

Lepra lepromatosa, fenómeno de Lucio, paniculitis mixta más vasculitis y daño renal

Joaquín Elier Berrío, Felipe Jaramilio • Manizales, Colombia

El fenómeno de Lucio es una leprorreacción necrotizante infrecuente que ocurre en la forma de lepra lepromatosa difusa e infiltrativa conocida como lepra de Lucio. Se presenta el caso de un paciente con lepra de Lucio quien en el transcurso de su enfermedad desarrolló glomerulonefritis proliferativa, fenómeno de Lucio y eritema nodoso leproso. Se consiguió una evolución terapéutica satisfactoria con farmacoterapia triconjugada convencional asociada con esteroides sistémicos. (*Acta Med Colomb* 1999;24:112-115).

Palabras clave: *Hansen, lepra lepromatosa, lepra de Lucio, fenómeno de Lucio, leprorreacción, glomerulonefritis proliferativa, eritema nodoso leproso.*

Introducción

En el espectro de las formas clínicas de la lepra lepromatosa (LL) existe una poco usual denominada lepra de Lucio (LdL); esta fue descrita inicialmente en México en 1852 por Lucio y Alvarado y reidentificada por Latapi en 1936 quien describió por primera vez el "eritema necrozante de Lucio" (fenómeno de Lucio) (1, 2). La LdL es considerada como la forma más anérgica de lepra, se caracteriza clínicamente por infiltración difusa de la piel sin formación de lesiones elevadas; ocurre en cerca del 23% de los enfermos con LL en México y es considerada rara en otros países fuera de Centroamérica (1).

El fenómeno de Lucio (FL), comprendido en las leprorreacciones tipo 2, es una vasculitis necrotizante de los vasos de la dermis media y superficial mediada por complejos inmunes que se producen al destruirse el *Micobacterium leprae* y liberarse gran cantidad de proteínas antigénicas; éste ocurre únicamente en LdL y se caracteriza por necrosis epidérmica asociada con sintomatología sistémica (3).

El compromiso visceral en la enfermedad de Hansen es frecuente; el daño renal es relativamente común, por lo tanto la lepra debería considerarse como una enfermedad multisistémica. El compromiso renal se asocia a las leprorreacciones tipo 2 repetitivas y las formas más frecuentes de afección renal son las glomerulonefritis (GN) por complejos inmunes y la amiloidosis. La frecuencia de las GN se da en un rango entre 6 y 50% en necropsias de pacientes con LL y la amiloidosis entre el 2 y el 50% (4-6).

Presentación del caso

Hombre de 57 años, natural y procedente de Chinchiná (Caldas), agricultor, remitido por ulceraciones recurrentes en los miembros inferiores de 10 años de evolución, que recibió múltiples tratamientos médicos con mejoría parcial; presentó además "entumecimiento" de las manos y los pies desde cinco años atrás con incapacidad para laborar. Tres días antes de la hospitalización cursó con fiebre, malestar general, mialgias y aparición súbita de múltiples lesiones eritematosas en las extremidades que rápidamente se necrotizaron. Tenía antecedentes de una hospitalización en 1990 por un síndrome nefrótico (SN) de etiología incierta e hipertensión arterial. Una hermana conviviente había sido tratada para tuberculosis pulmonar.

Al examen físico se evidenciaba infiltración de la piel supraorbitaria, madarosis (pérdida o adelgazamiento de cejas y pestañas), perforación del tabique nasal, múltiples ulceraciones pequeñas, algunas redondeadas, otras lineales, con bordes bien definidos, de poca profundidad, localizadas en las piernas y el dorso de los pies, piel vecina atrófica con cicatrices acrómicas, adenopatías inguinales bilaterales; en miembros superiores presentaba extensas áreas necróticas de bordes eritematosos, angulados, no dolorosas al tacto (Figuras 1 y 2). Presentaba marcha con

Dr. Joaquín Elier Berrío Muñoz: Residente III de Dermatología, Departamento Clínico-Quirúrgico. Dr. Felipe Jaramilio Ayerbe: Coordinador Post-grado de Dermatología. Profesor Asistente de Dermatología y Dermatopatología. Facultad de Ciencias para la Salud. Departamento Clínico-Quirúrgico. Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

aumento de la base de sustentación, pérdida de la sensibilidad termoalgésica en la cara y las extremidades, engrosamiento cubital palpable y atrofia muscular en extremidades.

A su ingreso, la baciloscopia fue positiva en cinco sitios, el VDRL (negativo), cuadro hemático: Hb 10.1 mgr/ml, Hcto. 29.3, leucocitos 6.600, 43% linfocitos, 55% neutrófilos, plaquetas normales, VSG 68 mm/h; las pruebas de función hepática eran normales, parcial de orina con proteinuria 300 mg/ml, hemoglobinuria +++, hematíes incontables, Ph 5, cilindros hialinos 0-3 x C; nitrógeno ureico 29 mgr/ml, urea 62 mgr/ml, creatinina 1.5 mgr/ml, protei-

nemia 5.7 gr. con albúmina de 2.3 gr.; C3 14.3, C4 17.1, proteinuria en orina 24 hrs. 16 gr, ANA (-). Pruebas serológicas para hepatitis B, C, y HIV negativas, crioaglutininas negativas.

Con diagnósticos de LdL, FL, y SN se inició manejo con rifampicina, clofazimine y dapsona; a los cinco días de iniciado el tratamiento presentó lesiones nodulares, calientes y dolorosas en el abdomen y en ambos brazos, sugestivas de eritema nodoso leproso (ENL), que se manejó con prednisona 0.5 mg/kg.

En el estudio histopatológico convencional de una de las lesiones necróticas se observó necrosis y trombosis masiva del plejo vascular superficial, infiltrados de macrófagos espumosos, linfocitos, plasmocitos y pocos polimorfonucleares en la dermis profunda y lobulillos grasos. Se evidenció también engrosamiento de las venas de mediano calibre e intenso edema de los tabiques interlobulillares, con fibrosis e infiltrado discreto, linfoplasmocitario, focos de proliferación capilar intralobulillar y nervios gruesos, algunos hialinizados. La coloración con ZN mostraba abundantes bacilos, y globias ácido alcohol resistentes en el endotelio de las venas de mediano calibre y en el endotelio y la luz de las paredes vasculares de los vasos trombosados de la dermis superficial (Figura 3) y en los macrófagos que infiltraban los nervios. En uno de los nódulos eritematosos se apreciaba trombosis y necrosis fibrinoide de algunos vasos superficiales de la dermis además de infiltrados difusos de macrófagos espumosos, plasmocitos, linfocitos, infiltración masiva de virchowcitos intralobulillares con acúmulos linfocitarios, tejido de granulación en tabiques intralobulillares y en lobulillos adiposos, paredes venosas profundas con infiltrado de macrófagos espumosos y de polimorfonucleares; no se observó trombosis ni necrosis de los vasos dérmicos medios, profundos o hipodérmicos. El ZN mostraba abundantes bacilos, globias y formas granulares ácido alcohol resistentes en todos los infiltrados y nervios esclerosados y permeados por macrófagos espumosos. En ambos especímenes se observaban los cambios

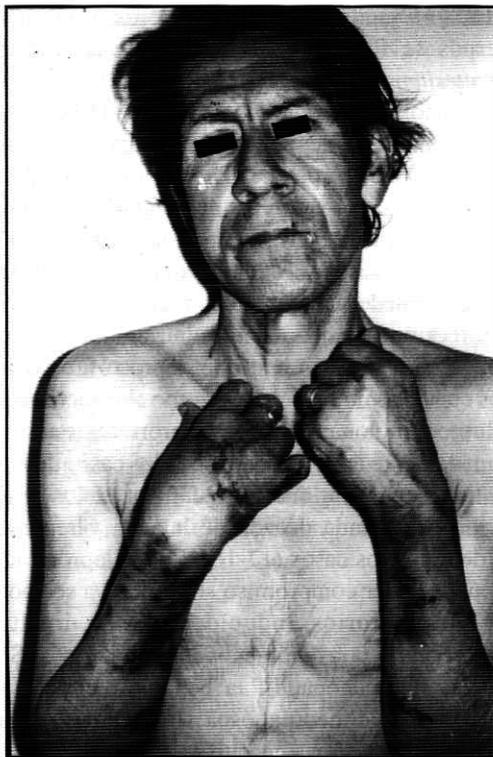


Figura 1. Paciente con infiltración difusa de la piel, pérdida del vello corporal, de la cola de las cejas y pestañas, y lesiones necróticas en miembros superiores.



Figura 2. Detalle de las lesiones características del fenómeno de Lucio: máculas eritematosas que rápidamente se esfacelan o se cubren de escaras necróticas.

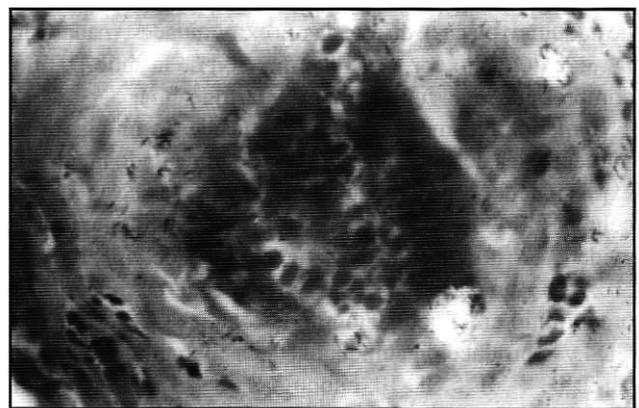


Figura 3. Arteriola con trombosis de su luz y necrosis fibrinoide de su pared en donde se encuentran múltiples bacilos y globias (Coloración de Ziehl-Neelsen original x 400).

fibróticos en dermis profunda y tejido adiposo subcutáneo sugestivos de ENL antiguo.

En la inmunofluorescencia renal se evidenciaron depósitos de IgG, C3 y C1q subepiteliales. En el estudio histopatológico renal y se observaba daño renal severo, con infiltración glomerular por neutrófilos, proliferación mesangio capilar, gránulos y cilindros hialinos en las luces tubulares. En la microscopía electrónica se observaron depósitos de complejos inmunes en forma de "jorobas" subepiteliales y mesangiales (Figura 4), caracterizando una glomerulonefritis proliferativa crónica, reagudizada, postinfecciosa por depósito de complejos inmunes.

Al paciente se le dio de alta a los 35 días de la hospitalización, en buenas condiciones generales, con desaparición del eritema nodoso, reepitelización casi completa de las úlceras y áreas de necrosis y mejoría de su función renal manifestada por disminución de la proteinuria y normalización de los azoados con persistencia de la hematuria microscópica.

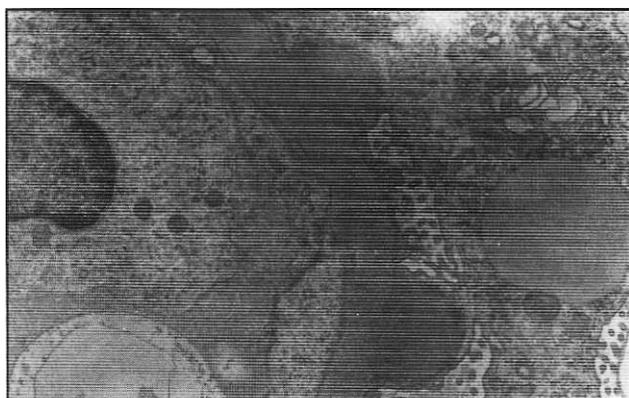


Figura 4. Microscopía electrónica de la biopsia renal en donde se observan depósitos de complejos inmunes en forma de "jorobas" subepiteliales y mesangiales. (original x 90.000).

Discusión

La lepra de Lucio-Latapi, lepra lepromatosa difusa, lepra bonita, o lepra lazarina, es una variedad clínica de la LL caracterizada por infiltración difusa de la piel (sin aparición de nódulos o placas), disestesias en extremidades, madarosis, pérdida del vello corporal, disminución de la sudoración y compromiso de la mucosa nasal y laríngea (7).

Inmunológicamente, la LdL se considera como la forma más enérgica de lepra; en ella se ha documentado la falta de expresión de genes moduladores de la respuesta de las células CD4 tipo 1 y tipo 2 (8). Adicionalmente, se ha evidenciado la expresión del antígeno de histocompatibilidad HLA DQ en pacientes con LdL el cual favorecería un predominio en la activación de las células CD 8 sobre las CD4 y la producción aumentada de las llamadas citoquinas Th-2: IL-4, IL 5, IL-10, citoquinas que se encargan de la supresión de la respuesta de las células T antígeno-específicas, de la actividad de los macrófagos y de la disminución de la producción de interferon gamma, TNF e IL 2. (9, 10).

En la LL también se ha documentado la producción de autoanticuerpos, los más comunes son los ANA, las crioglobulinas, el factor reumatoideo y los anticuerpos anticardiolipina (11).

El eritema necrosante o FdL es una complicación exclusiva de la LdL; se presenta usualmente como placas irregulares eritematosas o ampollas que rápidamente se necrosan y se ulceran y dejan como secuelas cicatrices atróficas en las superficies de extensión de las extremidades; el FdL cursa además con síntomas generales tales como fiebre, escalofríos, dolor neurítico, trastornos digestivos, entre otros (7-12). Actualmente se reconoce este fenómeno como una vasculitis necrotizante de los vasos de la dermis superficial y media (3) mediada por complejos inmunes. Los anticuerpos se forman contra proteínas antigénicas del *Mycobacterium leprae*, de las cuales se ha caracterizado el antígeno glicolípido fenólico 1 (PGA 1) (13).

En la gama de las leporreacciones tipo 2 encontramos el eritema nodoso leproso (ENL) como su principal exponente. El ENL es una vasculitis necrotizante de la dermis e hipodermis (14) caracterizado por nódulos eritematosos recurrentes, dolorosos y calientes, que pueden ulcerarse o no. El ENL puede aparecer espontáneamente o acompañando infecciones, embarazo, desnutrición, o más comúnmente asociado a tratamiento antileproso (15) o a tratamientos con otros medicamentos como el trimetoprim sulfamida y las fluoroquinolonas (16). Las leporreacciones ocurren aproximadamente en el 11 % de todos los casos de lepra. La tipo 2 tiene una distribución igual por sexos y es más común en la segunda década de la vida y representa el 80.1% de todos los casos (17-18). En las leporreacciones tipo 2 puede haber compromiso sistémico ya sea por fenómenos inflamatorios inducidos por la infiltración micobacteriana o por fenómenos inmunológicos. Son frecuentes las linfadenopatías, la hepatoesplenomegalia, la infiltración de la médula ósea, la orquitis, la artritis seronegativa, la epistaxis, la iritis y la GN (3).

El compromiso renal en la lepra es frecuente, como lo demuestra un estudio brasilero en el que se evaluó la función renal de 98 pacientes con los distintos tipos de esta enfermedad y se encontró hematuria microscópica en el 21.9% de los casos, microalbuminuria en el 15.8% y creatinina normal en todos los casos (6). Otro estudio realizado en la India estableció la relación entre episodios de ENL y disfunción renal al encontrar que el 84.1% de pacientes con ENL activo presentaban compromiso renal (19). La afección renal de la LL está dada por la amiloidosis y por varias formas de GN, la gran mayoría clínicamente asintomáticas. La amiloidosis se ha reportado con incidencia del 55% en Estados Unidos y de menos del 10% en México e India; se manifiesta como síndrome nefrótico con progresión a falla renal; existe una curiosa asociación entre la amiloidosis y la presencia de úlceras tróficas en miembros inferiores (4, 5). La GN ha sido reportada entre el 6-50% de los pacientes con lepra, ocurre asociada con

leprorreacciones tipo 2, tanto por depósito de inmunocomplejos como por fenómeno similar a la reacción de Arthus (4). En compromiso renal temprano, los radicales libres de oxígeno parecen desempeñar un papel importante en el origen de la GN (20). Los tipos de GN más frecuentes son la endocapilar proliferativa, la mesangioproliferativa y la membranoproliferativa. En la GN asociada a la enfermedad de Hansen se documentan en la microscopía electrónica depósitos de inmunocomplejos en el mesangio y en los espacios subendoteliales y en la inmunofluorescencia, depósitos de IgG y C3 a lo largo de la pared capilar y del mesangio. Es importante anotar que en ocasiones en pacientes con LL, puede haber infecciones estreptocócicas, parasitarias, virales (hepatitis B C), que pueden contribuir en la génesis de la GN; incluso se han descrito casos de GN producidas por anticuerpos antidapsone (5). Se especula que por daño directo por la *Micobacteria* pueden producirse anomalías túbulo-intersticiales (4).

En el tratamiento de las leprorreacciones tipo 2, además del manejo usual de la enfermedad de base recomendado por la OMS, se usa la thalidomida en dosis de 400 mg/día o la prednisona a dosis de 0.5 mg/kg. También se ha preconizado el uso de dosis altas de clofazimine, 300 mg/día (7). En caso de GN asociada a Hansen se recomienda el uso de esteroides sistémicos por períodos prolongados. (5).

En conclusión, y como lo ilustra el caso presentado, debemos insistir en la necesidad de buscar compromiso renal en pacientes con leprorreacción tipo 2, e incluir en los protocolos de manejo al menos un parcial de orina como estudio de rutina en pacientes con LL.

Summary

Lucio's phenomenon is an infrequent necrotizing leprore reaction which occurs in the infiltrative diffuse form of lepromatous leprosy known as Lucio's lepra. We present the case of a male patient with Lucio's lepra, whom in the course of his disease presented nephrotic syndrome, Lucio's phenomenon, and erythema nodosum leproticum. Satisfactory therapeutic evolution was achieved with triconjugated conventional pharmacotherapy associated with systemic steroids.

Key words: Hansen, lepromatous leprosy, Lucio's leprosy, Lucio's phenomenon, leprore reaction, proliferative glomerulonephritis, erythema nodosum leproticum.

Agradecimientos

Al Dr. Gerzain Rodríguez, Jefe Grupo de Patología del Instituto Nacional de Salud por su invaluable ayuda con la histopatología convencional y ultramicroscópica; al Dr. César Restrepo, Nefrólogo de la Universidad de Caldas por su asesoría de contenido.

Referencias

1. **Sauj A, Novales J.** Lucio-Latapi leprosy and the Lucio phenomenon. *Acta Leprol* 1983;1:115-132.
2. **Gómez-Orbaneja J, García-Pérez A.** Lepra. Madrid: Paz Montalvo; 1953:194-195.
3. **Scully RE, Mark EJ, McNeely B.** Case records of the Massachusetts General Hospital Case 49-1985. *N Engl J Med* 1985;313:1464-72.
4. **Ahsan N, Wheeler D, Palmer B.** Leprosy-associated renal disease: case report and review of the literature. *J Am Societ Nephrol* 1995;5:1546-1551.
5. **Kirpal S, Churg P, Vinaya E.** Glomerular diseases in the tropics. *Am J Nephrol* 1990;10:437-50.
6. **Kirsztajn GM, Nishida SK, Silva SM, et al.** Renal abnormalities in leprosy. *Nephron* 1993;65:381-384.
7. **Bryceson ADM.** Leprosy. In: Rook, Wilkinson, Ebling eds. Textbook of Dermatology. Blackwell scientific publications; 1992:1065-1083.
8. **McLeod R, Bushman E, Arbuckle LD, et al.** Immunogenetics in the analysis of resistance to intracellular pathogens. *Curr Opin Immunology* 1995;7:539-552.
9. **Ottenhoff T.** Immunology of leprosy: Lessons and for leprosy. Int J Ladelphia: Lea & Febiger 1978:344-345.
10. **Sieling PA, Modlin RL.** Cytokine patterns at the site of mycobacterial infections. *Immunobiology* 1994;191:378-387.
11. **Wang CR, Liu MF, Jeng G, et al.** Autoantibodies and related immunity of leprosy patients from leprosarium in Taiwan. *Quarterly Bibli M Tropical* 1994;17:161.
12. **Ackerman AB.** Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases. Philof resistance to intracellular pathogens. *Curr Opin Immunology* 1995;7:539-552.
13. **Drosos AA, Brennan PJ, Elisar MS, et al.** Specific antigen and antibody to *Mycobacterium leprae* in the crioprecipitate of a patient with Lucio Phenomenon. *Rheumatol Int* 1986;6:93-94.
14. **Murphy GE, Sánchez NP, Flynn FC, et al.** Erythema Nodosum Leprosum, nature and extent of the cutaneous microvascular alterations. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:59-69.
15. **Scollard DM, Smith T, Bhoopat L, et al.** Epidemiologic characteristics of leprosy reactions. *Int J Lepr* 1994;62:559-567
16. **Nishioka S, Goulart I, Bugarelli M.** Correspondence to editor. *Nat J Lepr* 1994;62:296-297.
17. **Gibson T.** Bacterial infections. The arthritis in Leprosy. *Baillares-Clin- Rheumat* 1995;9:179-191.
18. **Salodkar AD, Kalla G.** A clinic epidemiological study of leprosy in arid north-west Rajasthan. Jodhpur. *Indian J Leprol* 1995;67:161-166.
19. **Bajaj AK, Gupta SN, Sinha DC.** Renal functional status in lepromatous leprosy. *Int J Leprosy* 198;49:37-41.
20. **Sgnihotri N, Ganguly NK, Kaur S, et al.** Role of reactive oxygen species in renal damage in experimental leprosy. *Lepr Rev* 1995;66:201-209.