

## REACCION DE REVERSA

Bojanini M, Giovanni  
Meléndez R, Esperanza

### RESUMEN

**Introducción:** La Reacción de Reversa es un episodio agudo que se manifiesta durante el curso de la infección y está mediada por mecanismos inmunológicos. Es la principal causa de morbilidad e incapacidades en la enfermedad de Hansen.

**Objetivo:** El propósito de este estudio es ayudar al esclarecimiento de la naturaleza de la Reacción de Reversa y tratar de establecer qué influencia tiene en el viraje dentro del espectro clínico de la enfermedad.

**Metodo:** Se revisaron 41 historias clínicas de pacientes con Reacción de Reversa y las placas histopatológicas correspondientes.

**Resultados:** La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su clasificación clínica inicial, después del episodio reaccional. Las reacciones de Mitsuda y Fernández mostraron respuestas importantes.

**Conclusion:** Todos los datos obtenidos en la presente Revisión convergen hacia la idea de que la Reacción tipo I representa la emergencia de la hipersensibilidad retardada frente a antígenos del *M. leprae*, que en ocasiones se acompaña de surgimiento de inmunidad celular y que, por lo tanto, siempre significa una mejoría en la respuesta inmunológica frente al bacilo y nunca un deterioro de ella.

(Palabras clave: Reacción de Reversa. Hipersensibilidad retardada. Inmunidad celular).

### INTRODUCCION

Los estados reaccionales son un problema central en Lepra, ya que ellos representan la principal causa de morbilidad e incapacidades en el curso de la infección por *Mycobacterium leprae*. Dichos estados son definidos como episodios agudos

Giovanni Bojanini M. MD  
Residente III de Dermatología  
Centro Dermatológico "Federico Lleras Acosta"  
Santafé de Bogotá D.C.  
Esperanza Meléndez R MD  
Residente III de Dermatología  
Centro Dermatológico "Federico Lleras Acosta"  
Santafé de Bogotá D.C.

que se manifiestan durante la evolución de la infección y están mediados por mecanismos inmunológicos<sup>1</sup>.

La reacción Tipo I o Reacción de Reversa, nombre dado por Wade en 1955<sup>2</sup>, se considera una reacción de hipersensibilidad retardada, la cual resulta de la interacción de Linfocitos T con antígenos liberados del *Mycobacterium leprae* desintegrado, asociado con un cambio rápido en la inmunidad celular<sup>3</sup>. Algunos autores consideran dos tipos de Reacción de Reversa: *Up-grading*, donde se considera hay recuperación de la inmunidad celular y *Down-grading* con una disminución de este tipo de inmunidad. Sin embargo, actualmente tal clasificación sigue siendo discutida<sup>4</sup>.

Esta reacción de hipersensibilidad retardada puede ocurrir en una amplia variedad de pacientes que van desde el dimorfo tuberculoide (BT) hasta el Lepromatoso subpolar. La mitad de las reacciones se desarrollan durante el primer año de tratamiento, encontrándose en el dimorfo Lepromatoso (BL) un tiempo de evolución más largo (2 años). Muy pocos casos se presentan 5 años después que el diagnóstico ha sido reportado<sup>2</sup>.

Clínicamente se manifiesta por aumento del tamaño y volumen de las lesiones pre-existentes y el desarrollo de nuevas lesiones, presumiblemente debido al reconocimiento inmunológico de un foco inaparente del bacilo de Hansen. La neuritis, un hallazgo frecuente, puede ir desde "silente" hasta llegar a tal grado de severidad que produzca pérdida de la función del nervio<sup>5</sup>. Esta reacción, a diferencia del Eritema Nodoso, no se acompaña de manifestaciones sistémicas.

A pesar del problema que representa, son pocos los estudios existentes acerca de la reacción Tipo I. Nuestro objetivo es ayudar al esclarecimiento de la naturaleza de la Reacción de Reversa y tratar de establecer qué influencia tiene en el viraje dentro del espectro clínico de la enfermedad.

### MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de los casos de Reacción Tipo I que se presentaron en los pacientes de Hansen del Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, entre los años 1980 a 1992.

La fuente de información utilizada fueron 41 historias clínicas de dichos pacientes, en los que se evaluaron variables tales como edad, en el momento de la reacción, sexo, clasificación

clínica inicial, reacción de Mitsuda y Fernández antes y durante la reacción, tratamiento pre-reacción y estado clínico actual.

Se revisaron 120 biopsias tomadas antes, durante y posteriores a la reacción. A cada placa histológica se le evaluaron los siguientes parámetros: rata Linfocito/Histiocito (L/H), células de Virchow, células epitelioides, plasmocitos, células gigantes, erosión epidérmica y el edema. Además se revisó la tinción de Ziehl-Nielsen, para determinar su variación durante la reacción.

Finalmente valoramos el cambio en la clasificación histopatológica de cada paciente.

## RESULTADOS

Las variables evaluadas mostraron los siguientes resultados:

**Edad:** La reacción se presentó en todos los grupos, con edades extremas de 8 y 66 años. El mayor número de casos se presentó en el grupo de edad entre los 30-60 años. (Cuadro No. 1).

Cuadro No. 1 CENTRO DERMATOLOGICO FEDERICO LLERAS ACOSTA REACCION DE REVERSA 1980-1992 RELACION PORCENTUAL POR GRUPOS ETAREOS						
Grupos Etáreos	15	15-29	30-44	45-60	60	Total
No. casos	1	8	13	15	4	41
Porcentajes	2.43	19.50	31.70	36.50	9.77	100

Fuente: Historias clínicas

**Sexo:** En cuanto a la distribución por sexo fue más frecuente en hombres (29 pacientes) que en mujeres (12 pacientes).

**Forma clínica inicial:** La reacción estuvo presente en todas las formas clínicas de la enfermedad, presentándose el mayor número en los grupos clínicos Lepromatoso y Dimorfo Lepromatoso. (Cuadro No. 2).

Se consideró importante determinar el tiempo requerido para presentarse el episodio reaccional, dependiendo de la forma

Cuadro No. 2 CENTRO DERMATOLOGICO FEDERICO LLERAS ACOSTA REACCION DE REVERSA 1980-1992 FORMAS CLINICAS - RELACION PORCENTUAL						
Formas clínicas	TT	BT	BB	BL	LL	Total
No. de casos	3	6	3	14	15	41
Porcentajes	7.31	14.63	7.31	34.14	36.58	100

Fuente: Historias clínicas

clínica inicial, encontrándose que los pacientes con Lepra Lepromatosa necesitaban un tiempo más prolongado, para desencadenar el episodio reaccional, teniendo un tiempo máximo de 28 años. (Cuadro No. 3).

Cuadro No. 3 CENTRO DERMATOLOGICO FEDERICO LLERAS ACOSTA REACCION DE REVERSA 1980-1992 RELACION FORMA CLINICA INICIAL - TIEMPO DE EVOLUCION						
Forma Clínica Inicial / Tiempo de Evolución	TT	BT	BB	BL	LL	Total
1 año	1	4	3	12	4	24
1-5 Años	-	1	-	1	1	3
5 Años	2	1	0	1	10	14
Total	3	6	3	14	15	41

Fuente: Historias clínicas

**Características clínicas:** Todos los pacientes mostraron un cuadro clínico uniforme, caracterizado por aparición de lesiones nuevas y aumento del tamaño y volumen de las pre-existentes. La neuritis se presentó en el 17% de los pacientes. El número de episodios reaccionales por paciente osciló entre 1 y 4.

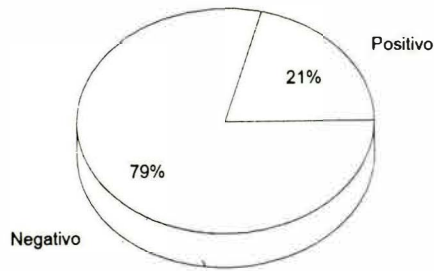
Se encontraron 8 pacientes que durante el transcurso de su enfermedad presentaron eritema nodoso; este episodio siempre precedió a la reacción de reversa.

**R. de Mitsuda:** El 85% de los Mitsuda (-), (13 pacientes) al inicio, se hicieron positivos durante la reacción. Todos los pacientes que tuvieron Mitsuda (+) al inicio permanecieron positivos durante la reacción (5 pacientes). (Gráfica 1).

**Reacción de Fernández:** De 14 pacientes a los que se les aplicó la prueba de Fernández durante la reacción, 11 fueron positivos (Gráfica 2). Dos pacientes a quienes les había sido



**Gráfico 2  
REACCION DE FERNANDEZ  
DURANTE LA REACCION REVERSA**

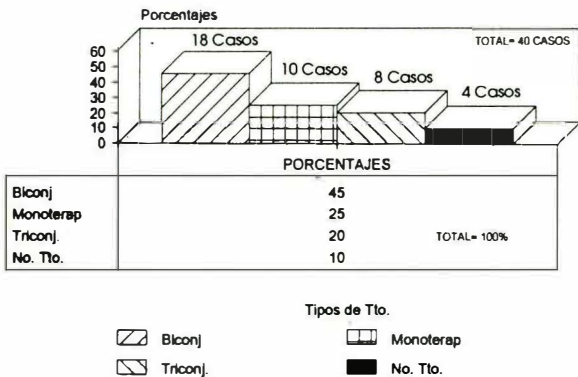


Fuente: Historias Clínicas

aplicada la prueba de Fernández pre-reaccional, mostraron franco aumento durante la reacción.

**Tratamiento pre-reacción:** La reacción Tipo I se presentó, tanto en pacientes que no estaban recibiendo tratamiento, como en aquellos que se hallaban bajo los diferentes esquemas terapéuticos indicados en la enfermedad de Hansen. Se desconocía el tratamiento inicial que estaba recibiendo un paciente.

**Gráfico 3  
TRATAMIENTOS PRE-REACCION**



Fuente: Historias Clínicas

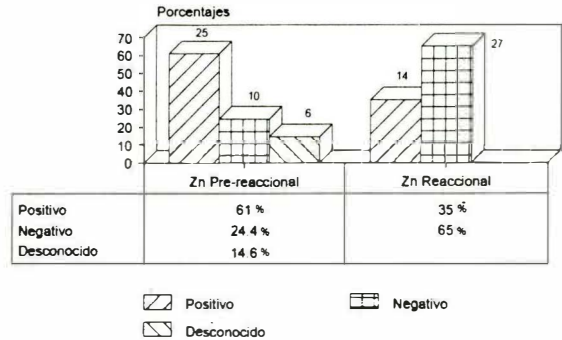
El mayor porcentaje de los pacientes se encontró entre los enfermos que estaban recibiendo tratamiento biconjugado, (45%). (Gráfica 3).

**Estado actual:** 33 pacientes se encuentran actualmente sin lesiones; 6 pacientes con lesiones en involución y 2 pacientes se perdieron después de la reacción.

**Hallazgos histopatológicos:** Para la valoración de la carga bacilar se decidió utilizar el Ziehl-Nielsen (ZN) de las muestras histológicas, ya que este puede ser un dato más representativo que los obtenidos en la baciloscopia.

De 27 pacientes que tenían ZN (-) durante la reacción, 15 fueron positivos al inicio, 8 eran negativos y desconocíamos

**Gráfico 4  
CAMBIOS DE LA CARGA BACILAR  
DURANTE LA REACCION**



Fuente: Piezas Histológicas

el ZN inicial en 4 pacientes. Por otro lado, 14 pacientes tenían ZN (+) durante la reacción, de los cuales 10 eran previamente positivos, 2 eran negativos y 2 no tenían ZN inicial. (Gráfica 4).

**Relación L/H:** Durante el episodio reaccional, 16 pacientes mostraron aumento de la relación L/H; 5 no tuvieron variación y en 4 disminuyó. (Cuadro No. 4).

**Cuadro No. 4  
CENTRO DERMATOLOGICO  
FEDERICO LLERAS ACOSTA  
REACCION DE REVERSA 1980-1992  
CAMBIOS DE LA RELACION L/H Y CELULAS  
DE VIRCHOW DURANTE LA REACCION**

	Relación L/H		Células de Virchow	
	No. casos	Porcentajes	No. casos	Porcentajes
Aumento	16	64	-	-
Sin cambios	5	20	4	33
Disminución	4	16	8	67
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100</b>	<b>12</b>	<b>100</b>

Fuente: Piezas histológicas

**Células de Virchow:** Durante la reacción en ningún paciente se encontró aumento del número de células de Virchow, mientras que en el 67% de los casos disminuyó. (Cuadro No. 4).

**Células plasmáticas:** Comportamiento impredecible, no mostró patrón característico.

**Células epitelioides:** De las biopsias que no presentaron inicialmente células epitelioides, durante la reacción del 79% se hizo positiva y 4 permanecieron iguales. De las biopsias positivas inicialmente, el 33% presentó aumento de la población de células epitelioides durante la reacción y el 67% no mostró variación.

**Células gigantes:** Inicialmente, en 21 biopsias no se encontraron células gigantes; durante la reacción éstas aparecieron en 10 pacientes. De las 4 biopsias con células epitelioides

positivas al inicio, en un paciente aumentó el número, en 1 disminuyó y en 2 permaneció igual el número de células epitelioideas.

**Erosión epidérmica:** De 9 biopsias iniciales donde no había erosión epidérmica, 8 se hicieron positivas durante la reacción. De 16 que sí la presentaban inicialmente, en 9 se hizo más evidente y en 7 permaneció igual. Ninguna perdió esta característica.

En muchas biopsias durante la reacción, se encontró que no había franca erosión epidérmica por parte del granuloma, sino que se observó exocitosis de linfocitos hacia la epidermis.

**Cambio del espectro a nivel histopatológico:** De los 13 pacientes con Lepra Lepromatosa diagnosticada inicialmente por histopatología, modificaron su posición durante la reacción de la siguiente manera: 6 pacientes presentaban histopatología de Dimorfo Tuberculoide (BT), 4 pacientes de Dimorfo Dimorfo (BB) y 3 de Dimorfo Lepromatoso.

Ningún paciente se mantuvo en su clasificación inicial. De los 8 pacientes Dimorfo Lepromatosos, 3 evolucionaron a BT, 4 a BB y sólo 1 mantuvo su clasificación inicial.

En el grupo de los Dimorfo Dimorfo encontramos que 2 pacientes evolucionaron a Lepra Tuberculoide (TT) 1 paciente a BT, y 1 paciente se mantuvo en su clasificación original.

Cuadro No. 5 CENTRO DERMATOLOGICO FEDERICO LLERAS ACOSTA REACCION DE REVERSA 1980-1992 CAMBIO DEL ESPECTRO A NIVEL HISTOPATOLOGICO		
2 TT	—————	TT 2 BT 0 BB 0 BL 0 LL 0
6 BT	—————	TT 2 BT 4 BB 0 BL 0 LL 0
4 BB	—————	TT 2 BT 1 BB 1 BL 0 LL 0
8 BL	—————	TT 0 BT 3 BB 4 BL 1 LL 0
13 LL	—————	TT BT 6 BB 4 BL 3 LL 0

Fuente: Piezas Histopatológicas

De los 6 pacientes Dimorfo Tuberculoide, 2 evolucionaron a TT y 4 permanecieron en el mismo cuadro histopatológico.

Los 2 pacientes TT mantuvieron su posición en el espectro. (Cuadro No. 5).

## DISCUSION

Analizando las variables del presente estudio, se encontró que, a pesar de que la reacción se presenta en todos los grupos de edad, el mayor número de casos coincidió con el grupo etario de mayor prevalencia de la enfermedad (30 - 60 años). La reacción se presentó con mayor frecuencia en hombres, en quienes igualmente se presenta el mayor número de casos de la enfermedad.

La reacción Tipo I se presentó en todas las formas clínicas de la enfermedad, los pacientes con Lepra Lepromatosa se caracterizaron por presentar la Reacción con un tiempo de evolución mayor; esto nos demuestra que el lepromatoso requiere períodos de tiempo prolongados para montar el mecanismo de inmunidad celular. Las formas dimorfas, las cuales se consideran inestables inmunológicamente, necesitaron períodos de tiempo más cortos.

Es importante destacar en cuanto a las características clínicas que, a diferencia de lo reportado en la literatura, nuestros pacientes presentaron baja incidencia de neuritis durante el episodio reaccional.

Un hallazgo importante en nuestro estudio, fue la ocurrencia de Eritema Nodoso previo a la reacción, en un grupo de 8 pacientes. La presencia de los 2 tipos de reacción en un mismo paciente no ha sido reportada en la literatura; si tenemos en cuenta que los mecanismos patogénicos son excluyentes, la concomitancia de estos 2 fenómenos nos confirma el viraje inmunológico de estos pacientes.

El hecho de que el Mitsuda se positivice durante la reacción, en gran parte de los pacientes, nos comprobaría que la inmunidad celular juega un rol protagónico en la reacción. Así mismo, la medida de la hipersensibilidad retardada, a través de la reacción de Fernández, fue positiva en la mayoría de los pacientes a quienes se les aplicó durante la reacción, a pesar de que esta prueba fue realizada con Lepromina integral, la cual no es apropiada, ya que está constituida casi exclusivamente con bacilos enteros. Llamó la atención que los episodios de reacción Tipo I también se encontraron en pacientes que no estaban recibiendo tratamiento alguno.

La mayoría de los autores están de acuerdo en que la reacción se traduce en mejoría inmunológica de los pacientes; en nuestro estudio esta mejoría se hizo evidente también clínicamente, ya que el 85% de ellos, una vez superada la reacción se encuentran en estado asintomático<sup>6</sup>. Manifestación de esta mejoría fue también la disminución en la carga bacilar durante la reacción. Llamó la atención que 2 pacientes, negativos previamente, se positivizaron levemente durante la reacción, con bacilos granulosos.

Los cambios histopatológicos que encontramos en los pacientes durante la reacción se pueden resumir de la siguiente manera:

- Aumento de la relación I/H
- Disminución de las células de Virchow
- Aumento en el número de células epitelioides y células gigantes, principalmente tipo Langhans
- Aumento en el grado de erosión epidérmica
- Edema dentro del granuloma y por fuera de éste.

Al igual que las características clínicas e inmunológicas, los hallazgos histopatológicos fueron definitivos, en revelar la mejoría de la inmunidad celular, manifestada a través del cambio en el espectro. La gran mayoría de los pacientes mejoraron en su clasificación original y ningún paciente descendió en el espectro, lo que en nuestro estudio descartaría la existencia de la controvertida "Reacción *Down grading*".



Fig. 1: Placas eritematoedematosas infiltradas.

Fig. 2a: Granulomas histiocitarios con proliferación linfocitaria, escasas células espumosas, banda de Unna. Lepra Dimorfa Lepromatosa. Forma histopatológica inicial.

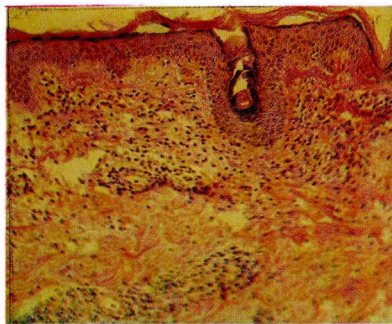


Fig. 2b: Granulomas edematosos y difusos centrados por células epitelioides, algunas células gigantes indiferenciadas y proliferación linfocitaria con erosión epidérmica. Lepra Dimorfa Tuberculoide Reaccional.

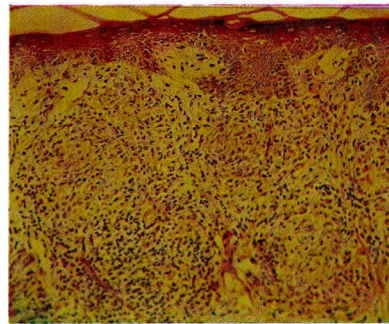


Fig. 3a: Granuloma de células epitelioides dispersas por moderado edema y rodeadas por discreta proliferación linfocitaria. Lepra Dimorfa Dimorfa.

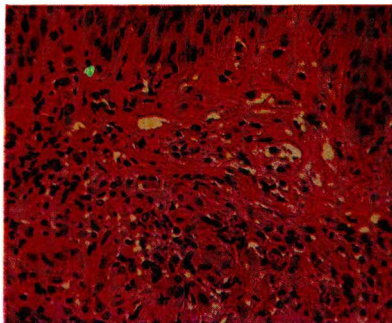


Fig. 3b: Granulomas muy edematosos centrados por células epitelioides moderada proliferación linfocitaria, banda de Unna. Lepra Dimorfa Dimorfa Reaccional.

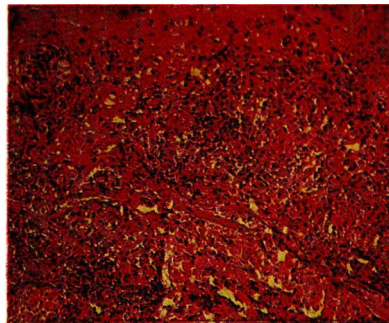


Fig. 4a: Granulomas histiocitarios con células espumosas, importante proliferación linfocitaria y banda de Unna. Lepra Amorfa Lepromatosa.

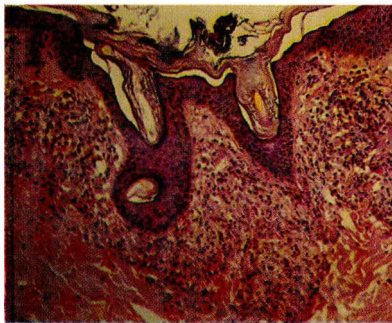
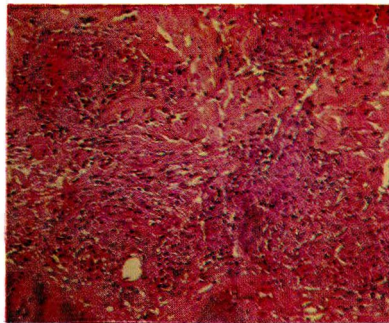


Fig. 4b: Granulomas edematosos histiocitarios esparcidos con moderada proliferación linfocitaria, edema alrededor del granuloma. Lepra Dimorfa Lepromatosa Reaccional.



## CONCLUSION

Todos los datos obtenidos en la presente revisión convergen hacia la idea de que la Reacción Tipo I representa la emergencia de la hipersensibilidad retardada frente a antígenos del *M. leprae*, que en ocasiones se acompaña de surgimiento de inmunidad celular y que, por lo tanto, siempre significa una mejoría en la respuesta inmunológica frente al bacilo y nunca un deterioro de ella.

## SUMMARY

**Background:** The reverse reaction is an acute episode that manifest during the course of the infection by immunologic mechanisms. It is the principal cause of mortality and incapacity in Hansen's disease.

**Objective:** The aim of this study is to try to elucidate the reverse reaction's nature and try to establish what influence does it have in the change in the clinic spectrum of the disease.

**Methods:** We review 41 clinic histories of patients with reverse reaction and its histopathologic studies.

**Results:** The majority of patients present an improvement in its initial clinic classification after the reactional episode. The Mitsuda and Fernandez test reveal important responses.

**Conclusion:** All the information obtained in the present study converge to the idea that the reaction type I represents an emergency of a delayed hypersensitivity to the *Mycobacterium leprae* antigen which sometimes endoses. The initiation of the cellular immunity that's why this always implies an improvement of the immunologic answer to the bacilo and never a regression of it.

Key words: Reversal Reaction, Delayed hypersensitivity cellular immunity.

## BIBLIOGRAFIA

1. Virenden Sehgal. Reactions in Leprosy. Int Dermatol 1987; 278- 283.
2. Flageul B, Wallach D, Pennec J, et al. Late onset of a reversal reaction in borderline leprosy. J Am Acad Dermatol 1989; 857-859.
3. Virenden Sehgal, Srivastava G, Sundharam J. Immunology of Reactions in Leprosy. Int J Dermatol 1988; 157-161.
4. Rose P. Reversal Reactions in Leprosy and their management. Leprosy Review 1991; 113-121.
5. Vijaga Kumar Pamikar. Relapse or late Reversal Reaction. Int J Leprosy 1989; 526-528.
6. Ridley DS. Pathogenesis of Leprosy and related diseases. London: Wright, 1988.