

# ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at  
[www.actasdermo.org](http://www.actasdermo.org)



## CASO CLÍNICO

# Eritema nudoso leproso y reacción de reversión en 2 casos de lepra importada

A. Pulido-Pérez\*, M.D. Mendoza-Cembranos, J.A. Avilés-Izquierdo y R. Suárez-Fernández

Servicio de Dermatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

### PALABRAS CLAVE

Lepra;  
Enfermedad de Hansen;  
Vasculitis;  
Talidomida;  
Neuropatía

### KEYWORDS

Leprosy;  
Hansen disease;  
Vasculitis;  
Thalidomide;  
Neuropathy

**Resumen** Las leprorreacciones suponen cambios clínicos de inicio súbito en los pacientes que presentan formas inmunológicamente inestables de la enfermedad de Hansen. Estos cuadros pueden enmascarar los signos cardinales de la misma y demorar así su diagnóstico y tratamiento. Las principales complicaciones derivadas de este retraso son las relacionadas con la afectación neural, local (ulceraciones, piodermatitis, osteomielitis, etc.) y/o sistémica característica de estos cuadros. Ante su sospecha debe realizarse un minucioso examen clínico, exploración de la sensibilidad y, cuando se precise, estudio histopatológico y microbiológico. La instauración inmediata de tratamiento antiinflamatorio disminuye el riesgo de secuelas funcionales, principal causa de morbilidad en la lepra. A continuación, se presentan 2 casos de leprorreacciones de tipo I y II en pacientes no diagnosticados hasta ese momento de enfermedad de Hansen.  
© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

### Erythema Nodosum Leprosum and Reversal Reaction in 2 Cases of Imported Leprosy

**Abstract** Leprosy reactions, which are abrupt changes in the clinical condition of patients with immunologically unstable forms of the disease, can mask the cardinal signs of leprosy, delaying both diagnosis and treatment. The main complications that arise from delayed diagnosis reflect the characteristic features of the disease, involving impaired nerve function and both local (ulcers, pyogenic infection, osteomyelitis) and systemic compromise. Through clinical examination, sensory testing, and, where necessary, histopathology and microbiology, are essential when leprosy is suspected. Rapid initiation of anti-inflammatory treatment reduces the risk of functional impairment, the main concern in leprosy. We describe type 1 and type 2 leprosy reactions in 2 patients who had not yet been diagnosed with the disease.  
© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad de Hansen o lepra se considera una entidad infrecuente en nuestro medio. Tras su eliminación como problema de salud pública<sup>1,2</sup>, la incidencia anual en España se nutre, fundamentalmente, de casos importados<sup>3</sup>.

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [ana.pulido@madrimasd.net](mailto:ana.pulido@madrimasd.net)  
(A. Pulido-Pérez).

La procedencia de estos pacientes varía desde áreas endémicas del Sudeste Asiático a regiones de América del Sur o África. La práctica desaparición de los casos autóctonos y la dificultad añadida que supone la valoración dermatológica de otros grupos raciales representan una limitación en el diagnóstico precoz de la enfermedad.

Clínicamente, la lepra exhibe un amplio abanico de manifestaciones cutáneas, mucosas, oculares, viscerales y/o neurológicas. En ocasiones, sus síntomas o signos más frecuentes pueden verse enmascarados por cambios clínicos súbitos denominados leporreacciones<sup>4</sup>, producidos por variaciones en el estado inmunitario<sup>5,6</sup>. Los factores implicados en su desarrollo son múltiples, aunque la instauración del tratamiento específico de la enfermedad se relaciona con una proporción importante de los cuadros.

A continuación, se describen 2 casos de leporreacciones de tipo I y II, en pacientes con enfermedad de Hansen no diagnosticada hasta ese momento, mediante los cuales se pone de manifiesto la dificultad en el diagnóstico inicial de estos cuadros.

### Casos clínicos

El caso 1 corresponde a una mujer de 25 años, natural de Brasil, residente en España desde hacía 6 meses, que acudió al servicio de urgencias por fiebre elevada (hasta 39 °C), malestar general y rinorrea acuosa, acompañada de nódulos eritematosos y dolorosos de predominio en las extremidades (fig. 1). El cuadro comenzó en la semana previa, aunque había presentado varios brotes de lesiones cutáneas similares, autorresueltos, en los últimos 3 meses. En la analítica sanguínea se objetivó una anemia normocítica y normocrómica, leucocitosis con neutrofilia, hipertransaminasemia leve, así como una elevación importante de la inmunoglobulina G sérica. La exploración otorrinolaringológica confirmó la existencia de edema en la mucosa de los senos paranasales. En la exploración cutánea se observaron múltiples pápulas de coloración marrónácea, asintomáticas, distribuidas simétricamente

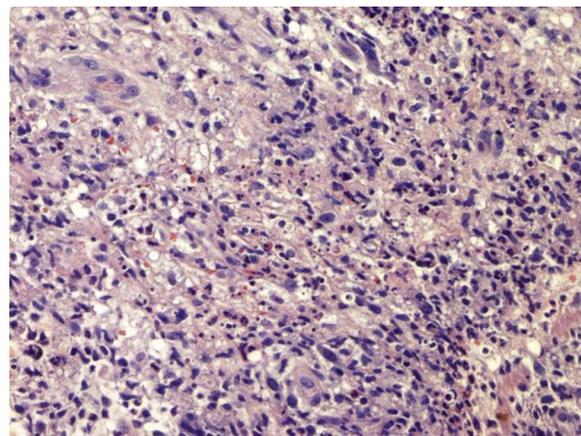


**Figura 1** Nódulos eritematosos en ambos muslos en un eritema nudoso leproso (leporreacción de tipo II).



**Figura 2** Púrpura distal en un eritema nudoso leproso (leporreacción de tipo II).

por las extremidades inferiores y los arcos plantares, interpretadas clínicamente como lepromas. En el tercio distal de los dedos de los pies presentaba pápulas purpúricas no ulceradas (fig. 2). El trayecto correspondiente al nervio ciático poplíteo externo derecho se encontraba engrosado y el electromiograma reveló la existencia de una neuropatía sensitivomotora grave. Una biopsia de un nódulo mostró un infiltrado inflamatorio difuso en dermis profunda y tejido celular subcutáneo compuesto por linfocitos, neutrófilos e histiocitos de citoplasma vacuolado (fig. 3). Estos neutrófilos presentaban un marcado tropismo por las paredes de los vasos de pequeño calibre dérmicos, en ausencia de imágenes de necrosis fibrinoide. La tinción de Ziehl-Neelsen identificó bacilos ácido-alcohol resistentes en el interior de los histiocitos. Se realizó igualmente una baciloscopia de la linfa procedente del lóbulo auricular, codo y de una pápula marrónácea de la pierna, observándose 10 bacilos ácido-alcohol resistentes en campo de 100× de microscopía óptica (índice bacilar +3). Con el diagnóstico de eritema nudoso leproso en el contexto de una lepra lepromatosa subpolar, se



**Figura 3** Infiltrado linfocítico, neutrofílico e histiocitario en dermis profunda en un eritema nudoso leproso (H-E, ×40).



**Figura 4** Placas eritematoedematosas faciales en una leprorreacción de tipo I.

inició multiterapia según el esquema terapéutico propuesto por la OMS para los pacientes multibacilares (rifampicina, clofazimina y dapsona) y corticoterapia oral (prednisona 1 mg/kg/día), desapareciendo por completo las lesiones nodulares, la fiebre y el malestar general. Sin embargo, coincidiendo con el descenso de la dosis oral de esteroides (0,5 mg/Kg/día), presentó un nuevo brote de nódulos y fiebre, que obligó a instaurar el tratamiento con talidomida (150 mg/día), obteniéndose una respuesta completa.

El caso 2 es el de un varón de 38 años, nacido en Islas Filipinas y residente en España desde hacía 4 meses, que consultó en el servicio de urgencias por el empeoramiento súbito de unas lesiones cutáneas anulares iniciadas en el área facial y tratadas en su país de origen hacía un año, en ausencia de fiebre o sintomatología sistémica. Reinterrogado, no recordaba el tratamiento realizado ni su duración. En la exploración física destacaban unas placas eritematoedematosas, no dolorosas ni calientes, distribuidas sobre las lesiones anteriormente descritas por el paciente (fig. 4). Existía asimismo una llamativa alteración de la morfología de la pirámide nasal, como consecuencia de un accidente de tráfico previo. La exploración neurológica mostró una hipoestesia moderada sobre una placa descamativa de la pierna derecha. Se tomaron 2 biopsias procedentes de una placa eritematoedematosa facial y de la placa descamativa localizada en la pierna derecha. En ambas se observaron múltiples granulomas no caseificantes, rodeados por una corona linfocitaria, que se distribuían preferentemente alrededor de los nervios y de los anejos cutáneos, acompañándose de edema en la dermis superficial y profunda. La baciloscopia procedente de una placa facial demostró escasos bacilos ácido-alcohol resistentes (+2). Con el diagnóstico de leprorreacción de tipo I en un paciente con diagnóstico de lepra dimorfa, se inició tratamiento esteroideo con prednisona a dosis de 0,5 mg/kg/día, observándose una mejoría progresiva del cuadro, así como multiterapia específica para la enfermedad

de Hansen (rifampicina, clofazimina y dapsona, durante 12 meses), ante la escasa información aportada por el paciente sobre el tratamiento realizado con anterioridad.

## Discusión

Las leprorreacciones se definen como cambios súbitos en el estado clínico de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Hansen<sup>4</sup>. Estas variaciones normalmente se producen en los sujetos con subtipos de lepra denominados «inmunológicamente inestables», sin embargo, no existen parámetros clínicos predictores de estas respuestas. Estos estadios clínicos, determinados por la clasificación de Ridley y Jopling<sup>7</sup>, se encuadran en el espectro de las manifestaciones clínicas, microbiológicas, histopatológicas e inmunológicas comprendidas entre los polos multi y paucibacilar (LL y TT) (tabla 1).

Los factores implicados en su génesis determinan una alteración en el equilibrio que guardan el sistema inmunitario del huésped y las micobacterias. Ejemplos de estos cambios en el estado inmunológico son la insuficiencia suprarrenal, el estrés, las infecciones intercurrentes, el embarazo y, especialmente, la realización del tratamiento específico contra la enfermedad de Hansen<sup>8</sup>.

Clásicamente se han definido 2 tipos de leprorreacciones de tipo I: la reacción de reversión (*upgrading reaction*) y la reacción de decremento (*downgrading reaction*)<sup>9</sup>. Esta última, actualmente, se asume como un proceso de «lepromatización» y se correlaciona con un empeoramiento en la inmunidad celular, produciéndose un viraje hacia el polo multibacilar. Por su parte, las reacciones de reversión se observan en los enfermos tratados, en los cuales existe un aumento de la inmunidad celular. En su patogenia se describe un aumento de la respuesta celular de tipo Th<sub>1</sub>, formando parte de un mecanismo de hipersensibilidad celular retardada o de tipo IV en la clasificación de Gell y Coombs<sup>9,10</sup>. Clínicamente las lesiones preexistentes se edematizan y existe un empeoramiento de la sintomatología neurológica (polineuritis con importante edema neural). En ocasiones, asocian nuevas lesiones y malestar general, relacionado normalmente con la afectación súbita neural. El tratamiento incluye el reposo y los corticoides sistémicos.

En las leprorreacciones de tipo II fundamentalmente subyace un mecanismo de hipersensibilidad de tipo III, mediado por inmunocomplejos circulantes, producidos como consecuencia de un «choque antígeno-anticuerpo». Estos inmunocomplejos no pueden ser aclarados por vía renal ni fagocitados por los macrófagos, depositándose en las paredes vasculares<sup>11</sup>. La liberación de citocinas proinflamatorias y el reclutamiento posterior de los neutrófilos, contribuirían al desarrollo de las manifestaciones clínicas propias de cada órgano afectado. En la piel aparecen nódulos inflamatorios dolorosos (el mal llamado eritema nudoso leproso, dado que no se trata de un proceso inflamatorio centrado en los septos del tejido celular subcutáneo), áreas necróticas (fenómeno de Lucio) o placas similares al eritema multiforme. Neurológicamente también existe inflamación, palpándose trayectos neurales engrosados y dolorosos<sup>12</sup>. El tratamiento incluye el reposo, el ácido acetilsalicílico, la pentoxifilina, los corticoides sistémicos y la clofazimina, aunque por su capacidad

**Tabla 1** Características de las leproreacciones de tipo I y II<sup>15-17</sup>

	Leporreacción de tipo I	Leporreacción de tipo II
Respuesta inmunitaria	Th1	Th2
Patogenia	Hipersensibilidad de tipo IV (celular retardada)	Hipersensibilidad de tipo III (formación y depósito de inmunocomplejos)
Subtipos clínicos	TT <sub>s</sub> , BT, BB	BL, LL <sub>s</sub>
Huésped	Tratamiento previo (salvo en las reacciones de decremento)	Puede o no haber sido tratado previamente
Tipos	Reacción de reversión Reacción de decremento	Eritema nudoso leproso Fenómeno de Lucio Eritema multiforme- <i>like</i>
Semiología cutánea	Edematización de lesiones previas Aumento del componente descamativo distal Afectación neural	Nódulos Áreas necróticas Placas eritematosas polimorfas Afectación neural
Histopatología (cambios con respecto a los hallazgos histopatológicos convencionales)	Granulomas tuberculoideos Edema dérmico	Infiltrado neutrofílico en dermis media, profunda y tejido celular subcutáneo Vasculitis leucocitoclástica de los vasos de pequeño/mediano calibre
Tratamiento	Reposo AINE Corticoides sistémicos	Reposo AAS, pentoxifilina Corticoides sistémicos Clofazimina Talidomida

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; BB: lepra dimorfa; BL: lepra *borderline* lepromatosa; BT: lepra *borderline* tuberculoide; LL<sub>s</sub>: lepra lepromatosa subpolar; TT<sub>s</sub>: lepra tuberculoide subpolar.

para mantener remisiones prolongadas y por su tolerabilidad, la talidomida (100-300 mg/día) continúa siendo el fármaco de elección en los cuadros recurrentes<sup>13,14</sup>. En este caso, debe asegurarse una adecuada anticoncepción al instaurarse en mujeres en edad fértil.

Finalmente, cabría destacar la importancia en el diagnóstico precoz de estos cuadros, a pesar de su baja frecuencia en nuestro medio, ante el importante riesgo de secuelas funcionales derivadas del daño neural irreversible que implica un diagnóstico tardío.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- De las Aguas JT. Historia de la lepra en España. *Piel*. 2005;20:485-97.
- Alfonso JL, Vich FA, Vilata JJ, de las Aguas JT. Factors contributing to the decline of leprosy in Spain in the second half of the twentieth century. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 2005;73:258-68.
- Rodríguez E, Díaz O, Hernández G. Vigilancia de la lepra. Situación en el mundo y en España. *Bol Epidemiol Semanal*. 2010;18:201-12.
- Lázaro-Ochaita P. Infecciones cutáneas por micobacterias. En: Lázaro-Ochaita P, editor. *Dermatología: texto y atlas*. Madrid: Meditecnica; 2003. p. 177-98.
- Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:338-81.
- Goulart IM, Penna GO, Cunha G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35:365-75.
- Kundu SK. Features of the Ridley-Jopling classification and its application in the clinical field. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1979;47:64-5.
- Brito MF, Ximenes RA, Gallo ME, Bühner-Sékula S. Association between leprosy reactions after treatment and bacterial load evaluated using anti PGL-I serology and bacilloscopy. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008;41:67-72.
- Walker SL, Lockwood DN. Leprosy type 1 (reversal) reactions and their management. *Lepr Rev*. 2008;79:372-86.
- Scollard DM, Joyce MP, Gillis TP. Development of leprosy and type 1 leprosy reactions after treatment with infliximab: a report of 2 cases. *Clin Infect Dis*. 2006;43:e19-22.

11. Cuevas J, Rodríguez-Peralto JL, Carrillo R, Contreras F. Erythema nodosum leprosum: reactional leprosy. *Semin Cutan Med Surg.* 2007;26:126–30.
12. Pocaterra L, Jain S, Reddy R, Muzaffarullah S, Torres O, Suneetha S, et al. Clinical course of erythema nodosum leprosum: an 11-year cohort study in Hyderabad, India. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74:868–79.
13. Van Veen NH, Lockwood DN, Van Brakel WH, Ramirez Jr J, Richardus JH. Interventions for erythema nodosum leprosum. A Cochrane review. *Lepr Rev.* 2009;80:355–72.
14. Nash J, editor. ILEP technical bulletin: Management of erythema nodosum leprosum. 18th Meeting of the ILEP Technical Commission; 2011, October 11; London: International Federation of Anti-Leprosy Associations; 2011.
15. Azadeh B, Dabiri S. Langerhans cells in skin lesions of leprosy. *Iran J Med Sci.* 2004;29:51–5.
16. Cuevas-Santos J, Contreras F, McNutt S. Multibacillary leprosy: lesions with macrophages positive for S100 protein and dendritic cells positive for Factor 13<sup>a</sup>. *J Cutan Pathol.* 1998;25:530–7.
17. Lockwood DN, Lucas SB, Desikan KV, Ebenezer G, Suneetha S, Nicholls P. The histological diagnosis of leprosy type 1 reactions: identification of key variables and an analysis of the process of histological diagnosis. *J Clin Pathol.* 2008;61:595–600.