

LA REACCIÓN LEPROSA UNA REVISIÓN

Dr. Oscar Reyes Flores*

Dr. Oscar Reyes Flores. **La Reacción Leprosa. Una Revisión.**
Derm. Venez, 2000, 38: 53-63

RESUMEN

La reacción leprosa es un acontecimiento inesperado y relativamente frecuente representado por síntomas agudos tanto cutáneos como sistémicos, que interrumpe el curso crónico, lento y silencioso de la lepra. En esta revisión se exponen datos históricos de la reacción leprosa, las clasificaciones que han sido descritas a través del tiempo, la etiopatogenia de esta condición que si bien no es total y absolutamente conocida, ofrece conocimientos y explicaciones en los aportes concedidos por la inmunología tanto celular como humoral. Se describen los síntomas clínicos de los diferentes tipos de reacción leprosa con sus respectivas modificaciones o cambios estructurales a nivel celular y por último se señala el tratamiento de este episodio, describiendo los medicamentos empleados, su naturaleza, presentación y dosis de cada uno de ellos, haciendo énfasis en su manejo y mecanismo de acción.

Palabras clave: Lepra Reaccional, Reacción Leprosa, Terapéutica.

Reaction Leprosy. A review

ABSTRACT

Cholesterol Embolism

Reactional leprosy is not infrequent but is unpredictable. It consists of acute inflammatory signs and symptoms that take place in the skin and elsewhere. These signs and symptoms interrupt the otherwise indolent, chronic course of leprosy.

This review covers the history of reactional leprosy, its clinical and pathologic features, classification and pathogenesis. Humoral and cellular immunology are paramount in this respect. Diverse therapeutic approaches are also covered with emphasis on practical aspects.

Key words: Leprous Reaction, Reactional Leprosy, Therapy.

REACCIÓN LEPROSA

La lepra es una enfermedad infecto-contagiosa, de prolongada latencia y evolución crónica, interrumpida eventualmente por aparición de síntomas agudos conformando cuadros clínico-patológicos que se denominan reacción leprosa o lepra reaccional.

DEFINICIÓN

La reacción leprosa (RL) puede definirse como los episodios agudos que aparecen o se intercalan en el curso crónico

habitual de la enfermedad, representando una complicación, que puede tener efectos nocivos sobre los órganos comprometidos.

HISTORIA

Danielsen y Boeck; y Hansen y Looft, describieron, en pacientes con lepra lepromatosa, una erupción similar al eritema nudoso.

Sin embargo, fue Murata el primero que dominó esa condición eritema nudoso leproso (ENL).

Barrera y Chavarria describieron, en lepra lepromatosa, un episodio exantemático, agudo, con aspecto clínico de ENL.

* Sección de Dermatopatología. Instituto de Biomedicina, Caracas, Venezuela.

Luego Green describió erupciones similares y posteriormente De Souza Lima y De Souza reconocieron exacerbaciones de la lepra lepromatosa en 12-15% de los pacientes, recibiendo sulfonoterapia.

Wolcott enfatizó la necesidad de diferenciar entre la exacerbación de la enfermedad y la reacción. Campos y De Souza mencionaron las diferencias entre la reacción en la lepra tuberculoide (LT) y la lepra bordeline (B).¹

Cochrane, Dharmendra, Ridley, Jopling, Ramu, Ramanujan, Waters, Jolliffe, Azulay, Gatti, Cardama, Baliña, Jaled y otros han establecido clasificaciones en la reacción leprosa.

CLASIFICACIÓN

En 1971 Ridley y Jopling^{2,3,4} señalaron en relación a la RL que puede existir un ascenso inmuno-clínico-patológico hacia el espectro tuberculoide o un descenso hacia el espectro lepromatoso. Así se estableció la clasificación de Jopling en tipo 1 asociada a hipersensibilidad mediada por células, y tipo 2 asociada a modificaciones de la inmunidad humoral por inmuno-complejos.

En 1988 Azulay, s propuso la siguiente clasificación:

TIPO 1:

LT en
reacción LT
reacciona)
BT-BB
reacciona)

TIPO 2:

Eritema nudoso leproso
Eritema polimorfo
Reacción nodular necrótica de
Orbaneja Fenómeno de Lucio

TIPO 3:

Hanseniosis auto-agresiva

Gatti, Cardama, Baliña⁶ clasifican los fenómenos reaccionales así:

TIPO 1.

- a. Por deterioro de la inmunidad celular o descenso del mecanismo defensivo;
 1. Lepra tuberculoide en reacción y lepra tuberculoide reaccional.
 2. Lepra dimorfa en reacción.
 3. Lepromatización aguda.
- b. Por estímulo de la inmunidad celular:
 1. Reacción reversa o fenómeno de reversión

TIPO 2

Episodios reaccionales por participación de la inmunidad humoral (Vasculitis por inmunocomplejos):

1. Eritema nudoso leproso (ENL)
2. Eritema Polimorfo
3. Fenómeno de Lucio (Eritema necrosante
4. Otras manifestaciones reaccionales.

Últimamente se tiende a seguir la siguiente clasificación:

TIPO 1. Episodios reaccionales por modificaciones de la inmunidad celular.

- a. Por deterioro de la inmunidad celular
Formas borderline que se inclinan hacia el polo L,
- b. Por estímulo de la inmunidad celular con inclinación hacia el polo T:
Reacción reversa o fenómeno de reversión.

TIPO 2. Episodios reaccionales por modificación de la inmunidad humoral. (Vasculitis por inmunocomplejos).

- a. Eritema nudoso leproso (ENL)
- b. Eritema polimorfo
- c. Fenómeno de Lucio (Eritema necrosante)
- d. Otras manifestaciones reaccionales (Nervios, ojos, ganglios etc.). (Tabla 1).

Tabla I
Representación Esquemática de la Lepra Reacciona)

| |
|---|
| <p>Lepra Reaccional</p> <p>Tipo I. Por modificación de la Inmunidad Celular.</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Por deterioro de la Inmunidad Celular. b. Por estímulo e incremento de la inmunidad celular (Reversión o Reacción Reversa). <p>Tipo II. Por Modificaciones o Participación de la Inmunidad Humoral (Vasculítis por Inmuno-complejos)</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Eritema Nudoso Leproso (ENL) b. Eritema Polimorfo Leproso (EPL) c. Eritema Necrosante (F de Lucio) d. Fenómenos Reaccionales en otros órganos: Nervios, Ojos, Articulaciones, Testículos, Riñón, Ganglios L. |
|---|

Algunos autores han usado el término reacción reversa para significar lepra bordeline en reacción, reacción tuberculoide, reacción ascendente hacia el polo T, y reacción descendente hacia el polo L; nosotros preferimos usar el término reacción reversa cuando las manifestaciones clínico patológicas expresan un cambio hacia el polo T

ETIOPATOGENIA

Los estados reaccionales agudos de la lepra están regidos por fenómenos inmunes.

El Tipo 1 de reacción se observa en pacientes pertenecientes a las formas no polares, observándose en pacientes tratados y no tratados.

En la reacción reversa existen evidencias para interpretar esta reacción como debida a una activación de la inmunidad mediada por células, ellas son:

1. Cambios en la reacción de Mitsuda.
2. Reactividad linfocitaria ante antígenos del *M. leprae*.
3. Modificaciones histopatológicas en la piel y en los nervios con presencia o aumento de células defensivas como linfocitos, células epitelioides y células gigantes, así como disminución en el número de bacilos sólidos o viables.

Existen evidencias de cambios en la histología de los ganglios linfáticos con ocupación de las áreas paracorticales por células T. En LL la población normal linfocitaria es reemplazada por macrófagos llenos de bacilos.^{10,11}

Esta reacción se acompaña de un aumento del flujo de linfocitos ayudadores, CD 4 y un aumento de células inmunocompetentes receptoras de interleuquina 2 y de HLA-DR, que también es expresado por los queratinocitos del epitelio suprayacente.^{12,13,14}

Durante la reacción, algunas ramas nerviosas pueden ser destruidas por la invasión del granuloma, provocando una severa compresión de las fibras nerviosas acompañadas de una falta de nutrientes del nervio. A nivel de los troncos nerviosos, además de la invasión del granuloma, se produce un edema que aumenta la presión intraneural comprimiendo los axones los cuales mueren posteriormente por falta de nutrientes al quedar comprometidos también los capilares del peri-neuro.

Los pacientes con reacción Tipo 1 que desarrollan cambios hacia el polo L presentan cambios inmunopatológicos inversos a los pacientes con reacción reversa. (Tabla 2).

La reacción tipo 2 tiene como presentación más frecuente el eritema nudoso. Por algún tiempo esta manifestación fue considerada como un fenómeno de Arthus, de hecho recuerda un fenómeno de Arthus, observado en los animales de experimentación, pero este concepto no se ha sostenido, pues la RL es un episodio que puede ser desencadenado por eventos no relacionados, como una infección vira) o bacteriana, una vacunación, un embarazo o un periodo agudo de stress. Frecuentemente se acompaña de fiebre y leucocitosis indicando la participación de citoquinas, como lo confirma una elevada prueba de transformación linfocitaria usando mitógenos. Además inmunocomplejos se depositan en el tejido

Tabla 2
Representación Esquemática de las Modificaciones Cito-Inmunológicas de la Lepra Reaccional Tipo I.

| Lepra Reaccional Tipo I | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| A (Deterioro I.C.) | B (Incremento I.C.) |
| LL ← BL ←—— BB → BT → TT | |
| Reactivación Linfocitaria ↓ | Reactivación Linfocitaria ↑ |
| Linfoquinas ↓ | Linfoquinas ↑ |
| Formación de G.T. ↓ | Formación de G.T. ↑ |
| Número de M.L. ↓ | Número de M.L. ↑ |
| Anticuerpos ↓ | Anticuerpos ↑ |
| R. Mitsuda ↓ | R. Mitsuda ↑ |

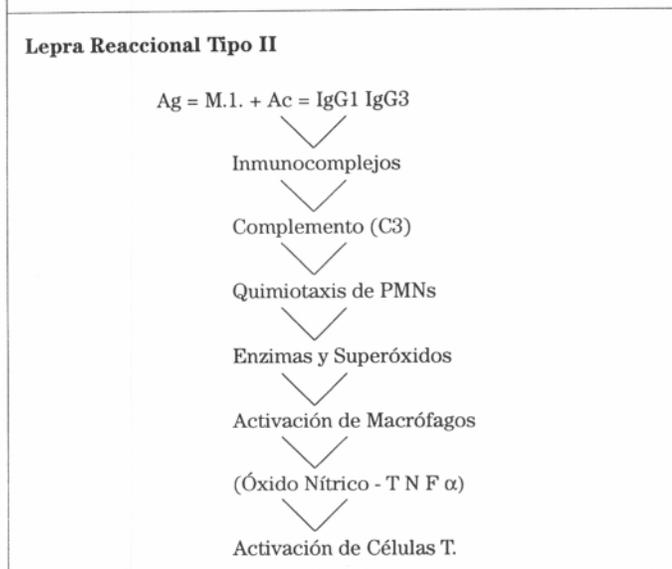
lepromatoso, los cuales fijan complemento, con propiedades quimiotácticas atrayendo PMNS, aumentando la inflamación cuya expresión clínica es el EN L.^{7,8,15}

Podemos resumir la secuencia del ENL en la forma siguiente: siguiendo a un detonante indefinido la célula CD4 invade al granuloma lepromatoso lo cual induce a la activación de células B y de células plasmáticas produciendo anticuerpos. Estos anticuerpos reaccionan con los antígenos del *M. leprae* formando inmunocomplejos causando depósitos de complemento y provocando el aflujo de neutrófilos cuyas enzimas y productos como los super-óxidos, son responsables de la destrucción del tejido, Tabla 3.

Recientemente se ha incriminado al factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) como un importante elemento en el desarrollo del EN L.^{16,17} En la reacción Tipo 2 se pueden presentar severos daños vasculares con hialinización por necrosis fibrinoide de capilares y pequeños vasos con trombosis y PMNS fragmentados (polvo nuclear) exhibiendo una imagen de vasculitis leucocitoclástica sustrato histológico del fenómeno de Lucio o eritema necrosante.^{18,19}

Estudios de inmunofluorescencia directa demuestran depósitos de inmunoglobulinas y complemento en los vasos de lesiones de ENL. Por microscopía de luz y microscopía electrónica puede demostrarse daños vasculares, necrosis, depósitos de fibrina y material electronodensos semejando complejos inmunes en la pared de los vasos. Usando técnica de inmunoperoxidasa en ENL es posible demostrar antígenos

Tabla 3
Representación Esquemática de la Interacción
Inmunológica en la Lepra Reaccional Tipo II



bacterianos con más facilidad que usando la técnica de inmunofluorescencia, alrededor y en el interior de los macrófagos degenerados lo cual se puede demostrar también usando la microscopía electrónica. En áreas dañadas del tejido conjuntivo se puede demostrar la presencia de inmunoglobulinas y componentes del complemento y aún residuos bacterianos, observándose degeneración de las fibras colágenas y elásticas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

REACCIÓN LEPROSA TIPO 1

Como ya señalamos, las reacciones de Tipo 1 surgen en pacientes del área bordeline y no en pacientes polares. Las lesiones cutáneas existentes se edematizan, se elevan, tornándose variablemente edematosas y/o pigmentadas, pudiendo aparecer nuevas manchas, pápulas o placas. Las lesiones pueden tomar un color púrpura o cobrizo.

Las lesiones nuevas son habitualmente similares a las pre-existentes, pero eventualmente pueden ser numerosas y con características morfológicas poco definidas. Ocasionalmente, las lesiones pueden presentarse como placas pálidas, lisas y edematosas. Pueden aparecer lesiones en cara, palmas, plantas, cuero cabelludo y pliegues, esta última localización no observada en LL crónica. Si la reacción se acompaña de fenómenos de descenso de las condiciones inmunológicas, las lesiones tienden a ser más numerosas, difusas y simétricas, adquiriendo características del espectro lepromatoso. Si

la reacción se desarrolla con fenómenos de ascenso o estímulo de las condiciones inmunológicas las lesiones no serán tan numerosas, tendrán límites o bordes más definidos, y se distribuyen en forma asimétrica presentando características del espectro tuberculoide (Reacción reversa).

Si la reacción es severa, puede aparecer descamación, erosión y aún ulceración superficial, acompañándose de fiebre, malestar general, anorexia y eventualmente de edema de cara, manos y pies. Cuando la reacción comienza a regresar, las lesiones se tornan escamosas, aplanadas, menos eritematosas, dejando finalmente manchas hipocrómicas residuales. La reacción leprosa Tipo 1, no tratada, puede persistir por meses o años o puede regresar y presentar recaídas.

REACCIÓN LEPROSA TIPO 2

ERITEMA NUDOSO LEPROSO (ENL)

Las reacciones de Tipo 2 son también conocidas como lepra lepromatosa en reacción o EN L. Las lesiones de ENL son sólo una manifestación de la reacción, quizás la más frecuente, pero no la más importante, por este motivo es mejor llamar ENL solamente a las lesiones cutáneas y al cuadro reaccional; en general, lepra lepromatosa reaccional. En este tipo de reacción, que se presenta en pacientes multibacilares, especialmente de tipo LL, la inflamación ocurre en cualquier órgano donde esté presente el *M. leprae*. Las lesiones cutáneas están representadas por nódulos eritematosos o eritematopigmentados, violáceos, de superficie lisa, siendo habitualmente dolorosos al tacto. Están variablemente situados en profundidad pudiendo ser más palpables que visibles. Cuando las lesiones son muy intensas pueden erosionarse y aún ulcerarse drenando material de aspecto purulento, material estéril, rico en PMNS y en bacilos ácido-alcohol resistentes, la mayoría degenerados o no sólidos. Al regresar, dejan pigmentación residual y grado variable de depresión de la piel, o cicatriz. Las lesiones aparecen entremezcladas con las lesiones crónicas de la enfermedad, o son observadas en sitios donde anteriormente no se había detectado lesión alguna.

Es importante recordar que a diferencia de las lesiones reaccionales de Tipo 1, las lesiones de Tipo 2 son morfológicas y estructuralmente diferentes a las lesiones pre-existentes.

Las lesiones de ENL son más comunes en la superficie postero externa de los miembros superiores y antero-externa de los miembros inferiores, particularmente en cara antero-externa de los muslos, pero pueden verse en cualquier parte del cuerpo como el tronco y aún en la cara. Las lesiones evolucionan por brotes, aparecen y desaparecen quedando siempre algunas lesiones en evolución variable. La

inflamación puede extenderse a los planos profundos, a la fascia, al músculo y eventualmente a un plano óseo, creando graves problemas especialmente cuando el proceso se localiza en manos y pies (Fig. 1).

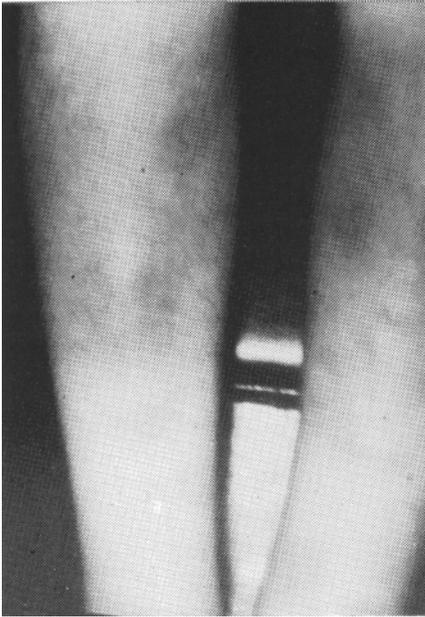


Fig. 1. Eritema nudoso leproso representado por nódulos eritematopigmentados profundos en la cara anterior de las piernas.

Estos tejidos profundos están pobremente vascularizados y cualquier trauma puede provocar ulceración de difícil cicatrización.

En este tipo de reacción las neuritis son frecuentes, provocando intenso dolor y posterior pérdida funcional, por parálisis y atrofia muscular. Con frecuencia se observa iritis y episcleritis, fiebre, malestar general, decaimiento progresivo, cefálea, insomnio y depresión.

Puede surgir hepato-esplenomegalia, orquitis, proteinuria, lesiones renales transitorias, pero permanentes si se instala una amiloidosis renal.

El ENL puede surgir como primera manifestación aparente de la enfermedad, puede surgir en pacientes no tratados, pero más frecuentemente se le observa en el curso del segundo o tercer año de tratamiento con sulfona.

ERITEMA POLIMORFO

Las lesiones de eritema polimorfo se presentan igualmente superpuestas a lesiones permanentes, quiescentes, o con me-

nor frecuencia, son la primera manifestación de la enfermedad. Se caracteriza por manchas, placas, pápulas y nódulos, eventualmente ampollas de variable tamaño, que prontamente se desecan encontrándose, localizándose preferentemente en la superficie extensora de los miembros. Por lo común, no aparecen aisladamente sino asociadas con ENL.

FENÓMENO DE LUCIO

Desde que Lucio y Alvarado publicaron su "Opúsculo sobre el mal de San Lázaro", en 1852, se distingue una forma clínica adicional de la lepra, descrita inicialmente por Lucio en 1851 que llamó lepra "manchada" o "lazarina". Es una forma de lepra frecuente en el noroeste de México y se ha descrito en Centro América y menos frecuentemente en Sur América.

En 1948 Latapi propuso el nombre de la lepra de Lucio para un tipo particular de lepra lepromatosa caracterizada por áreas de anestesia superficial, alopecia de cejas y pestañas y manchas rojas, violáceas purpúricas que se erosionaban y ulceraban siendo un fenómeno reaccional de vascularitis, que Latapí llamó fenómeno de Lucio.

Clínicamente el fenómeno de Lucio está caracterizado por aparición de manchas y placas suavemente induradas o totalmente planas, ligeramente violáceas con halo eritematoso, posteriormente se hacen hemorrágicas con o sin formación de ampollas, las lesiones toman un aspecto ramificado o arboriforme, son dolorosas y surgen más frecuentemente en las extremidades formando grupos, son comunes a nivel de rodillas donde frecuentemente se ulceran dejando cicatriz al curar.

Cuando la severidad de la reacción es mayor, la inflamación invade planos profundos, provocando ulceraciones grandes y excavadas, irregulares, de forma lineal, o triangular (Fig. 2).

Esta reacción puede acompañarse de artritis, nefritis y esplenomegalia, la fiebre es poco frecuente.²²⁻²⁵

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial del ENL incluye la tuberculosis, las infecciones bacterianas y virales, colagenosis, sarcoidosis, erupción medicamentosa, micosis profunda y Síndrome de Sweet.²⁶ En el caso del fenómeno de Lucio debe incluirse la pioderma gangrenosa múltiple, la sépsis cutánea, el impétigo generalizado y particularmente las vasculitis.



Fig. 2. Úlceras profundas, extensas e irregulares en las piernas, condicionadas por Vasculitis en Dermis Media y Profunda (Fenómeno de Lucio).

HISTOPATOLOGÍA

La lepra reacciona) que aparece con motivo de modificaciones de la inmunidad celular, cuando hay un deterioro o descenso de los mecanismos inmunológicos, se caracteriza histológicamente por disminución o ausencia de macrófagos con diferenciación epitelioides, prevalencia de macrófagos indiferenciados y macrófagos con discreta vacuolización, con evidente aumento de número de bacilos. Estas modificaciones podemos observarlas en casos de lepra borderline que, por descenso de mecanismos de defensa celular, tienden a evolucionar hacia el polo lepromatoso. (Lepra Reacciona) Tipo 1-A).

Cuando los cambios histológicos evidencian aumento de células macrófagicas con diferenciación epitelioides, aumento del número de bacilos obviamente consideramos un cambio o evolución hacia el polo tuberculoide (Lepra Reacciona) Tipo 1-B o Reacción o fenómeno de reversión).

La reacción leprosa Tipo 1-A significa un viraje hacia el espectro multibacilar y es, por lo tanto, de mal pronóstico.

La reacción leprosa de tipo 1-B significa un viraje hacia el espectro paucibacilar, y es, por lo tanto, de buen o mejor pronóstico.

La reacción leprosa ocasionada por modificaciones de la inmunidad humoral se caracteriza histológicamente por edema, aumento de la vascularidad y presencia de cantidad variable de polimorfonucleares, áreas de necrobiosis de variable intensidad y extensión, y bacilos en su mayoría granulares. Estas modificaciones histológicas predominan en el área dermo-hipodérmica cuando se trata de eritema

nudoso leproso y en dermis media superior cuando se trata de eritema polimorfo leproso en el cual se puede observar ampolla sub-epidérmica de frecuente contenido fibrinoso con piso dérmico ocupado por el granuloma lepromatoso invadido por polimorfonucleares (Fig. 3).

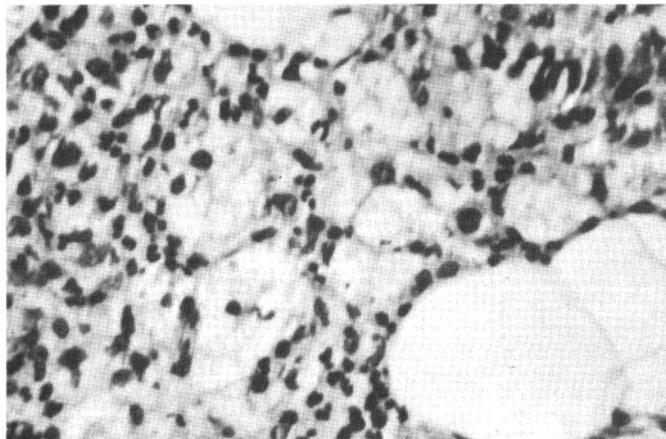


Fig. 3. En área Dermo-Hipodérmica granuloma macrófágico vacuolado invadido por PMNS en eritema nudoso leproso.

En eritema necrosante o fenómeno de Lucio se observa, además del granuloma lepromatoso con polimorfonucleares, severos daños vasculares con hialinización y necrosis fibrinoide de la pared de los vasos algunos trombosados con la presencia de polimorfonucleares íntegros y fragmentados como en una vasculitis leucocitoclástica (Fig. 4).

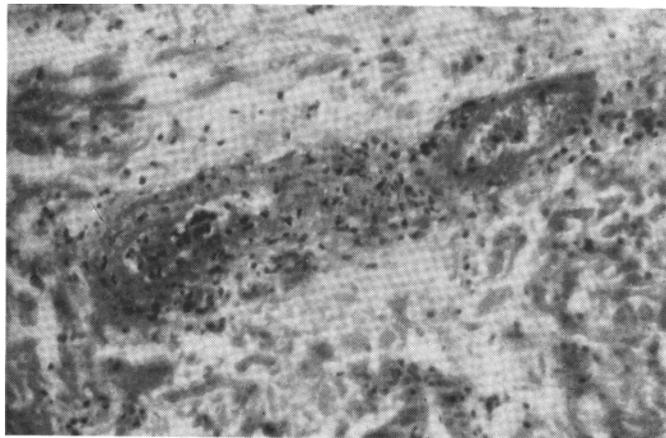


Fig. 4. Vaso mediano calibre hialinizado, invadido por PMNS y parcialmente trombosado en un caso de fenómeno de Lucio.

TRATAMIENTO

Tratamiento de la reacción leprosa Tipo 1.

En este tipo de reacción el tratamiento a base de quimiote

rapia debe sostenerse, básicamente por el riesgo de que la infección prospere al quedar el paciente sin medicación antibacteriana y por favorecer una posible resistencia bacteriana.

Para la reacción en sí, el tratamiento de elección es la prednisona, suministrada a razón de 1 mg por kg de peso por día, aunque habitualmente se indica dosis algo más baja, 20 a 40 mg por día, descendiendo la dosis gradualmente al mejorar el paciente. Puede también emplearse prednisolona, 30-40 mg por día, Dexametasona, 1.5-3 mg por día, Triamcinolona, 12-32 mg por día. Deben tomarse las debidas precauciones que requiere el tratamiento a base de corticoides; vigilar la tensión arterial, la glicemia, el peso, electrolitos, infecciones secundarias, aparato digestivo, etc. Otra alternativa de tratamiento es el uso de clofazimina ("LAMPREN"). Este medicamento, además de tener propiedades bacteriostáticas tiene efectos anti-inflamatorios y la resistencia de *M. leprae* a la clofazimina no ha sido reportada. La dosis requerida es, usualmente de 300 mg diarios por día, disminuyendo o espaciando las dosis, de acuerdo a la evolución del paciente.

La droga es por lo general bien tolerada, pero produce pigmentación pardo-rojiza de la piel la cual puede permanecer por años en los sitios lesionales de pacientes blancos, aún después de la aparente curación.

Otros efectos indeseables del uso de la clofazimina son la coloración roja de la orina, heces, esputo y sudor, sequedad ictiosiforme de la piel, especialmente de antebrazos y piernas, trastornos digestivos, los cuales pueden ser muy severos por acumulación del medicamento en los ganglios mesentéricos, que en un pasado provocó diarreas incontrolables, severa alteración del recambio hídrico por alteraciones electrolíticas y muerte, por este motivo la droga no debe usarse en dosis altas y por tiempo prolongado.

Se han usado otros medicamentos anti-inflamatorios como los antimoniales, especialmente Glucantime, con variados resultados al igual que con el uso de anti-inflamatorios no esteroideos.^{21 28}

La talidomida no tiene efecto sobre este tipo de reacción. Si durante la reacción hay compromiso nervioso, la descompresión quirúrgica del nervio puede estar indicada, para aliviar el dolor y evitar daño neuromuscular.

TRATAMIENTO DE LA REACCIÓN LEPROSA TIPO 2

Como en la RL Tipo 1, no está indicado suspender la terapia con sulfona u otro tipo de quimioterapia. Para justificar esta conducta se argumenta:

1.- No hay evidencias de que la incidencia y la intensidad del ENL sea menor en los pacientes tratados con dosis bajas de sulfona que con dosis altas.

2.- ENL no es siempre detenido o abortado al suspender el tratamiento sulfónico.

Además la sulfona ha demostrado efectos beneficiosos en el tratamiento del fenómeno de Arthus provocado en animales de experimentación, de ahí su uso eventual en el tratamiento de ciertas vasculitis.

Para el tratamiento de la RL Tipo 2, la droga de elección es la talidomida, es la amida N-ftálica del ácido glutámico (Kunz, 1956, Alemania), introducida en el mercado en 1960 como hipnótico y sedante suave, aunque su mejor indicación era para combatir los vómitos del embarazo (hiperemesis gravídica). La falta de experimentos en animales de laboratorio, antes del lanzamiento de la droga al mercado farmacéutico, no alertó a los médicos sobre sus efectos teratogénicos. Aproximadamente a los dos años de lanzada esta droga al mercado nacieron alrededor de 10.000 niños con graves malformaciones congénitas. Por este grave motivo la talidomida fue retirada del comercio y fue proscrita.

La recuperación parcial de esta droga, comenzó en 1965, cuando Sheskin,²⁹³⁰ en Israel, demostró su eficacia en la reacción lepromatosa.

Estas investigaciones fueron reproducidas en otros centros leprologicos observándose siempre los mismos resultados favorables.

Algunos autores afirman que la talidomida puede interferir el metabolismo de las vitaminas del complejo B, principalmente de la riboflavina, basándose en lo siguiente:

- 1.- Algunos de los pacientes presentan glositis, queilitis angular y polineuritis.
- 2.- Animales embarazadas con dietas deficientes en vitamina B, pueden presentar malformaciones congénitas.
- 3.- La talidomida y la riboflavina tienen la secuencia CO-NH-CO y el grupo NH en un punto en el cual las coenzimas que contienen la riboflavina se combina con sus apoenzimas.
- 4.- La inhibición del crecimiento de algunos protozoarios por la talidomida se contrarresta con el uso del ácido nicotínico y la nicotinamida.

Otros autores refieren que la talidomida inhibe la glutamina sintetasa, habiéndose demostrado, en animales, que la glutamina es capaz de disminuir la incidencia de las malformaciones congénitas ocasionadas por la talidomida.³¹

El exacto mecanismo de acción de la talidomida en el tratamiento de la RL no está totalmente esclarecido, pero hay suficientes evidencias para considerar que los procesos clínico-patológicos en los cuales la talidomida ha demostrado tener efectividad, están condicionados por mecanismos inmunológicos. Así, a esta droga se la atribuyen a los siguientes efectos:

Antagoniza mediadores químicos de la inflamación:

- 1.- Inhibe a los linfocitos CD4, disminuyendo la proporción CD4/CD8, controlando la intensidad de la inflamación.
- 2.- Disminuye los niveles de TNF alfa, amortizando el daño tisular.
- 3.- Disminuye la proliferación de inmunoblastos.
- 4.- Inhibe la quimiotaxis de los PMNS, disminuyendo el aflujo de estas células al foco inflamatorio.
- 5.- Inhibe la actividad y fagocitosis del monocitomacrófago, evitando o disminuyendo la salida de enzimas proteolíticas causantes de daño tisular, proteasas, monoquinas y radicales libres derivados del oxígeno.
- 6.- Estabiliza la membrana lisosomal.
- 7.- Prolonga la sobrevivencia de injertos.

Recientes estudios experimentales, usando derivados de la talidomida, sugieren la posibilidad de desligar la fracción teratogénica de la droga de la fracción anti-inflamatoria e inmunorreguladora, lo cual podría permitir el uso de esta fracción en las diversas afecciones en las cuales la talidomida ha demostrado tener efecto beneficioso.

Además de su uso en el tratamiento de la RL, la talidomida ha sido también usada en las siguientes afecciones:

1.- INDICACIÓN FORMAL:

- a. Prurigo actínico
- b. Lupus eritematoso discoide
- c. Estomatitis aftosa recidivante
- d. Enfermedad de Behcet
- e. Enfermedad injerto-versus-huésped
- f. Ulceraciones mucosas en SIDA

2.- INDICACIÓN OCASIONAL:

- a. Prurigo nodular de Hyde
- b. Eritema multiforme
- c. Pioderma gangrenoso
- d. Lupus eritematoso sistémico .
- e. Neuralgia post-herpética

3.- INDICACIÓN ESPORÁDICA:

- a. Paniculitis de Weber-Cristian
- b. Histiocitosis X
- c. Infiltración linfocitaria de Jessner (Pseudolinfoma)
- d. Lupus eritematoso profundo.³²

PRESENTACIÓN Y DOSIS

La talidomida se presenta en tabletas de 100 mg. La dosis habitual, para un adulto es de 300 a 400 mg (3 ó 4 tabletas por día), como dosis de comienzo. Puede calcularse, para personas de bajo peso, 6 mg por kg de peso por día. Al observarse mejoría del cuadro reaccional, lo cual ocurre en tiempo variable, pero con un promedio de 3 a 7 días, la dosis debe ser gradual y convencionalmente descendida, de acuerdo a la evolución del paciente, usándola por el tiempo necesario a la dosis más baja posible.

EFFECTOS ADVERSOS

El efecto adverso más importante de la talidomida es la teratogénesis produciendo alteraciones en el DNA de las células del embrión. Además, experimentalmente se ha comprobado que la droga tiene un efecto inhibidor de la angiogénesis.

Las deformaciones congénitas más importantes y frecuentes han ocurrido cuando la droga se ingiere durante el primer trimestre del embarazo y particularmente entre el veintisieteavo y el cuarentavo día del embarazo. La literatura reporta un niño nacido con ausencia de radios y pulgares cuando solamente el padre recibió talidomida unos 6 meses antes de la concepción.

Otro efecto colateral importante es la neuropatía periférica. Al parecer la neuropatía no tiene relación con la dosis diaria no acumulativa por lo que se piensa que hay una susceptibilidad a esta manifestación. El reporte de haber ocurrido neuropatía en un grupo familiar, tratados con talidomida, sugiere un posible mecanismo genético que podría estar relacionado con la liberación de acetiladores del metabolismo hepático de la droga.

Otros efectos indeseables señalados son: edema distal de manos y/o pies habitualmente unilateral, constipación o diarrea, cansancio, obnubilación, sequedad de la boca y de la nariz, enrojecimiento del rostro, erupciones cutáneas, molestias durante la erección, eritema palmo-plantar, confusión, temblor y convulsiones. La talidomida está absolutamente contraindicada en mujeres embarazadas y/o mujeres en edad fértil.

CORTICOSTEROIDES

Los corticosteroides tienen la propiedad de reducir la inflamación en todas sus etapas, incluso en la etapa de cicatrización.

Estos compuestos disminuyen la permeabilidad capilar, aumentan la recepción y sensibilidad a las catecolaminas y por este motivo reducen el edema, disminuye la migración de neutrófilos hacia los tejidos y reduce el depósito de fibrina. Además insensibilizan los macrófagos a la acción del factor inhibidor de la migración macrofágica, lo cual provoca la no acumulación de macrófagos en el sitio de la inflamación, lo cual reduce la magnitud de la misma. Los corticosteroides no alteran en mayor grado la fagocitosis, pero al estabilizar la membrana lisosomal, reducen considerablemente la acción lítica sobre las bacterias, lo cual explica la susceptibilidad a las infecciones en las personas que reciben tratamiento esteroideo. Como ya señalamos, los corticosteroides inhiben la proliferación de fibroblastos y por ende la formación de colágeno, retardando la cicatrización. Los compuestos esteroideos también impiden la síntesis de las prostaglandinas y compuestos afines, inhibiendo la liberación del ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos, precursores de dichos compuestos. La mayoría, si no toda la actividad de los corticosteroides se realizan en el interior de la célula y no en sus membranas.

Los corticosteroides fueron primero usados por Roche y colaboradores en la reacción leprosa, siendo efectivos en el Tipo 1 y en el Tipo 2.

En el Tipo 2 se recomienda usar prednisona (Meticorten). Este medicamento se presenta en tabletas de 5 y 50 mg. Generalmente se emplea entre 20 y 40 mg por día repartidos en dos o tres dosis. La medicación se descende lenta y progresivamente de acuerdo a la evolución del paciente. Puede también emplearse prednisolona (Medro_j, Sintisone) 30-40 mg por día, o triamcinolona (Kenacort, Ledercort) a razón de 12-32 mg por día, descendiendo la dosis de acuerdo a la evolución del paciente.

CLOFAZIMINA

La clofazimina o riminofenazina (LAMPREN) es usada en el tratamiento del ENL por sus propiedades anti-inflamatorias, inhibiendo la fagocitosis y estabilizando la membrana lisosomal por lo cual evita la liberación de enzimas y el daño tisular. Se emplea usualmente en dosis de 300 mg diarios por un periodo de 3 meses. Su acción terapéutica es lenta y sus efectos comienzan a observarse después de 4-6 semanas de haber iniciado el tratamiento. Se considera que la clofazimina es superior a la talidomida en el control del ENL recurrente. Es la droga de elección en pacientes reaccionales donde esté contraindicado el uso de la talidomida. Cuando esta situación no existe la clofazimina puede combinarse con la talidomida, a dosis convencionales, para el control de ENL.

CLOROQUINA

Esta droga ha sido usada por varios investigadores en el tratamiento de la reacción leprosa de Tipo 2 y también de Tipo 1, debido a sus propiedades antiinflamatorias no totalmente comprendidas, pero se conoce su afinidad nucleoproteica lo cual se considera importante en la inhibición, in vitro, de la respuesta mitógena interfiriendo la secreción de interleuquina 1 inhibiendo así la respuesta linfocitaria.

También inhibe la quimiotaxis de macrófagos, eosinófilos y neutrófilos, disminuyendo la intensidad de la inflamación, pudiéndose considerar a la cloroquina como una droga antiinflamatoria, inmunorreguladora y levemente inmunosupresora.

La cloroquina se presenta en tabletas de 250 y 500 mg y la dosis habitual, para el tratamiento de la reacción leprosa es de 500-750 mg al día, disminuyendo y suspendiendo la medicación tan pronto lo permitan las condiciones del paciente. La oculo-toxicidad es el efecto secundario indeseable más frecuente de esta droga.

COLCHICINA

El uso de esta droga en el tratamiento de la reacción leprosa está basado en la efectividad de la supresión de la reacción de Arthus en conejos, reacción con similitud a la reacción lepromatosa (ENL), inhibiendo la migración de PMNS.

La colchicina se administra oralmente en dosis divididas de 1.5-2 mg diariamente.

LEVAMISOL

Esta droga inmunomoduladora ha sido usada en el tratamiento del ENL con resultados variados. La dosis usual es de 1.50 mg al día por dos días consecutivos cada semana, variando la dosis de acuerdo a la intensidad o mejoría del paciente. Las opiniones de los que han usado esta droga en el tratamiento del ENL, difieren."

ANTIBIÓTICOS

Hemos empleado Doxiciclina (Vibramicina) y tetraciclina en dosis de 1 gr diario, repartidos en dos o cuatro tomas, lejos de las comidas, con beneficiosos resultados en algunos casos. El uso de estos antibióticos en el tratamiento de la reacción lepromatosa (ENL) está basado en sus propiedades anti-inflamatorias e inmunosupresoras.

La tetraciclina y la doxiciclina inhiben la quimotaxis de los PMNS y la colagenasa. La doxiciclina suprime, in vitro, la producción de anticuerpos e inhibe la respuesta mitógena de los linfocitos así como la adhesión leucocitaria. La tetraciclina inhibe el sistema del complemento, inhibe la acción de la lipasa y actúa como un agente esclerosante. Su acción sobre la fagocitosis es controversia).

El tratamiento puede sostenerse por semanas, descendiendo la dosis convencionalmente de acuerdo a la evolución del paciente.

Debe vigilarse la hematología, la función renal y especialmente la función hepática.

Algunos autores³⁷ han propuesto el uso de la pentoxifilina para el tratamiento de la RL, basado en la supresión del factor de necrosis tumoral por parte del monocito e inhibición de la estimulación leucocitaria por parte del factor de necrosis tumoral alfa y de la interleuquina 1. Usaron dosis orales de 400 mg 3-4 veces por día, o combinación de 100 mg IM tres veces por día, por tres días y luego 400 mg tres veces por día, por vía oral. El tratamiento puede durar semanas o meses.

El uso de anti-inflamatorios no esteroideos ha dado resultados variables o dudosos en algunos pacientes.

MANEJO DE LA NEURITIS Y DE LA MANO REACCIONAL^{34,35}

En los episodios reaccionales de la lepra los nervios son atacados con relativa frecuencia. La neuritis tronculares de los miembros superiores pueden comprometer el nervio cubital, el mediano y de los miembros inferiores podemos observar neuritis del ciático-poplíteo externo sola o acompañada de manifestaciones articulares, óseas o musculares con fuerte reacción inflamatoria de la pierna y del pie. La neuritis del tibial posterior ofrece manifestaciones clínicas menos intensas, pero cuando el cuadro reacciona) compromete los troncos nerviosos hay evolución rápida a las parálisis motoras y alteraciones sensitivas. Cuando hay compromiso óseo y/o de los tejidos blandos de manos y pies, sobrevienen deformidades residuales, frecuentemente complejas y de carácter fijo.

El tratamiento debe perseguir los siguientes objetivos:

- 1.- Reducir la inflamación y controlar el dolor.
- 2.- Mantener una posición funcional para evitar la incapacidad si ocurre una lesión anatómica.
- 3.- Conservar o mejorar la movilidad articular.

- 4.- Conservar o mejorar la fuerza de los grupos musculares afectados.
- 5.- Reducir al mínimo la deformidad e incapacidad funcional residual.

Para reducir la inflamación y controlar el dolor se usan talidomida y corticosteroides y el uso de la termoterapia con extremo cuidado en la intensidad y prolongación de esta medida terapéutica en pacientes con disminución o ausencia del mecanismo protector de la sensibilidad superficial. Esta forma de tratamiento puede hacerse con vendaje simple con algodón o lana, bolsas de agua caliente, rayos infrarrojos, baño de parafina y ultrasonido.

La inmovilización del miembro afectado es una medida eficaz especialmente en las neuritis del cubital y del mediano, con el codo en 90° y la muñeca en posición neutral. Puede hacerse infiltraciones de triamcinolona, perineurales, para evitar agresión al tronco nervioso y se puede recurrir a la descompresión quirúrgica, por fuera del perineuro y transposición del nervio para evitar su elongación y estiramiento.

Para mantener una posición funcional, se recomienda colocar la mano en moderada dorsiflexión y flexión palmar de las articulaciones metocapofalángicas e interfalángicas. Vendaje de la mano agarrando una pelota de tamaño adecuado con cabestrillo, férula de yeso, aluminio o plástico, se consigue una posición funcional, con lo cual se persigue mantener abierta la posibilidad quirúrgica si la deformidad es definitiva.

Para conservar o mejorar la movilidad articular deben hacerse ejercicios suaves de movilización y estiramiento, cuando la mejoría del dolor lo permita. Para conservar y mejorar la fuerza muscular deben hacerse ejercicios activos libres o asistidos.

Si se dispone de equipo de electroestimulación, debe usarse convenientemente. Para reducir al mínimo la deformidad e incapacidad funcional residual las técnicas anteriores pueden ser asistidas por uso de las llamadas férulas funcionales y los procedimientos quirúrgicos especializados con lo cual persigue reparar pacientes lesionadas, fijar segmentos articulares en posición funcional y sustituir músculos paralizados utilizando transplantes tendinosos.

MANIFESTACIONES, OCULARES DE LA RL Y SU TRATAMIENTO³⁶

Las manifestaciones oculares de la RL son muy frecuentes, pasan a veces desapercibidas, por lo dramático del cuadro clínico y predominio de alguna otra manifestación.

Las lesiones más frecuentes observados son: queratoconjuntivitis limbitis, episcleritis y lepromas miliars del iris. La lesión más temible es la iridociclitis plástica que constituye la primera causa de ceguera en los enfermos de lepra. La queratoconjuntivitis se puede solucionar con colirios a base de cortisona, igualmente que la limbitis y episcleritis.

La iridociclitis debe ser tratada con homatropina al 2% para provocar dilatación pupilar, puede usarse una gota en cada ojo cada 6 a 12 horas, evitando así sinequias posteriores y por lo tanto el bloqueo pupilar y catarata secundaria. La iritis cede espectacularmente con cortisona inyectada en el fondo del saco sub-conjuntiva) una vez por semana.

BIBLIOGRAFÍA

- Sehgal V. N. Reactions in Leprosy. Clinical Aspects. *Int J Dermatol* 1987; 26: 278-285.
- Ridley, D.S., Jopling, W. H. Classification of leprosy according to immunity: a five-group system. *Int J Lepr* 1966; 34: 255-273.
- Ridley, R.S. Reactions in Leprosy. *Lepr Rev* 1969; 40: 77-87.
- Jopling, W H. Reactional States in Hansen's Disease (HD). *The Star*, Jan-Feb. 1983, 5-7.
- Azulay, R. D. Reactions in leprosy: clinical aspects. *Congressus Mundi Dermatologiae* 1988; 887-889.
- J.C. Gatti, J.E. Cardama, L.M. Baliña, M.M. Jaled. Actualizaciones leprologicas. Buenos Aires, 1983.
- Pfaltzgraff, R.E. and Bryceson, A Clinical leprosy. En R.C. Hasting Leprosy. Edinburg, Churchill Livingstone, 1985; 165-172.
- Harboe, M. The immunology of leprosy. En R.C. Hastings. *Leprosy*. Edinburg, Churchill Livingstone, 1985, 76-78.
- Sehgal, V. N., Srivastava, G. and Sundharam, J.A. Immunology of Reactions in Leprosy. *Int J Dermatol* 1988, 27: 157-162.
- Rose, P and Waters, M.FR. Reversal Reactions in Leprosy and their Management. *Lep Rev* 1991, 62: 113-121.
- Jonquieres, E.D.L. Reacción "Reversal" en Lepra Borderline. *Arch Argent Dermatol* 1985, 35: 193-206.
- Modlin, R.L., Gebhard, J.E, Taylor, C.R. and Rea, T. H. In situ characterization of T lymphocyte subsets in the reactional states of leprosy. *Clin Exp Immunol* 1983, 53: 17-24.
- Modlin, R.L., Bakke, A.C., Vaccaro, S.A., Horwitz, D.A., Taylor, C.R., Rea, T.H. Tissue and Blood T-Lymphocyte Subpopulations in Erythema nodosum Leprosum. *Arch Dermatol* 1985, 121: 216-219.
- Modlin, R.L., Mehra, V., Jordan, R., Bloom; B.R. and Rea, T.H. In situ and in vitro characterization of the cellular immune response in erythema nodosum leprosum. *J Immunol* 1986, 126, 883-886.
- Sehgal, VN., Sharma, V. and Sharma, V.K. Comprehensive Evaluation of Complement Components in the Course of Type I (Lepra) and Type II (ENL) reactions. *Int J Dematol* 1989, 28: 32-35.
- Sarno, E.N., Grau, G.E., Vieira L.M.M. and Nery, J.A. Serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1B. *Clin Exp Immunol*, 1991, 84:103-108.
- Tiraboschi Foss, Brandt de Oliveira, E. and López Silva, C. Correlation Between TNF Production, Increase of Plasma C-Reactive Protein Level and Suppression of T Lymphocyte Response to Concanavalin. A During Erythema Nodosum Leprosum. *IntJ Lepr* 1993, 61:218-226.
- Murphy, G.F, Sánchez, N.P., Flynn, T.C., Sánchez, J.L., Mihm Jr M. C. and Soter, N.A. Erythema nodosum leprosum: Nature and extent of the cotaneous microvascular alterations, *J Am Acad Dermatol*, 1986,14:59-69.
- Postigo Llorente C., Gallego Valdes, M., Llamas Martin, R., Vanaclocha Sebastian, F E. Iglesias Diez, L. Leprorreacción atípica. *Act Dermo-sifiliograf.* 1988, 79: 663-667.
- Ridley, M.J. Heather, Ch. J., and Ridley, D.S. Erythema nodosum leprosum (ENL). Ultrastructure of the Connective Mssue Response. *Int J Lepr* 1964, 52: 61-65.
- Vásquez-Botet, M. and Sánchez, J. L: Erythema Nodosum Leprosum. *Int J Dermatol* 1987, 26: 436-37.
- Reyes, O. y Correcher, V. Fenómeno de Lucio. *Bol Dermatol Sanit* 1964, 8, 1-4.
- Latapi, F, Zamora A. T. The spotted leprosy of Lucio; and introduction to its clinical and histopathological study. *Int J Lepr* 1948, 16: 421-429.
- Rea, TH., Ridley, D.S. Lucio's Phenomenon: A comparative Histological Study. *Int J Lepr* 1979, 47: 161-165.
- Frenken, J.H. Diffuse Leprosy of Lucio and Latapi. *Oranjestad, Aruba, De Wit Inc.* 1963.
- Kuo, T-T, and Chan, H-L. Severe Reactional State in Lepromatous Leprosy Simulating Sweet's Syndrome. *Int J Dermatol* 1987,26: 518526.
- Reyes O. La reacción leprosa y su tratamiento. *Derm Venez* 1969, 8: 793-836.
- Pérez de Arveláez E Terapia antihanseniana. *Derm Venz* 1994, 32: 171-176.
- Sheskin, J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. *Clin Pharmacol and Therap* 1965, 6: 303-306.
- Sheskin, J. Influencia de la talidomida en la reacción leprosa. *Derm Venez* 1965, 4: 210-221.
- Raymond L. Barnhill and Colín McDougall. Thalidomide. Use and possible mode of action in reactional lepromatous leprosy and in various other conditions. *J Am Acad Dermatol* 1982, 7: 317-323.
- N. Guimaraes Proenca. Empleo de talidomida en Dermatología. *An Bras Dermatol* 1995, 70: (1), 61-67.
- Pfaltzgraff, R.E. The Management of Reaction in Leprosy. *Int J Lepr* 1989,57:103-109.
- J.J. Arvelo. En la Reacción Leprosa y su Tratamiento. *Derm Venz* 1969, 8: 821-827.
- Arvelo J. de J. Discapacidad en lepra: prevención y rehabilitación. *Derm Venez* 1994, 32: 191-194.
- A. Rivas. En la Reacción Leprosa y su Tratamiento. *Derm Venez*, 1969, 8: 827-828.
- Talhari, S., Orsi, A.T, Talhari, A. Ch., Souza, EH., De Lima Ferreura, L. C. Pentoxifyline may be useful in the treatment of type 2 leprosy reaction. *Lepr Rev* 1995, 66: 261-263.