferencial.

Aún ahora, después de mas de 100 años de haberse descubierto el bacilo de Hansen no ha sido posible lograr que cumpla con los postulados de Koch, como corresponde a toda enfermedad infecciosa, y a menos de una década del siglo XXI, el miedo y la superstición son grandes obstáculos en el avance para controlar esta enfermedad, aun en los "países desarrollados", y aunque estas dos condiciones son indicadores de ignorancia al respecto, también nos muestran que no existe información adecuada, confirmada y fidedigna que pueda ser utilizada para convencer en forma categórica al profano que no existen bases para temerle.

Se puede concluir que el espectro en LL se sigue ampliando al reportar la primera asociación con el recientemente descrito SAAF, y aunque es factible que la frecuencia mas elevada para integrar ETC en esta serie sea debida a cierto sesgo, ya que algunos de estos pacientes fueron extraídos del departamento de Reumatología, en donde se encontraban con el diagnóstico supuesto (LES, AR, ESP, SAAF), con el consiguiente retraso en identificar y tratar en forma oportuna los casos de LL.

Lo anterior debe servir como un llamado de alerta para evitar que esta patología multifacética se encuentre enmascarada en los servicios de Reumatología debido a la afección articular y alteraciones inmunológicas, que propicie confusión, incluso con riesgo de terapia inmunosupresora en esta entidad infecciosa, con la consiguiente reactivación y precipitación del estado reaccional, tal y como lo observamos en esta serie.

REFERENCIAS

- 1.- Saúl A: Lepra, en Lección es de Dermatología, Décima Edición, Francisco Méndez Cervantes Editor, 1983. pp. 257-333.
- 2.- Ridley DS, Jopling WH: Classification of leprosy according to immunity a five group system. *Int J Lepr* 1966;34:255-273.
- 3.- Godal T: Leprosy immunology. - Some aspects of the role of the immune system in the pathogenesis of disease. *Lepr Rev*,1984;55:407-414.
- 4.- Medlin RL, Bakne AC, Vaccaro SA, et al.: Tissue and blood T lymphocyte subpopulations in erythema nodosum leprosum. *Arch Dermatol*,1985;121:216-219.
- 5.- Rea TH, Ridley DS: Lucio's phenomenon. A comparative histological study. *Int J Leprosy*,1979;47:161-166.
- 6.- Albert DA, Weisman NH, Kaplan R: The rheumatic manifestations of leprosy (Hansen disease). *Medicine*,1980;59:442-448.
- 7.- Alcocer JV, Herrera R, Lavallo C, et al.: Inflammatory arthropathy in Leprosy. *Arthritis Rheum* 1979,22:587.
- 8.- Iveson JM, McDougal AC, Leathem AJ, et al.: Lepromatous leprosy presenting with polyarthritis, myositis and immune complex glomerulonephritis. *Br Med J* 1975,3:619-621.
- 9.- Bonomo L, Dammacco F: Immune complex cryoglobulinemia in lepromatous leprosy. *Clin Exp Immunol* 1971,9:175-181.
- 10.- Crowe W, Kushner I: An immunofluorescent method using *Crithidia luciliae* to detect antibodies to double-stranded DNA. *Arthritis Rheum* 1977;20:811-814.

- 11.- Pincus T: Immunochemical conditions affecting the measurement of DNA antibodies using ammonium sulphate precipitation. *Arthritis Rheum* 1971;14:623-629.
- 12.- Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, *et al.*: Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983;II:1211-1214.
- 13.- Mayer MM: Complement and complement fixation. In: Kabat EA, Mayer MM, eds. *Experimental Immunochemistry*, 2nd ed. Springfield, Illinois: Charles C Thomas, 1971. pags. 133-137.
- 14.- Medina F, Parra J, Pizarro S, Jara J, Bravo G, Fraga A: Leprosy and antiphospholipid antibodies. *Rev Mex Reumatol* 1990,5 (Supl 1):84.
- 15.- Trantman JR: Epidemiological ascertainment of Hansen's disease. *Bull N K Med* 1989;66:722-731.
- 16.- Jacobson RR: Leprosy In: Braud AI, ed *Medical Microbiology and Infectious Diseases*, 2nd ed. Philadelphia. WB Saunders 1987:1378-1387.
- 17.- Rheumatic manifestations in leprosy. Editorial. *Lancet* 1981;1:548-649.
- 18.- Sharma VK, Saha K, Seghal VN: Serum immunoglobulins and autoantibodies during and after erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr* 1982;50:159-163.
- 19.- Chavez-Legaspi M, Gomez-Vazquez A, Garcia de la Torre I: Study of Rheumatic manifestations and serologic abnormalities in patients with lepromatous leprosy. *J Rheumatol* 1985;12:738-741.

20.- Sen Gupta V, Sinha S, Ramu G: Immunological assessment of sera of leprosy patients. *Lepr India* 1979;51:43-48.

21.- Furukawa F, Kashihara M, Imamura B, Ohshio G, Hamashima Y: Evaluation of anti-cardiolipin and its cross-reactivity in sera of patients with lepromatous leprosy. *Arch Dermatol Res* 1986;4:317-319.

22.- Salgame PR, Mahadavan PR, Antia NH: Mechanisms of immune suppression in leprosy: presence of suppressor factor (s) from macrophages of lepromatous patients. *Infect Immun* 1983;40:119-1127.

23.- Mohagheghpour N, Gelber RH, Larrick JW, Sasaki DT, Brennan PJ, Engleman EG: Defective cell-mediated immunity in leprosy: failure of T cells from lepromatous leprosy patients to respond to *M. leprae* is associated with defective expression of interleukin 2 receptors and is not reconstituted by interleukin 2. *J Immunol* 1985;135:1443-1449.

24.- Guedes LS, Scheimberg MA: Articular manifestations of leprosy. In: Espinoza L, ed. *Infections in the rheumatic diseases*. Orlando: Grune & Stratton, 1988:159-163.