

ENFERMEDAD DE HANSEN (LEPRA): ERITEMA NODOSO LEPROSO. PRESENTACIÓN DE CASO

TÍTULO INGLÉS

*Luis C. Fragozo Mendoza¹,
Carlos A. Villalobos Caballero²
ESE Hospital Cari, Colombia*

RESUMEN

La enfermedad de Hansen o lepra es una enfermedad infectocontagiosa de curso crónico tan antigua como la humanidad misma, que a lo largo de la historia ha marginado a todo aquel que la padece. En la actualidad con el conocimiento de su patogenia y avances en la terapéutica se tiene una visión diferente de la misma. En los siguientes párrafos se realiza una revisión bibliográfica actualizada y la presentación del caso clínico de un paciente de 44 años de edad, al cual se le diagnosticó lepra lepromatosa con desarrollo de eritema nodoso leproso quien recibió manejo poli-quimioterapéutico con adecuada evolución.

Palabras clave: lepra, lepra lepromatosa, lepra tuberculoide, lepra indeterminada, reacciones tipo 1 y 2.

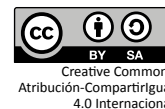
ABSTRACT

Hansen's disease or leprosy is a chronic course infectious disease as old as humanity itself, which throughout history has led to the isolation and alienation of anyone who has it. Nowadays due to pathogenesis knowledge and therapeutics advance we can have a different point of view about it. In the following sections we will perform an updated revision of this disease and check a 44 year-old patient case, who was diagnosed with lepromatous leprosy developing a nodosum leprosum erythema and who has also received the appropriate multidrug treatment with appropriate clinical response.

Keywords: leprosy, lepromatous leprosy, tuberculoid leprosy, borderline leprosy, type 1 and 2 reactions.

Recibido:

Aceptado:



1. Residente III año de Medicina Interna Universidad Libre seccional Barranquilla. carlosalexisvillalobos@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hansen o lepra es una enfermedad infectocontagiosa de curso crónico tan antigua como la humanidad misma, que a lo largo de la historia ha marginado a todo aquel que la padece. En la actualidad se ha incrementado el conocimiento de su patogenia y en avances en la terapéutica, permitiendo de esta forma que sea una enfermedad curable y potencialmente erradicable, siendo este último uno de los objetivos del milenio planteado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). A continuación se presenta el caso de un paciente masculino a quien se le diagnosticó lepra lepromatosa y cursó una reacción tipo 2.

PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Masculino de 44 años de edad, mecánico, con antecedentes de sinusitis crónica y episodios febriles asociado a lesiones cutáneas desde hace 2 años con remisión de sintomatología al uso de corticoides de depósito. Consultó por cuadro de 20 días de fiebre sin predominio de horario asociado a múltiples lesiones cutáneas eritematosas, nodulares, dolorosas, en estadios alternos de resolución (ver figura 1); alguna de estas lesiones con hipostesia, además con adenopatías axilares que resolvieron espontáneamente, dolor en trayecto de nervio cubital y limitación para la extensión del 4° y 5° dedos de mano derecha (ver figura 2); Paraclínicos con leucocitosis, trombocitosis y anemia severa con posterior progresión a pancitopenia. Se le realizó serología para VIH, hepatitis B y C, VDRL, factor reumatoide, ANA, antiDNA, C3, C4, antígenos febriles, prueba tuberculina hemocultivos y urocultivo, los cuales estuvieron dentro de parámetros normales; biopsia ganglionar inguinal negativa para malignidad, durante estancia hospitalaria presentó

reaparición de lesiones cutáneas nodulares eritematosas, adenopatías cervicales y axilares por lo cual se realizó biopsia cutánea que reportó componente inflamatorio linfocitario de localización perivascular y en filetes nerviosos. En coloración de Ziehl Neelsen se observó bacilos y pequeñas formas granulares de distribución neural y perianexial, y además en biopsia ganglionar reportan proceso inflamatorio granulomatoso con gran número de linfocitos, células plasmáticas y polimorfonucleares así mismo células epiteloideas y escasas células gigantes multinucleadas y necrosis, hallazgos que se correlacionan con reporte de baciloscopias de Hansen positivas para BAAR con índice bacilar 5/6, considerándose los diagnósticos de *Lepra Lepromatosa* y *Eritema Leproso Nodoso* (ELN) por lo cual se inicia poliquimioterapia de segunda línea por pancitopenia, difiriéndose el uso de Dapsone por moxifloxacino 400mg/día Clofazimina 100mg/día, Rifampicina 600mg/mes y tratamiento para la leproreacción con prednisona (1mg/Kg/día) y Talidomida 100mg/día más Antiinflamatorios no esteroideo (AINE). Presentó regresión de lesiones a nivel cutáneo y de los picos febriles, siendo egresado con manejo y seguimiento ambulatorio.



Figura 2. Atrofia hipotenar y contractura de flexores de 4° y 5° dedo mano derecha (compromiso de N. cubital) [foto tomada con autorización del paciente]

Actualmente cumple su sexto mes con esquema poliquimioterapéutico con Dapsona (el cual, se inició después de estudio medular y recuperación de pancitopenia), Clofazimina y Rifampicina, sin nuevo episodio de exacerbación.



Figura 1. Maculas hipocromías hipostéticas.

REVISIÓN DE TEMA

Epidemiología. La Lepra se considera un problema de salud en 24 países, especialmente de la franja intertropical, como la India, Brasil y algunas naciones africanas.¹ Informes oficiales recibidos de 115 países y territorios, la prevalencia mundial de la lepra registrada a finales del primer trimestre de 2013 se situó en 189.018 casos, mientras que el número de casos nuevos detectados durante 2012 fue de 232.857 (excluyendo el pequeño número de casos en Europa).²

En Colombia, constituye una enfermedad de interés en salud pública de notificación obligatoria, con un comportamiento a la reducción de casos en los últimos años, obteniéndose una prevalencia registrada de 0,16 x 10.000 habitantes en el 2011; y una incidencia de 0,8 x 100.000 habitantes a 2012. Arauca, Norte de Santander son los departamentos con mayor incidencia a nivel nacional; Atlántico y la ciudad de Barranquilla presentan una incidencia

superior al indicador nacional con 16 y 15 casos nuevos a 2012 respectivamente.^{3,4}

Patogenia. El *Mycobacterium leprae* es el agente causal de esta entidad, descubierto en 1873 por Gerhard A. Hansen, es un bacilo ácido alcohol resistente, que afecta principalmente la piel y los nervios periféricos.⁵

El mecanismo de transmisión se desconoce. Se considera que se da por convivencia estrecha con enfermos a través de la vía aérea principalmente o por piel lesionada. El periodo de latencia va de 3 a 5 años.

La enfermedad de Hansen es un ejemplo clásico de una infección cuyas manifestaciones corresponden a la respuesta inmune del huésped, expresada por un amplio espectro de características clínicas, histológicas e inmunológicas. De hecho, se estima que sólo 3 a 5% de la población expuesta a *M. leprae* es susceptible de desarrollar la enfermedad, lo que no dependería de la virulencia del bacilo sino de las características inmunológicas del huésped.^{5,6,7} El bacilo al ingresar al organismo es eliminado por los neutrófilos, si logra evadir este mecanismo, es fagocitado por los macrófagos quienes se desplazan a los ganglios linfáticos donde presentan los antígenos a los linfocitos T CD4 o CD8. Dependiendo de la estimulación inmunológica generada en el huésped se diferenciara a una respuesta de tipo hipérgica (Th1) o anérgica (Th2), siendo está el principal factor para la expresión clínica de la enfermedad en sus polos: tuberculoide (paucibacilar), lepromatosa (multibacilar) y los diferentes matices entre estos extremos.^{1, 5, 6, 7}

Clínica. La Lepra abarca un conjunto de manifestaciones clínicas que ofrecen una equivalencia anato-

mopatológica e inmunitaria. Sus variedades: la forma tuberculoide (TT), la tuberculoide limítrofe (BT), la forma semilimítrofe (BB), la forma lepromatosa limítrofe (BL) y la forma lepra lepromatosa (LL) (tabla 1), evolucionan a manifestaciones que inicialmente son locales y posteriormente se generalizan, reflejo de un volumen creciente de bacterias y a la pérdida de la inmunidad celular frente a *M. leprae*.

5,6,7

Además de las lesiones cutáneas, el bacilo produce lesión neuronal periférica a nivel de la dermis y troncos nerviosos, especialmente el nervio tibial posterior, cubital, mediano, ciático poplíteo externo, facial, auricular mayor y radial. Este daño neural es secundario a la inflamación granulomatosa desencadenada por *M. leprae*, y se traduce en disminución de la sensibilidad, sudoración, **déficit motor, autonómico o mixto, pudiendo preceder al compromiso** cutáneo en algunos casos.^{5,6,7}

Tabla 1. Clasificación de Ridley-Jopling y OMS

Ridley-Jopling	OMS
Indeterminada (I) Tuberculoide (TT) Bordenline tuberculoide (BT)	Paucibacilar (PB) 1-5 lesiones cutáneas
Bordenline (BB) Bordenline lepromatosa (BL) Lepromatosa (LL)	Multibacilar (MB) > 5 lesiones

Tomada de Rev Chil Infect 2008; 25 (1): 64-69

Lepra indeterminada (I). En esta forma las características clínicas e histopatológicas no permiten clasificarla. Presenta de una a dos lesiones maculares hipopigmentadas, sin compromiso sensitivo o leve hipoestesia, pudiendo resolverse espontáneamente o progresar a las etapas siguientes. Histopatológicamente no se visualiza infiltrado inflamatorio o granulomas^{1,5,6,7}.

Lepra tuberculoide (TT). El huésped tiene buena

respuesta inmune, Clínicamente, se presenta como máculas hipopigmentadas o placas eritematosas con tendencia a la curación central. La noxa neural en la dermis es precoz, por lo que en las lesiones suele haber marcada disminución de la sensibilidad, histológicamente hay granulomas epiteloideos alrededor de los elementos neurovasculares, con un denso infiltrado linfocítico que se extiende hasta la dermis.^{1,5,6,7}

Lepra lepromatosa (LL). Es el extremo opuesto a la anterior, evidencia una pobre respuesta del huésped al bacilo, presenta abundantes bacilos en la piel y la mucosa nasal. Se manifiesta como máculas simétricas, eritematosas, mal delimitadas, que progresan a infiltración cutánea con pérdida de cejas, pestañas (fascies leonina) y formación de nódulos (lepromas) principalmente en áreas frías. Al no haber formación de granulomas, el compromiso neural suele ser tardío pero extenso, y la función motora, en general, está conservada^{1,5,6,7}.

Lepra borderline. Las formas borderline conforman un espectro intermedio entre la tuberculoide, con una buena respuesta inmune del hospedero, y la lepromatosa, con una respuesta casi nula. La borderline tuberculoide (BT) es similar a la tuberculoide, pero las lesiones son más numerosas. La forma borderline lepromatosa se diferencia de la lepromatosa en que las lesiones son más definidas, asimétricas, y con áreas de piel sana entre ellas. La media borderline (BB) es una forma inestable, que puede variar a BT o BL, y se caracteriza por la presencia de placas de borde elevado en declive, con islas de piel aparentemente sana, de bordes bien definidos^{5,6,7,8}.

Reacción reversa o tipo 1. Corresponde a una reacción de hipersensibilidad tipo IV, que ocurre hasta

en 30% de los pacientes con formas borderline. Se caracteriza por una inflamación aguda de las lesiones cutáneas, que se hacen más edematosas y eventualmente se ulceran, y por una neuritis aguda, que puede llevar a déficit sensitivo o motor persistente si no se trata. Aunque este tipo de reacción puede observarse en cualquier momento, es más frecuente al iniciarse la terapia^{5,6,7,8}.

Reacción tipo 2 o eritema nodoso leproso. Afecta al 20% de las formas lepromatosas y al 10% de las borderline lepromatosa y es más frecuente mientras mayor sea la infiltración cutánea y el índice bacteriano. Se produce por depósito de complejos inmunes y se asocia a concentraciones elevadas de FNT- α . Clínicamente se caracteriza por fiebre y pápulas o nódulos eritematosos, dolorosos, que pueden ser profundos, causando paniculitis y ulceraciones. También puede producir uveítis, neuritis, artritis, dactilitis y orquitis.^{1,6,7,8}

Fenómeno de Lucio. Se observa exclusivamente en pacientes del Caribe y de México que padecen la forma lepromatosa denominada lepromatosis difusa, en particular si no están tratados. Se presentan como brotes recurrentes de úlceras bien delimitados, situadas particularmente en miembros inferiores, pudiendo generalizarse. Histológicamente se caracterizan por necrosis isquémica de la epidermis y la dermis superficial, con intensa parasitación por bacilos a nivel endotelial, proliferación endotelial con formación de trombos en los vasos más gruesos de la capa más profunda de la dermis. Probablemente, la reacción de Lucio, lo mismo que el ENL, depende de la formación de inmunocomplejos.⁵

COMPLICACIONES

Extremidades. La hipoestesia- anestesia afecta al

tacto discriminatorio, al dolor y a los receptores del calor, pero en general respeta la sensibilidad vibratoria y postural. Tiene afectación de cualquier nervio periférico, pero el más afectado es el cubital, cuya lesión produce retracción (en garra) de los dedos cuarto y quinto con atrofia de los músculos interóseos de la mano afectada y pérdida de la sensibilidad en esos territorios. El pie péndulo resulta de la parálisis del nervio ciático poplíteo externo. La pérdida de la punta de los dedos en la lepra es consecuencia de la insensibilidad, los traumatismos, las infecciones secundarias y, en los pacientes lepromatosos, de un proceso osteolítico mal conocido y a veces intenso.^{5,6,7,8}

Nariz. La mucosa invadida por bacilos puede generar congestión nasal crónica y epistaxis. En la lepra LL sin tratamiento puede destruirse el cartílago nasal (nariz en silla de montar) o con anosmia.

Ojos. Puede comprometer pares craneales (V y VII), lagofthalmía e insensibilidad corneal con la consecuencia de úlceras y opacidades corneales. Además, puede haber invasión de la cámara anterior y en el eritema nodoso leproso se puede generar una uveítis con las consiguientes cataratas y glaucoma.^{6,7,8}

Testículos. Los varones con lepra lepromatosa suelen tener trastornos importantes de la función testicular, acompañados de elevación de las hormonas luteinizante y foliculoestimulante, disminución de la testosterona. Los pacientes con lepra multibacilar que han recibido un tratamiento antibiótico adecuado y con negatividad de bacilos siguen expuestos al riesgo de una disfunción testicular progresiva, incluida la infertilidad.^{5,6}

Amiloidosis. La amiloidosis secundaria es una com-

plicación de la lepra LL y ENL. Esta complicación puede causar alteraciones de la función hepática y, en particular, de la función renal.⁵

Diagnóstico. La exploración clínica, junto con los frotis cutáneos, son los medios más habituales para diagnosticar la lepra en los países endémicos.⁵ Son las lesiones cutáneas características, asociadas a pérdida de la sensibilidad o aumento de volumen de los nervios periféricos asociados a la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes en una biopsia y/o frotis de piel los hallazgos fundamentales para confirmar el diagnóstico.¹⁶ La serología y la Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP), junto con la detección de anticuerpos contra PGL-1 (phenolic glycolipid-1), específicos para *M. leprae*, aun no se cuentan como pruebas confirmatorias por su baja sensibilidad a medida que el espectro de la lepra vira hacia el lado tuberculoide. La reacción de lepromina (reacción de Mitsuda), es una prueba de hipersensibilidad tardía que consiste en la inoculación intradérmica de *M. leprae* destruido por calor, con medición del diámetro de la induración a las 4 semanas de la inyección. Esta prueba se utiliza para clasificar a los pacientes con el sistema de Ridley-Jopling.^{1,5,6,7,8}

Diagnóstico diferencial. Cada una de las manifestaciones clínicas principales de la lepra tiene un diagnóstico diferencial distinto. Las lesiones o reacciones tuberculoides con el eczema, la psoriasis, pitiriasis versicolor o con infecciones por dermatofitos. típicas. Asimismo, en las lesiones tuberculoides se produce una pérdida de sensibilidad, lo cual es casi patognomónico de la lepra. Las lesiones hipopigmentadas pueden confundirse con vitíligo. La tinción de Fite distinguen a la lepra de otros trastornos infiltrantes como la tuberculosis cutánea, la sarcoidosis, el granuloma de las piscinas (*Mycobac-*

terium marinum), el granuloma anular, el granuloma multiforme, la granulomatosis de Wegener, la sífilis terciaria, la leishmaniasis cutánea o posterior al kala-azar, la enfermedad de Lyme, las infecciones micóticas profundas, la oncocercosis, el lupus profundo o los linfomas cutáneos. La reacción leprosa (reacción de inversión o ENL) simula un lupus eritematoso, una artritis reumatoide, exantemas virales, urticaria, erupciones farmacológicas y otras reacciones vasculares como el eritema multiforme.⁶

Como la lepra se puede asociar por sí sola a fenómenos autoinmunitarios, como anticuerpos antinucleares positivos, factor reumatoide, autoanticuerpos tiroideos y tiroiditis de Hashimoto, es preciso realizar una biopsia y una tinción de Fite para establecer tal distinción.⁶

La tercera forma común de aparición de la lepra es en forma de neuropatía periférica siendo necesario indagar por amiloidosis o neurofibromatosis que también pueden dar lugar a engrosamiento nervioso.⁶

Tratamiento. Con objeto de evitar los fenómenos de resistencia y persistencia bacilar desde 1982 se han instaurado formas de poliquimioterapia, diferentes para las formas multibacilares y paucibacilares. Las pautas aconsejadas por la OMS son las siguientes (tabla 2):⁸

Formas multibacilares: Dapsona 100mg/día + Clofacimina 50mg/día sin supervisión y Rifampicina 600mg + Clofacimina 300mg una vez al mes supervisado. El tratamiento debe prolongarse durante 12-18 meses con un seguimiento mínimo de 5 años.^{1,8,9}

Formas paucibacilares: Dapsona 100mg/día, sin su-

pervisión y Rifampicina 600mg administrada bajo control una vez al mes. La duración del tratamiento es de 6 a 9 meses. Debe efectuarse un seguimiento mínimo de 2 años.^{1,8}

En países con medios económicos suficientes suelen emplearse pautas de tratamiento más complejas basadas en la utilización de Fluoroquinolonas, Minociclina y Claritromicina. En las leproreacciones se emplean Prednisona 60-80mg/día o Talidomida 300mg/día que deben mantenerse hasta el control de las mismas, generalmente alrededor de 1 mes.^{7,8,9}

En las reacciones de reversión tipo I la Talidomida no es eficaz. La Clofacimina a dosis de 300mg/día también es útil en todas las leproreacciones, en especial en las de larga duración. El tratamiento debe incluir la prevención y la corrección de las secuelas y medidas de apoyo para mejorar las condiciones sociales y los problemas de reinserción del paciente.^{1,8}

La OMS recomienda realizar examen físico de la piel y los nervios periféricos a todos los contactos domiciliarios al momento del diagnóstico y luego, una vez al año, por 5 años, en casos de lepra Multibacilar.⁸

Tabla 2. Esquemas terapéuticos de la OMS y USA

LEPRA		Dapsona	Rifampicina	Clofazimina	Duración
Paucibacilar (PB)	OMS	100mg/día	600mg/mes		6 meses
	USA	100mg/día	600mg/día		12 meses
Multibacilar (MB)	OMS	100mg/día	600mg/mes	50mg/día +300mg/mes	12 meses
	USA	100mg/día	600mg/día	50mg/día	24 meses

Tomada de Rev Chil Infect 2008; 25 (1): 64-69

Quimioprofilaxis de contactos. La mayoría de los estudios realizados con dapsona muestran cerca de 60% de protección, efecto que disminuiría en el seguimiento a largo plazo. Algunos estudios realizados con rifampicina han mostrado un efecto protector leve, pero falta más evidencia al respecto, por lo que se sugiere sólo tratar el paciente cuando presenta el cuadro clínico.^{6,8,9}

CONCLUSION

La lepra es una enfermedad crónica con manifestaciones clínicas variables, no son siempre tan evidentes como las expuestas. Dependiendo de las fases en que se diagnostiquen, estas pueden mostrar aspectos comunes con entidades, lo que dificulta el diagnóstico diferencial. En nuestro caso los signos índices presentados fueron las lesiones cutáneas con déficit sensitivos así como el compromiso del nervio cubital junto a la reacción lepromatosa tipo 2 que aminoraron la baraja diagnóstica, la cual fue confirmada con los hallazgos baciloscópicos en linfa e histopatológicos cutáneos y ganglionar.

En el caso presentado se optó por esquema poli-quimioterapéutico alterno descrito, debido al compromiso hematopoyético observado en el paciente, condición que contraindicaba el uso de Dapsona por su toxicidad a nivel medular, agravando el estado del paciente, sin embargo, luego de descartada la enfermedad hematológica y normalizada su líneas hemática le fue establecido el esquema primario según la OMS, el cual continúa en la actualidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud. Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública. Guía de atención de la

- lepra [Internet]. Colombia; 2007 [citado 31 May 2014] Disponible en:<http://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Documents/sitio/Archivos/Tomo%20III.Gu%C3%ADas%20de%20atenci%C3%B3n.%203a%20parte.pdf#search=lepra>
2. Leprosy elimination. Leprosy today [internet]. WHO [citado 2 Jun 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/lep/en/>
 3. Ministerio de Salud. Día mundial de la lucha contra la lepra [Internet] [citado 31 May 2014] Disponible en:<http://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Dia%20Mundial%20de%20la%20Lucha%20contra%20la%20Lepra.pdf>
 4. Cardona-Castro N, Leprosy in Colombia: Post Elimination Stage? *Lepr Rev* (2013) 84, 238–247 lepra [Internet] [citado 31 May 2014] Disponible en: <http://www.lepra.org.uk/platforms/lepra/files/lr/Sept13/1843.pdf>
 5. Harrison A. Principios de Medicina Interna [Internet]. [citado 31 May 2014] Disponible en: <http://www.harrisonmedicina.com/content.asp>
 6. Mandell G, Dolin R, Bennett J. Enfermedades Infecciosas, principios y practica 7ª.Ed Elsevier. 2012
 7. Scollard D, Stryjewska B, Epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis of leprosy. Updated 2013 [Internet] [citado 31 May 2014] Disponible en:<http://www.uptodate.com>
 8. Farrera-Rozman, Medicina interna. 17° ed Elsevier. 2012
 9. Scollard D, Stryjewska, MD Treatment and prevention of leprosy. Updated 2012 [Internet] [citado 31 May 2014] Disponible en: <http://www.uptodate.com>