

Lepra reaccional

Reactional leprosy

Liliana M. Olivares¹, Graciela E. A. Pizzariello², Gisela D'Atri³, Alfonsina Martínez⁴, Cecilia Casas⁴, M. Belén Jalo⁴, Guadalupe Rodríguez Prados⁴

Resumen

Antecedentes. La lepra reaccional es una modalidad clínica de presentación aguda o subaguda, de orden local o general, expresión de un fenómeno inmunológico que ocurre en el curso evolutivo de la enfermedad. Puede ocurrir en alrededor del 30% de los pacientes multibacilares (MB): lepromatosos y dimorfos (BL, BB, BT). La falta de publicaciones referidas a las características clínico-epidemiológicas del ER, a nivel nacional, es una de las razones que motivan esta investigación.

Objetivos. Estimar la prevalencia global y en cada forma clínica de lepra, del episodio reaccional (ER), identificándolo como primer motivo de consulta, en el curso del tratamiento y/o en el período de vigilancia. Caracterizar su polimorfismo clínico. Valorar las deficiencias/discapacidades y dificultades terapéuticas (talidomido/corticoideo-dependencia).

Diseño. Retrospectivo, descriptivo de serie de casos.

Material y métodos. De un total de 276 pacientes que iniciaron tratamiento para lepra entre enero de 1995 y diciembre de 2006, se seleccionaron y analizaron aquellos que desarrollaron ER (110 pacientes). Los métodos estadísticos utilizados incluyeron: prevalencia, intervalos de confianza del 95%.

Resultados. Prevalencia global del ER: 39,85% (110/276). Prevalencia en las distintas formas clínicas: lepra lepromatosa (LL): 58,11% (86/148), lepra dimorfa: 22,86% (24/105): BL 29,1%, BB 37,5%, BT 33,3% y lepra tuberculoides (TT): 0%. Aparición del ER: primer motivo de consulta 32,72% (36 de 110), intratratamiento 52,72% (58/110), primer ER en el periodo de vigilancia post terapéutica 14,5 % (16/110). Modalidades clínicas del ER tipo I: upgrading 83,3% (20/24), downgrading 20,83% (5 de 24). Modalidades clínicas del ER tipo II: eritema nodoso (EN) 94,19% (81/86), neuritis aguda 20,93% (18/86), eritema multiforme 13,95% (12/86), artritis 12,79% (11/86), orquitis 8,14% (7/86), fenómeno de Lucio 3,49% (3/86), uveítis 2,33% (2/86), esplenitis 2,33% (2/86). Discapacidad y secuelas: 30% (33/110) de los pacientes. Dificultades terapéuticas: desarrollo de talidomido-dependencia: 54,21% (45/83) y corticoideo-dependencia 15% (9/60).

Conclusiones. El ENL fue el ER más frecuente y la talidomido-dependencia se constató en más de la mitad de estos pacientes (Dermatol Argent 2009;15(2):125-130).

Palabras clave: lepra, episodio reaccional, talidomido-dependencia.

Abstract

Background. Reactional leprosy is a clinical modality with a way of acute or subacute presentation with local or systemic compromise, expression of an immunological disorder, which appears in the chronic course of the disease. It may happen in around 30% of multibacillary patients (MB): lepromatous and borderline (BL, BB, BT). The lack of papers, at country level, related to the clinical and epidemiological characteristics of RE becomes one of the reasons giving rise to this research.

Objective. The aim was to estimate the global prevalence of the reactional episodes (RE) of the disease and the ones of each clinical form. And intent to determinate if it appears as the first manifestation, during the course of the disease or once the treatment has finished. To describe its clinical polymorphism. To expose physical deficiencies/disabilities and the therapeutic difficulties as well as thalidomide-dependence and steroid-dependence.

Design. Retrospective, descriptive of series of cases.

Material and methods. Of a whole of 276 patients who started treatment for leprosy, in the period between January 1995 to December 2006 there were selected and analyzed those that developed ER (110 patients). The statistical methods used included: prevalence, confidence intervals of 95%.

Results. Overall prevalence RE: 39.85% (110/276). RE prevalence of different clinical forms: lepromatous leprosy (LL) 58.11% (86/148), borderline leprosy 22.86% (24/105): BL 29.1% BB 37.5%, BT 33.3%, Tuberculoid leprosy (TT): 0%. Onset of RE: first physician consultation 32.72% (36/110), during treatment: 52.72% (58/110), first RE after treatment has finished: 14.5% (16/110). Clinical presentation of RE type I: upgrading 83.3% (20/24), downgrading 20.83% (5/24). Clinical presentation of RE type II: erythema nodosum (EN) 94.19% (81/86), neuritis acute 20.93% (18/86), erythema multiforme 13.95% (12/86), arthritis 12.79% (11/86), orchitis 8.14% (7/86), Lucio's phenomenon 3.49% (3/86), uveitis 2.33% (2/86), splenitis 2.33% (2/86). Disabilities and deficiencies: 30% (33/110) of patients. Therapeutic difficulties: thalidomide-dependence: 54.22% (45/83) and steroid-dependence: 15% (9/60).

Conclusions. The more frequent RE was ENL. The thalidomide dependence was confirmed on more than half of these patients (Dermatol Argent 2009;15(2):125-130).

Key words: leprosy, reactional episodes, thalidomide-dependence.

Fecha de recepción: 1/8/08 | **Fecha de aprobación:** 11/9/08

1. Jefa de Unidad Dermatología, Hospital de Infecciosas "F. J. Muñiz".
2. Jefa de División Medicina, Hospital de Infecciosas "F. J. Muñiz".
3. Jefa de residentes, Hospital de Infecciosas "F. J. Muñiz".
4. Médica concurrente, Hospital de Infecciosas "F. J. Muñiz". Cdad. Aut. de Buenos Aires.

Correspondencia

Liliana M. Olivares: Arroyo 873 10º - (1007) Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Rep. Argentina | E-mail: olivaresliliana@yahoo.com.ar

Introducción

La lepra reaccional constituye una modalidad clínica de presentación aguda o subaguda, de orden local o general, expresión de complejos y diversos fenómenos inmunológicos que ocurren en el curso crónico de la enfermedad. El episodio reaccional (ER) puede aparecer antes, durante o después del tratamiento y puede condicionar importantes complicaciones y/o conducir a serias secuelas de discapacidad.¹

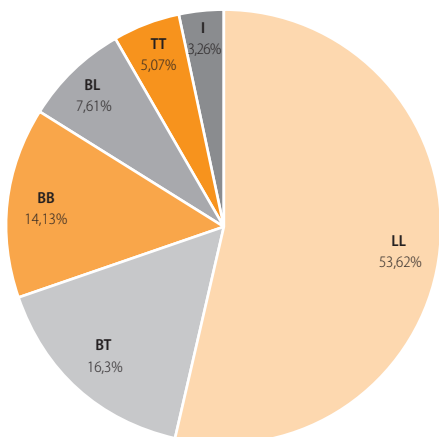


Gráfico 1. Porcentaje de pacientes con lepra según clasificación clínica. Hospital "F. J. Muñoz", años 1996 a 2005.

Tabla de los valores correspondientes al Gráfico 1.

Forma clínica	Número	Porcentaje
LL	148	53,62
BT	45	16,30
BB	39	14,13
BL	21	7,61
TT	14	5,07
I	9	3,26
	276	100,00

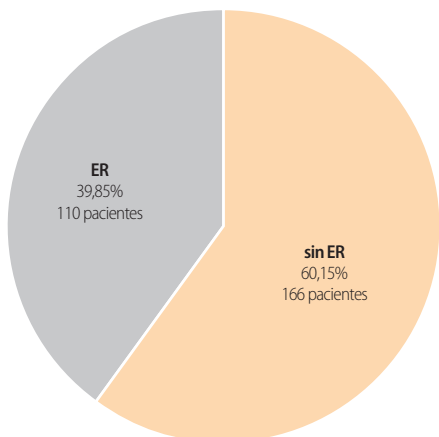


Gráfico 2. Prevalencia global del ER en 276 pacientes.

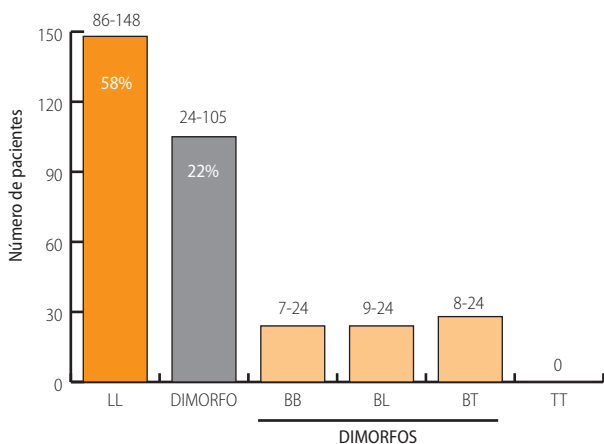


Gráfico 3. Prevalencia del ER en cada forma clínica.

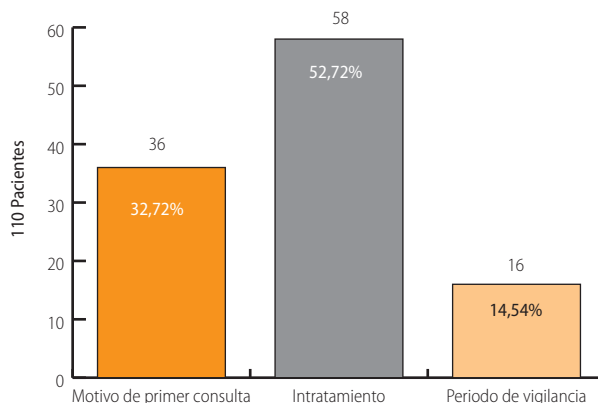


Gráfico 4. Identificación del momento de aparición del ER.

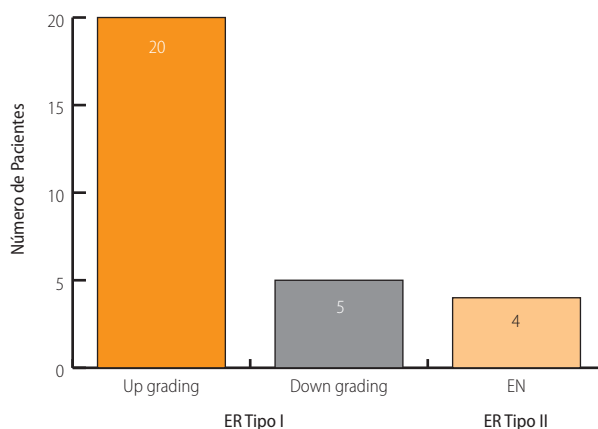


Gráfico 5. ER en pacientes dimorfos.

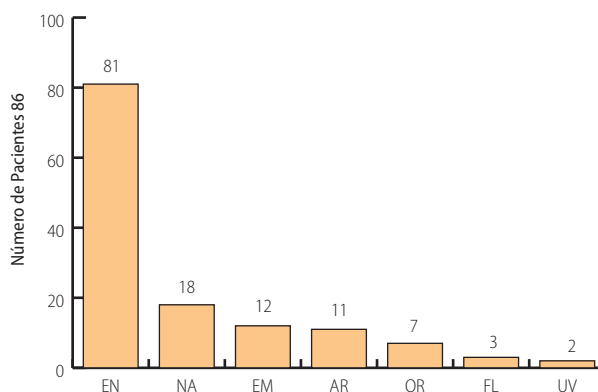


Gráfico 6. ER tipo II.

Tabla de los valores correspondientes al Gráfico 6.

Diagnóstico	Número	Porcentaje
E.N.L.	81	94,19
Neuritis aguda	18	20,93
E. M.	12	13,95
Artritis	11	12,79
Orquitis	7	8,14
Fenómeno de Lucio	3	3,49
Uveítis	2	2,33

En la literatura nacional no hay trabajos que reflejen la prevalencia ni las características clínico-epidemiológicas del ER en la población de enfermos de lepra de nuestro país. Esta información sería de gran utilidad para la ponderación de los requerimientos y el diseño de estrategias terapéuticas a implementar a nivel nacional. El perfil de nuestro Hospital, centro de referencia de patología infecciosa al que acude una población que proviene especialmente del Gran Buenos Aires (57,32%), es otra razón más que motiva nuestra investigación y que le asignaría un especial interés, ya que representa una muestra significativa de lo que podría acontecer en nuestra ciudad y eventualmente en nuestra provincia.

El objetivo es estimar la prevalencia del ER. Identificar su incidencia como primer motivo de consulta, en el curso del tratamiento y/o en el período de vigilancia postterapéutica. Caracterizar su polimorfismo clínico. Valorar las deficiencias/discapacidades y dificultades terapéuticas (talidomido/corticoideo-dependencia).

Para ello se realiza un estudio observacional-descriptivo, retrospectivo de serie de casos, que abarca 10 años (1996-2005), de la población de enfermos de lepra en reacción que acuden a la Sección Lepra del Hospital "F. J. Muñiz".

Material y métodos

A partir de un trabajo de revisión² de 276 pacientes que concurrieron al Servicio de Dermatología del Hospital Muñiz y en quienes se arribó al diagnóstico de lepra por la clínica, baciloscopia e histopatología, durante el período comprendido entre enero de 1996 y diciembre de 2005 (**Gráfico 1**), se seleccionaron y analizaron exclusivamente aquellos que desarrollaron episodios reaccionales. Los métodos estadísticos utilizados incluyeron: prevalencia e intervalos de confianza del 95% (IC95%).

Resultados

Prevalencia global del ER

Del total de 276 pacientes, el 39,85% (110/276) desarrolló en algún momento de su evolución un ER, (IC95%: 34,03-45,57%) (**Gráfico 2**).

Prevalencia del ER en cada forma clínica

El 58,11% (86 de 148) de los enfermos lepromatosos (LL) presentaron ER en algún momento de su evolución (IC95%: 50,16-60%). Lo mismo ocurrió en el 22,86% de los pacientes dimorfos (24 de 105), IC 95%: 14,83-

30,8%, con similar distribución del ER en cada subgrupo dimorfo. En ninguno de los pacientes tuberculoides que se incluyeron en el estudio se observó ER (**Gráfico 3**).

Identificación del momento de aparición del ER

Del total de 110 pacientes que desarrollaron ER, en un tercio de ellos, el ER constituyó el primer motivo de consulta (36 de 110 pacientes), es decir el 32,72% (IC95%: 24,02-41,42%). En el 14,54% (16 de 110), el ER se desarrolló por primera vez en el período de vigilancia (IC95%: 7,91-21,08%). En el resto de los pacientes (58 de 110) el primer ER se presentó intratramiento, 52,72% (IC95%: 43-61,8%) (**Gráfico 4**).

Foto 1. Manifestaciones de ER tipo I desarrolladas a los tres meses de iniciado el tratamiento

Foto 2. Fascias leonina y pseudoleonina del ER tipo I.

ER en pacientes dimorfos

El 22,86% (24 de 105) de los pacientes con lepra dimorfa (BT, BB, BL) tuvo ER tipo I (IC95%: 14,83-30,89%). En la gran mayoría de ellos, 83,3%

(20 de 24), el ER tipo I fue upgrading durante el período de tratamiento (IC95%: 68,4-98,2%).

Sólo un pequeño porcentaje, 16,11% (4 de 24), desarrolló, además, ER tipo II con las características de eritema nodoso (EN) (IC95%: 1,7-31,5%) (**Gráfico 5**).

Modalidades clínicas del ER tipo I

Presenta un gran espectro semiológico, ya sea que se ubique en la forma upgrading o downgrading. En el episodio upgrading, las lesiones preexistentes se tornan eritematosas, infiltradas, con aparición de nuevos elementos urticados, destacándose el compromiso de párpados, cuello y la totalidad del pabellón auricular (**Foto 1**).

Las lesiones edematosas de la cara les otorgan, a algunos pacientes, una notable semejanza con la fascies leonina de la lepra lepromatosa (**Foto 2**). Pacientes vírgenes de tratamiento o con tratamientos discontinuos pueden desarrollar ER downgrading. En este caso, las lesiones se ubican en forma similar a lo que ocurre en el ER upgrading, aunque con menor eritema y edema (**Foto 3**).

ER en pacientes lepromatosos

Modalidades clínicas del ER tipo II

La casi totalidad de los pacientes lepromatosos con ER presentó EN (81 de 86), 94,19%, y en menor porcentaje las restantes modalidades clínicas de ER tipo II. En cada paciente los ER se presentaron en forma aislada, simultánea, sucesiva y/o reiterada (**Gráfico 6**).

La neuritis constituyó el segundo ER en frecuencia, 20,93%, y fue más grave por sus secuelas en el grupo dimorfo (**Foto 4**).

El eritema multiforme (EM) y la artritis se observaron con similar frecuencia en cerca del 10% de los casos. El fenómeno de Lucio representó el 3,49% de los casos (3 de 86 pacientes). El mismo habitualmente comienza con máculas purpúricas, irregulares, que siguen trayectos vasculares y evolucionan a infartos cutáneos con límites geográficos evocadores de un cuadro de coagulación intravascular diseminada. La eliminación del tejido necrótico da lugar a la aparición de úlceras estrelladas (**Foto 5**). Menos frecuentes aún son los ER de orquitis, uveítis y esplenitis (2 casos).

Discapacidades y secuelas

De acuerdo con la definición de la OMS, el 30% (33 de 110) de los pacientes presentó discapacidad/deficiencia, con secuelas como: mal perforante, úlceras tróficas, garra cubital, mano péndula, stepagge, amputaciones (**Foto 6**).

Foto 3. Episodio reaccional downgrading.

Foto 4. Parálisis facial periférica en paciente BB.

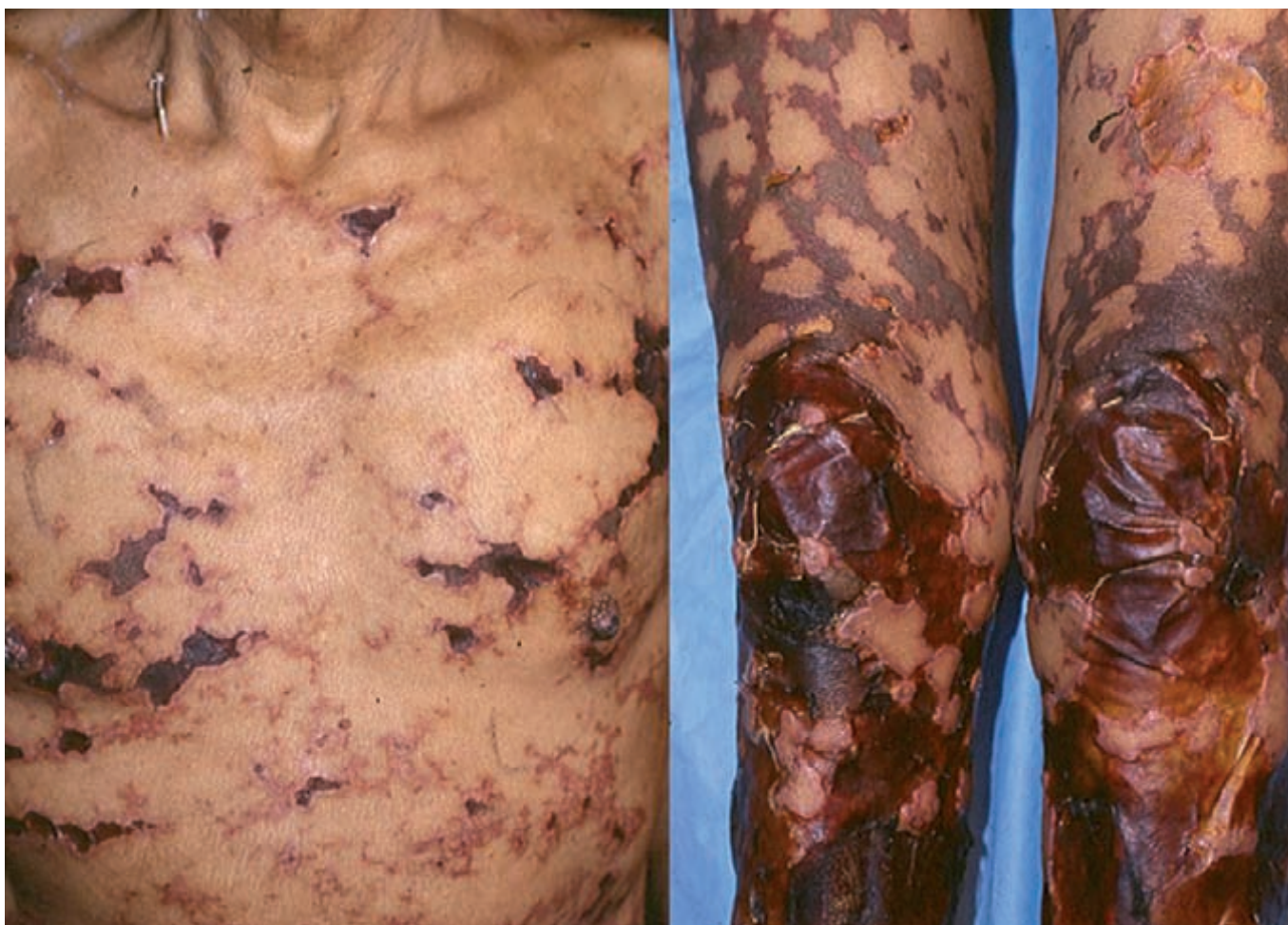


Foto 5. Fenómeno de Lucio.

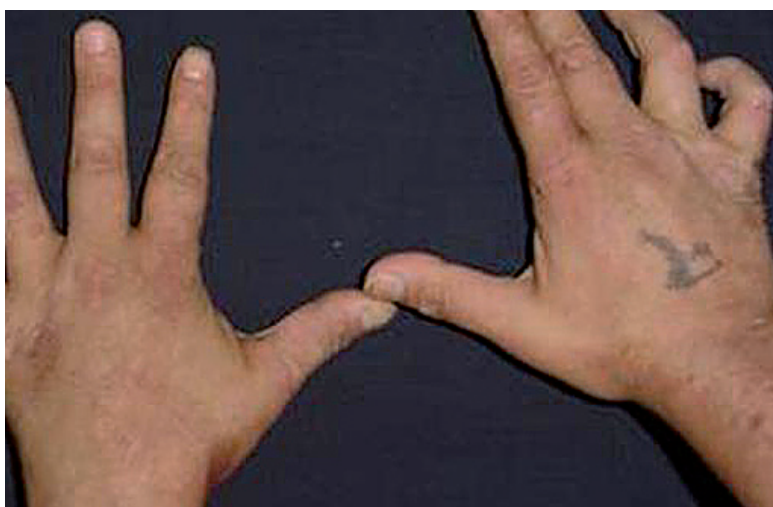


Foto 6. Secuelas/discapacidad en paciente corticoideo-dependiente.

Dificultades terapéuticas

De los 83 pacientes (79 LL, 4 BL) que recibieron talidomida, el 54,22% (45 de 83) presentó talidomido-dependencia (IC95%: 43,5-64,9%). Se entiende por dependencia a la imposibilidad de disconti-

nuar una mínima dosis de la droga para mantener al paciente libre de ER.

De los 60 pacientes (36 LL y 24 dimorfos) que recibieron corticoides, cerca del 15% (9/60) presentó corticoideo-dependencia (IC95%: 6,3-24,2%). En estos casos, los brotes fueron subintraentes y condujeron a complicaciones vinculadas al tratamiento esteroideo crónico y sin poder evitarse las severas secuelas de discapacidad.

Discusión

Un rasgo distintivo del ER, como expresión de un fenómeno inmunológico, es la heterogeneidad de la respuesta inmune: *no todos los pacientes de lepra hacen ER y solo algunos tiene ER recurrentes*. Esta eventualidad puede ocurrir en alrededor del 30%³ de los pacientes multibacilares (MB): lepromatosos y dimorfos (BL, BB, BT).

En el presente estudio, de aquellos 276 pacientes que iniciaron tratamiento MDT, cerca del 40% presentó en algún momento de su evolución un ER, el cual

fue más frecuente en los lepromatosos. Como primer motivo de consulta puede, en ocasiones, ser causa de demora en el diagnóstico de la enfermedad observándolo en un porcentaje superior al 30% de nuestros pacientes, a diferencia de otras casuísticas en donde se menciona una incidencia del 17%.⁴ Es de destacar que el 14,5% de los pacientes presentó por primera vez un ER en el período postratamiento.

El ER dimorfo tuvo una distribución similar en cada uno de los subgrupos (BL, BB, BT), y el ER upgrading fue el más frecuente. Algunos presentaron sucesivamente episodios downgrading y upgrading, observándose además ENL en 4 de ellos.

Con respecto al ER tipo II, el ENL fue el más frecuentemente hallado (94,19%) entre nuestros pacientes, solo o asociado a otras manifestaciones reaccionales tales como neuritis, eritema polimorfo, artritis, orquitis, fenómeno de Lucio, uveítis, etc.

La gravedad del ER, en nuestra casuística, ha dependido de la repercusión sistémica (2 pacientes con esplenitis), la profusión de las lesiones cutáneas, la modalidad clínica (EM, fenómeno de Lucio) y/o la simultaneidad de manifestaciones reaccionales.

Respecto de la terapéutica instituida para el ER, tanto la talidomida, para el ENL, como la prednisona fueron las drogas de primera elección en nuestros enfermos.

La talidomida ha sido una droga ampliamente utilizada por la escuela latinoamericana con excelentes resultados y buena tolerancia. Sin embargo su empleo ha suscitado controversias en otros ámbitos internacionales, como en EE.UU., donde la FDA recién autorizó su uso para el EN en 1998.^{5,6} El desarrollo de talidomido-dependencia en nuestro estudio se constató en el 54,22% (45 de 83) de los pacientes que la recibieron. Este hallazgo, frecuentemente visto en la práctica, es pocas veces mencionado en la literatura.^{7,8} Se postula como hipótesis que estos pacientes estarían genéticamente predispuestos a "reaccionar", por lo que necesitarían una dosis mínima de talidomida, para mantener al TNF- α en niveles suficientemente bajos para no desencadenar un ER.⁹

La corticoideo-dependencia, con sus efectos indeseables no adquirió un valor significativo.

Conclusiones

- Cerca del 40% de los enfermos de lepra desarrollaron ER.
- El 58% de los pacientes lepromatosos tuvieron ER.

- El 22% de los dimorfos presentaron ER, con distribución similar en los distintos subgrupos.
- El ER fue el primer motivo de consulta en el 32% de los pacientes; menos del 15% lo manifestó por primera vez en el período de vigilancia.
- El ENL fue el ER más frecuente
- La talidomido-dependencia se constató en más del 54% de los pacientes con ENL.

Es de destacar que los tratamientos fueron efectivos aunque insuficientes para prevenir las severas secuelas de discapacidad. Los presentes hallazgos debieran ser considerados en la planificación de estrategias terapéuticas a futuro a fin de prevenir y controlar adecuadamente las nefastas secuelas a las que puede conducir la lepra en reacción.

Referencias

1. Olivares LM. Lepra reaccional. *Dermatol Argent* 2004;10:94-101.
2. Olivares LM, Carabajal MT, Jaled M, Iriarte A, Anaya A. Estudio retrospectivo a 10 años (1996-2005) de enfermos con lepra - Hospital F. J. Muñoz. *Dermatol Argent* 2006;12:280-285.
3. Lockwood DNJ, Sujai S. Leprosy: Too complex a disease for a simple elimination paradigm. *Bull World Health Organ* 2005;83:33,230-235.
4. Gomes Guerra J, Oliveira Pennal G, Miranda de Castro LC, Turchi Martelli CM, et al. Erythema nodosum leprosum case series report: clinical profile, immunological basis and treatment implemented in health services. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004;37:384-390.
5. Teo SK, Colburn WA, Tracewell WG, Kook KA, et al. Clinical pharmacokinetics of thalidomide. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:311-327.
6. Lockwood D, Bryceson A. The return of thalidomide: new uses and renewed concerns-Replay. *Commentaries. Lepr Rev* 2003;74:290-294.
7. Villahermosa LG, Fajardo TT Jr., Abalos RM, Balagon MV, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, controlled dose comparison of thalidomide for treatment of erythema nodosum leprosum. *Am J Trop Med Hyg* 2005;72:518-526.
8. Carsalade GY, Achirafi A, Flageul B. Pentoxifylline in the treatment of erythema nodosum leprosum. Results of an open study. *Acta Leprol* 2003;12:117-122.
9. Oliveira Penna G, Martelli CM, Stefani MM, Macedo VO, et al. Talidomida no tratamento do eritema nodoso hansênico: revisao sistemática dos ensaios clínicos e perspectivas de novas investigacoes. *An Bras Dermatol* 2005;80:511-522.

Presentación de trabajos