

Eritema nodoso leproso en Hansen: características clínicas y respuesta de anticuerpos frente a la proteína LID-1

RICARDO SANDOVAL¹, ELSA M. RADA², RAFAEL BORGES³, NACARID ARANZAZU⁴.

Resumen:

El eritema nodoso leproso es un evento inflamatorio agudo en el curso crónico de la lepra. Se considera un trastorno inmunológico y una causa importante de morbilidad y discapacidad. **Objetivo:** Evaluar las características clínicas y serológica frente a la proteína LID-1 de *Mycobacterium leprae* en pacientes con ENL. **Método:** Se realizó un estudio de tipo caso y controles de las características clínicas y resultado serológico de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Hansen con ENL. La población total fue de 47 pacientes, 32 con ENL, 15 sin ENL. Todos los pacientes fueron adultos, el 50% tenían edades entre 18-30 años con predominio del sexo masculino. **Resultados:** En los pacientes con ENL la forma clínica lepromatosa fue la más predominante 62,5%, seguido en un 25,0% de la forma BL-LL. El 59,4% presentaron lesiones nodulares localizadas principalmente en miembros superiores e inferiores, el 56,3% presentaron síntomas sistémico: fiebre, escalofrío, artralgias. El 93,7% tenían índice bacteriano mayor de dos cruces y el 25% de los pacientes debutaron con ENL al momento del diagnóstico. Se comparó los niveles de anticuerpos IgG frente a LID-1 antes y después del tratamiento, encontrándose una variación promedio de 0.0751 con una $p=0,63$. **Conclusiones:** En pacientes con ENL, se determinaron las características clínicas y socio-demográficas y la respuesta de anticuerpos frente a la proteína LID-1. El estudio serológico reportó que no hubo diferencia significativa durante el tiempo de tratamiento.

Palabras clave: Enfermedad de Hansen, eritema nodoso leproso (ENL), perfil clínico, serología, proteína LID-1

Erythema nodosum leprosum in hansen: clinical characteristics and response of antibodies against the LID-1 protein

Abstract:

Erythema nodosum leprosum (ENL) is an acute inflammatory event during the chronic course of leprosy. It is considered an immunological event and an important cause of morbidity and disability. **Objective:** Evaluate the clinical and serological characteristics towards *Mycobacterium leprae* LID-1 protein in ENL patients. **Method:** A case-control type of study of the clinical characteristics and serological results of patients diagnosed with Hansen's disease undergoing an ENL episode was done. The total population was 47 patients, 32 with ENL and 15 without ENL. All patients were adults, 50% had ages between 18-30 years, and there was predominance of the male sex. **Results:** In ENL patients, the predominant clinical form was lepromatous leprosy (62.5%), followed by the BL-LL form (25.0%). Fifty nine point 4 percent had nodular lesions mainly localized on upper and lower limbs; 56.3% presented systemic symptoms: fever, chills, arthralgias; 93.7% had bacterial indexes over 2+, and 25% debuted with ENL at the moment of diagnosis. IgG antibody levels against LID-1 were compared before and after treatment, showing a mean variation of 0.0751 with $p = 0.63$. **Conclusions:** Clinical and socio-demographic characteristics and response of antibodies against LID-1 protein were determined in patients with ENL. The serologic study showed that there was no significant difference during the treatment period.

Key words: Hansen's disease, Erythema nodosum leprosum, clinic, serology, LID-1 Protein.

1 Médico Residente Post-grado en Dermatología

2 Investigador en Ciencias Biológicas, PhD.

3 Médico Epidemiólogo, MS

4 Médico Dermatólogo. Jefe Servicio Central de Dermatología, Instituto de Biomedicina, MPPS/UCV

Introducción

La lepra es una enfermedad infecto-contagiosa crónica, granulomatosa, no hereditaria, endémica en muchos países, que afecta preferencialmente la piel, sistema nervioso periférico y tracto respiratorio superior^{1,2}. Es producida por el *Mycobacterium leprae*, bacilo que fue identificado en Noruega en 1873 por el Dr. Gerhard Armauer Hansen y en su honor se llama bacilo de Hansen³.

Esta enfermedad tiene un periodo de incubación variable, generalmente entre cinco y nueve años. Es un ejemplo clásico de una infección cuyas manifestaciones corresponden a la respuesta inmune del huésped ante el microorganismo invasor, que se expresan mediante un amplio espectro de características clínicas, histológicas e inmunológicas^{1,4,5}.

El diagnóstico de la lepra se basa fundamentalmente en las manifestaciones clínicas y la escasez de síntomas de la enfermedad en su periodo inicial puede contribuir a un diagnóstico erróneo. El diagnóstico precoz permite un tratamiento oportuno, lo cual es importante para prevenir la progresión de la enfermedad, reducir las fuentes de transmisión, y evitar las discapacidades y secuelas. Actualmente no hay pruebas de laboratorio disponibles para diagnosticar la enfermedad asintomática, o para predecir la progresión de la enfermedad en los individuos expuestos. En general, los resultados de estudios serológicos realizados con varias proteínas recombinantes de *M. leprae* reflejan altos niveles de anticuerpos en lepra lepromatosa y niveles bajos en la tuberculoide⁶.

Las micobacterias producen una amplia gama de moléculas que participan en diversos aspectos de la enfermedad (adherencia, neutralización, penetración, multiplicación, etc.), favoreciendo la invasión dentro de la célula huésped, especialmente dentro de la célula fagocítica. Actualmente, hay una serie de proteínas micobacterianas bien caracterizadas, purificadas y secuenciadas desde el punto de vista bioquímico. Los antígenos micobacterianos proteicos que modulan la respuesta inmune son objeto de interés para el desarrollo de vacunas y para el diagnóstico, así como también para la identificación de su papel en la patología de la enfermedad⁷.

Aunque el glicolípid fenólico (GLP-I) es uno de los mayores y más estudiados componentes de *M. leprae*, su valor en pruebas diagnósticas es limitado⁶. Actualmente existen otros antígenos, tal como la proteína de fusión LID-1 recientemente desarrollada, construida en el instituto de investigación de enfermedades infecciosas (IDRI) (Seattle, Washington, Estados Unidos), que incluye las proteínas ML0405 y ML233. Estas proteínas, junto con el GLP-I, puede ser utilizadas para el diagnóstico serológico de los pacientes con lepra⁸.

Los episodios reaccionales en Hansen pueden aparecer antes, durante o después del tratamiento y pueden originar complicaciones graves o conducir a severas secuelas^{4,9,10,11}. Los Fenómenos reaccionales se clasifican en: tipo 1 asociado a hipersensibilidad mediada por células y en tipo 2 asociado a modificaciones de la respuesta humoral manifestada por inmuno-complejos¹². La

reacción tipo 1 cursa con inflamación aguda en piel y nervios periféricos, se relaciona con la activación de mecanismos de hipersensibilidad tardía contra antígenos de *M. leprae*, y puede ser menor en las formas más benignas como BB, BT¹³. Dentro de las reacciones tipo 2, una de las más frecuentes es el eritema nodoso leproso (ENL), que ocurre en aproximadamente el 25-30% de los casos de lepra, sobre todo en la forma multibacilar. Esta reacción ocurre de forma espontánea o se desencadena debido a infecciones intercurrentes, anemia, estrés, pubertad, embarazo, cirugía, o el uso de medicamentos como antibióticos, vitamina A, o vacunas. Se caracteriza por lesiones eritematosas, dolorosas, de tamaño variable, pápulas y nódulos, localizadas en distintas regiones de la piel, que pueden ser minimizadas con el debido tratamiento¹⁴.

El ENL es un evento inflamatorio agudo en el curso crónico de la lepra. Se considera un trastorno inmunológico y una causa importante de morbilidad y discapacidad¹⁵. El estudio de los mecanismos involucrados en el daño a nivel de los nervios es un aspecto de suma importancia para lograr prevenir las discapacidades¹⁶.

El GLP-I es un antígeno inmunodominante de la cubierta del Mycobacterium leprae. La detección de anticuerpos anti GLP-I sigue siendo la prueba más evaluada en lepra; sin embargo, su valor diagnóstico es limitado en pacientes PB, ya que estos tienen un índice bacteriano bajo o indetectable y presentan una respuesta inmunitaria de tipo celular en lugar de una respuesta humoral¹⁷.

Cho SN y cols demostraron que la evaluación serológica con el GLP-I puede ser útil para la vigilancia, seguimiento y eficacia del tratamiento con poliquimioterapia¹⁸. Reece ST y cols realizaron un estudio que sugiere que las proteínas ML0405 y ML2331 tienen una gran utilidad en el diagnóstico de lepra, específicamente en los pacientes con lepra lepromatosa y borderline lepromatosa (BL)¹⁹. Duthie y cols demostraron que esas proteínas micobacterianas son antígenos del *M. leprae* con un potencial diagnóstico en los pacientes con lepra MB, independientemente de la ubicación geográfica. Además, junto con la proteína ML1556, pueden ser utilizadas como marcador serológico en algunos pacientes PB. Estos investigadores plantearon la construcción de una proteína de fusión con dos proteínas recombinante la ML0405 y la ML2331, llamada (LID-1) la cual puede proporcionar una herramienta diagnóstica antes de la aparición de signos y síntomas clínicos⁸.

En otro estudio realizado por Duthie y cols se evaluaron muestras de suero de pacientes con lepra en Venezuela y en Brasil, demostrándose inmunoreactividad contra las proteínas específicas ML0405, ML2331 y la proteína de fusión LID-1. Además, se demostró que estas proteínas sirven como seguimiento para el tratamiento de la lepra y como marcadores pronósticos de recurrencia²⁰.

Posteriormente, Duthie y cols realizaron un diseño racional y evaluación de una proteína quimérica multiepitope con potencial para el diagnóstico de lepra, que denominaron PALD: Esta es una proteína de avance para el diagnóstico de la lepra, que incorpora

las proteínas ML0405, ML2331, ML2055, ML0411 y ML0091. Al comparar esta proteína con la LID-1, concluyen que una prueba serológica con estos antígenos puede servir como herramienta diagnóstica para la lepra que se podría utilizar en los programas de control para reducir la transmisión, limitar la aparición de la lepra asociada a discapacidades y deformidades estigmatizantes, y para instaurar un tratamiento oportuno²¹.

En el presente estudio, evaluamos las características clínicas y serológicas de pacientes con ENL de la consulta de Hansen del Servicio Central de Dermatología Sanitaria del Instituto de Biomedicina, durante el periodo comprendido entre el 2002 y el 2009. Las características clínicas, bacteriológicas y epidemiológicas de pacientes con ENL se compararon con un grupo control de pacientes con la misma forma clínica que no presentaron eventos reaccionales. Además se estableció la frecuencia del número de episodios reaccionales y la respuesta de anticuerpos IgG frente a la proteína recombinante LID-1 en pacientes con ENL antes, durante, y después del tratamiento.

Métodos

Tipo de estudio. Se realizó un estudio de tipo caso-control de las características clínicas y el seguimiento serológico en los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Hansen con proceso reaccional tipo ENL.

Población y muestra. Nuestro estudio incluyó una población de 47 pacientes. De estos, 32 pacientes presentaron fenómeno reaccional tipo ENL (28 hombres y 4 mujeres).

El tratamiento antihanseniano (poliquimioterapia) que recibieron los pacientes fue Rifampicina 600mg, una vez al mes supervisado; Dapsona 100 mg, diarios autoadministrada y Clofazimina 50 mg diarios autoadministrada y 300 mg, una vez al mes. La duración del tratamiento fue dos años. El grupo control incluía 15 pacientes sin presencia de ENL (13 hombres y 2 mujeres) con una relación estadística de 2:1. Los criterios de inclusión de los pacientes en este trabajo fueron: pacientes con diagnóstico clínico, bacteriológico e histológico confirmado de enfermedad de Hansen, mayores de 18 años, que presentaban reacciones de tipo ENL. Criterios de exclusión: Pacientes con VIH (+)/SIDA, trastornos mentales severos u otras enfermedades crónicas, y mujeres embarazadas.

Procedimiento. Se elaboró un formato donde se reflejan los datos demográficos, antecedentes personales, espectro clínico de la enfermedad, tiempo de evolución, técnicas de diagnóstico, índice bacteriológico, número de lesiones, tipo de lesión, nervios afectados, tratamiento recibido, presencia de fenómenos reaccional tipo ENL, enfermedades concomitantes y resultado serológico con la proteína LID-1 antes, durante y después de tratamiento.

La prueba serológica de rutina utilizada en los enfermos de Hansen es el ensayo inmunoenzimático (ELISA) frente al GLP-I datos que reposan en las historias. En nuestro trabajo se procedió a evaluar la respuesta humoral IgG frente a la proteína recom-

binante LID-1 según metodología previamente establecida por Rada, Duthie y cols, 1999, 2007^{8,20,21,22}. Una Densidad Óptica (D.O.) > de 0.2 es considerado positiva. La proteína LID-1 fue facilitada por el Dr. Malcolm Duthie, Seattle, USA (IDRI).

Análisis estadístico propuesto. Los datos fueron recolectados en una base de datos Excel y analizados por Epi info ó SSPS. En las variables cualitativas se calcularon las proporciones con los límites de confianza del 95% utilizando la binomial exacta. En las variables cuantitativas se calcularon las medidas de tendencia central (promedio, mediana) y de dispersión (desviación estándar, percentiles). Se calcularon las diferencias serológicas de los valores en los diferentes puntos medidos (antes durante y después del tratamiento) y se compararon con una prueba de T para ver si la variación era significativa, se tomó como nivel de significancia $p=0,05$ o menor. Se comparó la relación de las diversas variables según la forma clínica presente utilizando el chi cuadrado o test de Fisher para las variables cuantitativas y análisis de varianza (paramétrico o no paramétrico) para las cuantitativas.

Aspectos éticos. El trabajo cumplió con todos las normas de la institución respecto al uso de las historias médicas y el cumplimiento de las pautas de confidencialidad y ética de la información, de acuerdo al Código de Ética Para La Vida (Fonacit – MPPCTI).

Resultados

En este trabajo se incluyeron cuarenta y siete pacientes con enfermedad de Hansen, 32 pacientes presentaron fenómeno reaccional tipo 2 (ENL) y 15 sin proceso reaccional tipo ENL. Todos los pacientes con ENL estudiados eran adultos donde el 50% tenía edades entre 18/30 años; había un predominio del género masculino 87,5% (28/32) y el 71,9% (23/32) procedía de la zona del centro del país.

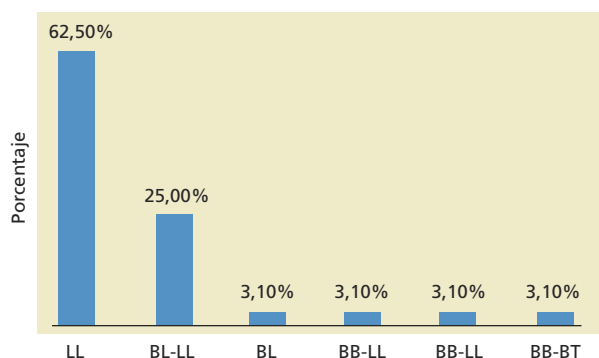
Tabla 1. Características socio-demográficas de los pacientes diagnosticados con ENL. n=32 pacientes

Variables	Número	Porcentajes
Sexo		
Masculino	28	87,5%
Femenino	4	12,5%
Edad		
18-30 años	16	50,0%
31-43 años	10	31,3%
44-56 años	4	12,5%
>57 años	2	6,3%
Residencia		
Caracas	19	59,4%
Miranda	4	12,5%
Otros estados	7	21,1%

Comparando estos resultados con los del grupo control (n=15), 40% (6/15) de los pacientes adultos tenía entre 18-30 años, no encontrándose diferencia significativa $p=0.54$. El sexo masculino fue predominante con 86,7% (13/15). El 60% (9/15) de los pacientes sin fenómeno reaccional tipo ENL procedía de la zona central del país.

En cuanto a las formas clínicas de los pacientes con ENL según la clasificación de Ridley y Jopling, la forma lepromatosa fue predominante con 62,5% (20/32), seguida por 25,0% (8/32) con BL-LL; las formas BL, BB-LL, BB-BL y BB-BT correspondieron cada una a un porcentaje de 3,1% respectivamente, Figura 1.

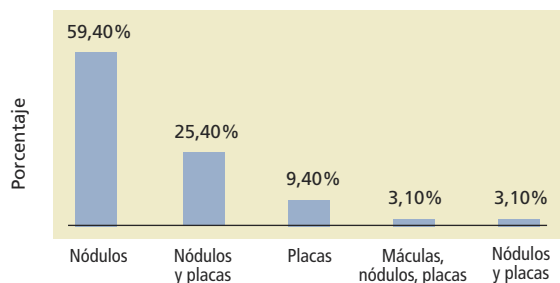
Figura 1. Características clínica de los pacientes con ENL según la clasificación de Ridley & Jopling



En comparación, en el grupo control, el 53,3% (8/15) presentó la forma clínica LL, seguida por la forma BB-BL 20,0% (3/15), 13,3% (2/15) para el grupo BL-LL y en menor proporción (6,7%) la forma BL y BB.

En lo que se refiere a las características clínicas del tipo de lesión en los pacientes con ENL, las lesiones predominantes fueron nódulos en 59,4% (19/32) localizados principalmente en miembros superiores e inferiores, seguidas por lesiones mixtas tipo nódulos y placas 25,4% (8/32); un porcentaje menor de pacientes con ENL presentaban sólo placas 9,4% (3/32). También había un grupo menor de pacientes que presentó lesiones tipo máculas, nódulos y placas (3,1%) y otro solo nódulos y pápulas (3,1%). Del total de los 32 pacientes con ENL el 56,3% (18/32) presentó además de las lesiones ya descritas, otros síntomas acompañantes tales como fiebre, escalofrío, artralgias y compromiso del estado general, Figura 2.

Figura 2. Características clínicas del tipo de lesión en pacientes con ENL



En comparación, en el grupo control encontramos que el 33,3% (5/15) presentaron placas, seguido por lesiones mixtas con placas y nódulos en un 26,7% (4/15), un solo paciente (6,7%) presentó lesión tipo nódulo. La localización más frecuente de las lesiones fue cara, tronco y extremidades superiores e inferiores.

Con respecto a la presencia de carga bacteriana, colocamos el índice bacteriano (IB) en dos grupos, uno con IB menor de dos cruces y el otro con IB mayor de dos cruces. En base a lo anterior, encontramos que antes del tratamiento con poliquimioterapia 93,7% (30/32) de los pacientes con ENL tenía un índice bacteriano mayor a dos cruces. Comparando estos resultados con el grupo control encontramos que 80% (12/15) de los pacientes sin ENL presentaban un índice bacteriano mayor de dos cruces. Sin embargo, con el transcurrir del tiempo de tratamiento con poliquimioterapia en los pacientes con ENL comenzó a disminuir el porcentaje del índice bacteriano hasta 75% (24/32) durante el tratamiento y después de este observamos que sólo 43,3% (14/32) de estos pacientes tenían un IB mayor a dos cruces, Tabla 2.

Tabla 2. Índice bacteriano antes, durante, y después del tratamiento en pacientes con fenómeno reaccional tipo ENL (n=32).

Índice bacteriano	Antes	Durante	Después
Menor 2 +	2 (6,3%)*	8 (25,0%)	18 (56,2%)
Mayor 2 +	30 (93,7%)	24 (75,0%)	14 (43,8%)

*Los resultados son expresados en porcentaje en relación al índice bacteriológico calculado según escala semilogarítmica establecida por la OMS. Para la coloración de las bacterias se utilizó el método de Ziehl-Neelsen donde toman un color rojo intenso sobre un fondo azul.

En relación al inicio del cuadro inflamatorio de ENL, al momento del diagnóstico de la enfermedad de Hansen 25% (8/32) de los pacientes debutaron con ENL, del 75% restante paulatinamente 37,5% (12/32) presentaron ENL durante el primer año de tratamiento multidroga.

En lo que concierne al número de episodios de fenómeno reaccional tipo ENL que manifestaron los pacientes, el 34,4% (11/32) presentaron entre 1 y 3 episodios durante el transcurso de la enfermedad y el número mayor de episodios reaccionales fue 12. El 12,5% de pacientes presentó entre 10 y 12 episodios de ENL y el 62,6% (20/32) presentó entre 1 y 6 episodios, Tabla 3. El tiempo promedio de aparición de ENL después del diagnóstico fue de 10 meses.

Tabla-3 Frecuencia del número de episodios en pacientes con eritema nodoso leproso durante el tratamiento de la enfermedad

Número de episodios	Pacientes	Porcentaje
1-3	11	34,4%
4-6	9	28,2%
7-9	8	25,0%
10-12	4	12,5%

riesgo para el desarrollo de ENL³⁰, a diferencia de nuestro trabajo, donde el sexo masculino era predominante. Algunos países reportan que la edad es un factor de riesgo, mostrando mayor frecuencia en pacientes menores de 40 años³¹. Esto concuerda con lo obtenido en nuestra población, donde el 81.3% de los pacientes presentaron episodios en edades comprendidas entre 18 y 40 años.

Con el objetivo de caracterizar mejor la relación dosis-respuesta entre la talidomida y ENL, Villahermosa y cols realizaron un estudio en 22 pacientes con ENL que presentaban más de 10 lesiones nodulares en piel y síntomas sistémicos que incluían fiebre, neuritis, artralgias y/o orquitis³². Comparando estos resultados con nuestro estudio, 59,4% presentaron lesiones tipo nódulos de localización en miembros superiores e inferiores y además encontramos que 56,3% presentaban síntomas sistémicos. Igualmente, Guerra JG y cols reportaron que la localización más frecuente de las lesiones era en miembros superiores e inferiores¹⁵.

El episodio reaccional puede ocurrir antes, durante o después del tratamiento con poliquimioterapia³³. Feuth M y cols encontraron que el 30% de los pacientes debutaron con ENL al momento del diagnóstico y el 41% desarrolló ENL en el primer año durante el tratamiento³⁴. En nuestro estudio, el 25% presentó cuadro de ENL al momento del diagnóstico y 37,5% durante el primer año de tratamiento. Saunderson P. y cols encontraron que la mayor incidencia de ENL ocurría entre el segundo y tercer año de iniciado el tratamiento y que al igual que otros trabajos, la presencia de índice bacteriano alto y la forma clínica de lepra lepromatosa tenían mayor riesgo de originar episodios de ENL³⁵. Manandhar R. y cols. encontraron resultados similares, donde la tercera parte de los pacientes estudiados presentaron ENL antes del tratamiento con poliquimioterapia, un tercio en los primeros 6 meses de tratamiento y un tercio después de 6 meses de tratamiento y el 45% de los pacientes tuvieron más de un episodio de ENL en el transcurso de la enfermedad. Además, encontraron, al igual que Saunderson P y cols, que pacientes con lepra lepromatosa, lesiones infiltradas en piel e índice bacteriano mayor de 4 + tenían mayor riesgo de padecer ENL. En relación a la edad, los pacientes mayores de 40 años tenían un riesgo significativamente menor de ENL. Estas observaciones debería permitir a los médicos reconocer en la primera consulta, a los pacientes que serán propensos a desarrollar ENL³¹.

Por otra parte, es sabido que los pacientes con la forma clínica LL presentan una hiperreactividad de los linfocitos B, y que se encuentra una mayor proporción de anticuerpos IgM e IgG localizados entre las células de la dermis (tejido conectivo) en biopsias de piel, en comparación con los anticuerpos encontrados en los vasos sanguíneos y en las uniones dermoepidérmicas³⁶.

La producción de anticuerpos está altamente relacionada con la carga bacilar^{37,38}. En relación a la respuesta de anticuerpos IgG frente a la proteína recombinante LID-1 (con una masa molecular de 25.3 kDa y 26.5 kDa)³⁹ antes, durante y después del tratamiento en los pacientes con ENL, en nuestro estudio permaneció

elevada antes y después de tratamiento.

A pesar que las reacciones son la mayor causa de daño a los nervios en lepra, hay pocos estudios que demuestren si la serología frente a proteínas micobacterianas puede ser usada para el diagnóstico y aún más para predecir estados reaccionales. Chujor CS y cols demostraron que los niveles de anticuerpos IgM e IgA dirigidos hacia el GLP-I⁴⁰ no tienen efectos significativos sobre la ocurrencia de ENL.

En la gran mayoría de los casos tratados los niveles de anticuerpos disminuyen una vez empezado el tratamiento. En nuestro estudio los niveles de anticuerpos anti-LID-1 permanecieron en el tiempo. Esto podría deberse a que la respuesta de anticuerpos frente a esta proteína esté relacionada con la persistencia del bacilo vivo, lo cual podría ser de particular interés. Otros investigadores han utilizado otras proteínas micobacterianas, entre ellas la proteína de 30 kDa predominantemente reconocida por los anticuerpos de los pacientes multibacilares, lo que sugiere su posible importancia para el diagnóstico, pronóstico y estudios epidemiológicos¹⁶. La reactividad serológica frente a esta proteína de 30 kDa en pacientes con ENL fue mayor en comparación con los pacientes MB que no presentaron reacción. La proteína de 30 kDa pertenece al complejo 85 y es conocido que el bacilo de *M. leprae* vivo se ancla a superficies cubiertas con fibronectina, lo que puede ser uno de los mecanismos de evasión y escape de la bacteria del sistema inmunológico⁴¹.

Otros investigadores han estudiado la reactividad serológica frente a la proteína LID-1 y a otras 12 proteínas recombinantes, comparándolas con otros componentes mayoritarios de la cubierta de la bacteria como el GLP-I y los lípidos unidos a cadenas de polisacáridos (lipoarabinomanoasa), demostrando que las proteínas micobacterianas pueden ser utilizadas como marcadores de infección, progresión de la enfermedad y eficacia del tratamiento. Además, señalan que los títulos de anticuerpos dirigidos hacia las proteínas declinan más rápidamente en comparación con los antígenos formados por carbohidratos y/o glicolípidos. En relación a los episodios reaccionales, reportaron incremento de títulos de anticuerpos por encima de la línea basal^{20,42}.

En los últimos 20 años se ha conseguido ciertas secuencias específicas de péptidos que permitan identificar los procesos reaccionales del tipo ENL debido a la necesidad de conseguir determinantes antigénicos para identificar pacientes con lepra lepromatosa con alto riesgo de desarrollar episodios tipo ENL^{43,44}.

En algunos casos la seropositividad frente a componentes micobacterianos podría ser debida a que presentan reactividad cruzada con otras micobacterias ambientales. En estudios realizados desde hace 5 años con LID-1 en diferentes regiones geográficas, se ha determinado que esta proteína ha resultado ser bastante específica. Se han recolectado sueros provenientes de individuos norteamericanos (Estados Unidos) inmunizados con BCG, demostrando que ninguno de estos individuos presenta serología positiva frente a LID-1 y NDO-BSA⁴⁵. Está bien demos-

trado que durante las reacciones tipo ENL hay un aumento selectivo de la expresión de RNAm de IL-6, IL-8 e IL-10 en las lesiones, indicando de una respuesta tipo Th2^{46,47}.

Otros investigadores han señalado que los pacientes que presentan episodios tipo ENL difieren considerablemente de los grupos controles, contactos y pacientes que no presentan ENL en relación a la formación de complejos inmune. También se ha reportado que los niveles de anticuerpos libres anti-GLP-I y anti-10 kDa de *Mycobacterium leprae* fueron menores, mostrando diferencias entre los pacientes que presentaron ENL y el grupo control⁴⁸.

Guerra y cols en sus investigaciones de una serie de pacientes con ENL reportaron que el 54.5% (18/33) presentó serología positiva para anticuerpos IgM anti-GLP-I y los valores siempre fueron menores a los valores de anticuerpos en los pacientes sin reacción¹⁵. En relación a la respuesta de anticuerpos frente a GLP-I en los sueros estudiados, no se encontró diferencia significativa entre los pacientes con ENL y sin reacción antes del tratamiento, $p = 0,47$ (datos no mostrados).

A pesar de la disminución de la prevalencia de lepra en la mayoría de los países endémicos en la última década, el número de casos nuevos anuales se mantiene elevado. Se considera una prioridad urgente el obtener herramientas de diagnóstico específico aplicables al trabajo de campo, tomando en cuenta que los pacientes multibacilares son los causantes de la trasmisión¹⁷. Además, aunado al hecho de que la mayoría de las deformidades en lepra son consecuencia de las reacciones ocurridas en pacientes borderline y lepromatosos, en los últimos años hay un interés mundial de buscar que elementos provocan las reacciones de inflamación aguda, identificando los factores de riesgo. Es necesario alertar al paciente de su posible ocurrencia y así mejorar el manejo de las mismas, para aliviar y prevenir rápidamente daño neural severo.

Conclusiones

El eritema nodoso leproso representa una exacerbación del proceso inflamatorio que puede ocurrir antes, durante y después del tratamiento de la lepra. La forma clínica predominante fue la lepromatosa, cuyas lesiones más frecuentes fueron del tipo nódulos, localizadas principalmente en miembros superiores e inferiores. El 93,7% de los pacientes presentaron índice bacteriano mayor a dos cruces (2+) antes del tratamiento con terapia multidroga, disminuyendo lentamente a 43,3%, es decir casi la mitad de los pacientes continuaban con presencia bacteriana. El 62,6% de los pacientes con ENL presentaron entre uno y seis episodios reaccionales. No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los valores de anticuerpos frente a la proteína LID antes, durante y después de tratamiento. ●

Referencias

1. Aranzazu N. Enfermedad de Hansen etiología, clínica y clasificación. *Dermatol Venez* 1994; 32(4): 145-151.
2. Cuevas L, De la Hoz F, León C, Guerrero M, Gamboa L, Araujo M. Caracterización clínica y sociodemográfica de casos nuevos de lepra en municipios endémicos y no endémicos de Colombia. *Rev Salud Pública* 2004; 6 (1):50-63.

3. Gomez JR, Moll F. Lepra: enfermedad olvidada. Situación actual y trabajo sobre el terreno. *Enf Emerg* 2005; 7(2):110-119.
4. Prabhu S, Shenoi SD, Pai SB, Sripathi H. Erythema nodosum leprosum as the presenting feature in multibacillary leprosy. *Dermatol Online J* 2009; 15(6):15.
5. Concha M, Cossío L, Salazar I, Fich F, Pérez C, González S. Enfermedad de Hansen: Revisión a propósito de un caso. *Rev Chil Infect* 2008; 25 (1): 64-69.
6. Stefani MM. Challenges in the post genomic era for the development of tests for leprosy diagnosis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2008; 41(2): 89-94.
7. Young DB, Kaufmann SH, Hermans PW, Thole JE. Mycobacterial protein antigens: a compilation. *Mol Microbiol* 1992; 6(2):133-145.
8. Duthie MS, Goto W, Ireton GC, Reece ST, Cardoso LP, Martelli CM et al. Use of protein antigens for early serological diagnosis of leprosy. *Clin Vacc Immunol* 2007; 14(11): 1400-1408.
9. Rada E, Aranzazu N, Convit J. Ciertos aspectos inmunológicos en los estados reaccionales en la enfermedad de Hansen. *Revisión. Invest Clin* 2005; 46 (4); 381- 389.
10. Rodríguez G. Adenopatías generalizadas como presentación de la reacción leprótica tipo 2. *Biomédica Instituto Nacional de Salud Bogotá Colombia* 2003; 23: 373 – 387.
11. Olivares L, Pizzariello G, D'atri G, Martínez A, Casas C, Belén J y Col. Lepra reaccional. *Dermatol Argent* 2009; 15(2):126-130.
12. Reyes Flores O. La reacción lepromatosa una revisión. *Dermatol Venez* 2000; 38(4):85-95.
13. Montes A, Orozco B, Gaviria M. Lepra dimorfa en estado reaccional tipo 1 y 2. *Rev Asoc Col Dermatol* 2009; 17(1):51-53.
14. Valente Mdo S, Vieira JL. Thalidomide used by patients with erythema nodosum leprosum. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010; 43(2):201-204.
15. Guerra JG, Penna GO, Castro LC, Martelli CM, Stefani MM, Costa MB. Erythema nodosum leprosum case series report: clinical profile, immunological basis and treatment implemented in health services. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37 (5):384-390.
16. Rada E, Aranzazu N, Rodríguez V, Borges R Convit J. Reactividad serológica y celular frente a proteínas micobacterianas en la enfermedad de Hansen. *Invest Clin* 2010; 51(3):325-340.
17. Oskam L, Slim E, Bühner-Sékula S. Serology: recent developments, strengths, limitations and prospects: a state of the art overview. *Lepr Rev* 2003;74 (3):196-205.
18. Cho SN, Cellona RV, Fajardo TT Jr, Abalos RM, De la Cruz EC, Walsh GP et al. Detection of phenolic glycolipid-I antigen and antibody in sera from new and relapsed lepromatous patients treated with various drug regimens. *Int J Lepr* 1991; 59(1):25-31.
19. Reece ST, Ireton G, Mohamath R, Guderian J, Goto W, Gelber R et al. ML0405 and ML2331 are antigens of *Mycobacterium leprae* with potential for diagnosis of leprosy. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13(3):333-340.
20. Duthie MS, Hay MN, Rada EM, Convit J, Ito L, Oyafuso LK. Specific IgG antibody responses may be used to monitor leprosy treatment efficacy and as recurrence prognostic markers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011; 30(10):1257-1265.
21. Duthie MS, Hay MN, Morales CZ, Carter L, Mohamath TH, Ito L et al. Rational design and evaluation of a multipeptide chimeric fusion protein with the potential for leprosy diagnosis. *Clin Vaccine Immunol* 2010; 17(2):298-303.
22. Rada E, Aranzazu N, Ulrich M, Convit J. Serologic response to mycobacterial proteins in Hansen's patients during multidrug treatment. *Int J Lepr* 1999; 67(4): 414-421.
23. World Health Organization. Leprosy update. *Weekly Epidemiological Record*. Nº 35 2010;85:337-348.
24. World Health Organization. Leprosy update. *Weekly Epidemiological Record* 2013;88(35):365-380.
25. Cavalcanti AA, Lucena-Silva N, Montarroyos UR, Albuquerque PM. Concordance between expected and observed bacilloscopy results of clinical forms of leprosy: a 6-year retrospective study in Recife, State of Pernambuco, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2012; 45 (5):616-619.
26. Reyes Flores O. Reacción leprosa. En: Reyes O, Editorial Creser Publicidad: Lepra y afecciones relacionadas. 1ra ed. Caracas, Venezuela, 2010, cap 15:p.258-284.
27. Ridley DS and Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity; a five-group system. *Int J lepr* 1966; 34(3):255-273.
28. Motta AC, Pereira KJ, Tarquínio DC, Vieira MB, Miyake K, Foss N. Leprosy reactions: coinfections as a possible risk factor. *Clinics (Sao Paulo)* 2012; 67(10):1145-1148.

29. Becx-Bleumink M, Berhe D. Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy; experience in leprosy control of the all Africa leprosy and rehabilitation training center (ALERT) in Ethiopia. *Int J Lepr* 1992; 60(2):173-183.
30. Kumar B, Dogra S, Kaur I. Epidemiological characteristics of leprosy reactions: 15 years experience from north India. *Int J Lepr* 2004; 72(2):125-133.
31. Manandhar R, LeMaster JW, Roche PW. Risk factors for erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr* 1999; 67(3):270-278
32. 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(5):518-526.
33. Legendre DP, Muzny CA, Swiatlo E. Hansen's disease (Leprosy): current and future pharmacotherapy and treatment of disease-related immunologic reactions. *Pharmacotherapy.* 2012; 32(1):27-37.
34. Feuth M, Brandsma JW, Faber WR, Bhattarai B, Feuth T, Anderson AM. Erythema nodosum leprosum in Nepal: a retrospective study of clinical features and response to treatment with prednisolone or thalidomide. *Lepr Rev.* 2008; 79(3):254-269.
35. Saunderson P, Gebre S, Byass P. ENL reactions in the multibacillary cases of the AMFES cohort in central Ethiopia: incidence and risk factors. *Lepr Rev.* 2000; 71(3):318-324.
36. Kano K, Aranzazu N, Nishimaki T, Convit J, Albin B and Milgrom F. Serological and immunohistological studies on lepromatous leprosy. *Int Archs Allergy appl Immun* 1981; 64(1):19-24.
37. Bach MA, Wallach D, Flageul B, Hoffenbach A, Cottenot F. Antibodies to phenolic glycolipid-1 and to whole *Mycobacterium leprae* in leprosy patients: evolution during therapy. *Int J Lepr* 1986; 54(2):256-267.
38. Rada E., Ulrich M., Aranzazu N., Santaella C., Centeno M., Rodriguez V. et al. A longitudinal study of immunologic reactivity in leprosy patients treated with immunotherapy. *Int J Lepr* 1994; 62(4):552-558
39. Duthie MS, Ireton G.C., Kanaujia GV, Goto W, Liang H, Bhatia A et al. Selection of antigens and development of prototype tests for point-of-care leprosy diagnosis. *Clin Vaccine Immunol.* 2008; 15(10):1590-1597.
40. Chujor C.S., Bernheimer H, Levis WR, Schwerer B. Serum IgA1 and IgM antibodies against *Mycobacterium leprae*-derived phenolic glycolipid-I: a comparative study in leprosy patients and their contacts. *Int J Lepr* 1991; 59(3):441-449.
41. Rada E.M., Zambrano EA, Aranzazu N, Convit J. Serological recognition of low molecular weight mycobacterial protein fractions in lepromatous patients with type II reactions (ENL). *Int J Lepr* 2005; 73(3):222-225.
42. Spencer J.S., Duthie M.S., Geluk A, Balagon M.F. et al. Identification of serological biomarkers of infection, disease progression and treatment efficacy for leprosy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012; 107:79-89.
43. Singh S Narayanan NP, Jenner PJ, Ramu G, Colston MJ, Prasad HK et al. Sera of leprosy patients with type 2 reactions recognize selective sequences in *Mycobacterium leprae* recombinant LSR protein. *Infect Immun.* 1994; 62(1):86-90.
44. Saini C, Prasad HK, Rani R, Murtaza A, Misra N, Shanker Narayan NP and Nath I. Lsr2 of *Mycobacterium leprae* and its synthetic peptides elicit restitution of T cell responses in erythema nodosum leprosum and reversal reactions in patients with lepromatous leprosy. *Clin Vaccine Immunol* 2013; 20: 673-682.
45. Anderson H, Stryjewska B, Boyanton BL, Schwartz MR. Hansen disease in the United States in the 21 st century: a review of the literatura. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131:982-986.
46. Naafs B. Leprosy reactions. *New knowledge. Trop Geogr Med.* 1994; 46(2):80-84.
47. Yamamura M, Wang X-H, Ohmen JD, Uyemura TH, Rea TH, Bloom BR et al. Cytokine patterns of immunologically mediated tissue damage. *J Immunol* 1992; 149(4): 1470-1475.
48. Rojas RE, Demichelis SO, Sarno EN, and Segal-Eiras A. IgM anti-phenolic glycolipid I and IgG anti-10kDa heat shock protein antibodies in sera and immune complexes isolated from leprosy patients with or without erythema nodosum leprosum and contacts. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1997 ; 19(1) : 65-74



Colega Dermatólogo

Hoy en día la revista *Dermatología Venezolana* representa un medio de difusión académica moderno, abierto y amplio donde podemos publicar nuestros trabajos científicos, el acceso en la web permite que sus experiencias sean vistas en cualquier parte del mundo.

Lo invitamos a ingresar a www.revistadermatologiavenezolana.org inscribirse como autor y/o revisor y enviar sus manuscritos *on-line*.