

# La importancia de la detección temprana de un eritema nodoso leproso

## The importance of early detection of erythema nodosum leprosum

AYLEEN RIVERA-TENORIO, NATALIA VALDERRAMA-CUADROS, ISABELLA CAICEDO-ORTIZ,  
ANDRÉS FELIPE OLEAS-RAMÍREZ, MARTÍN OCAMPO-POSADA • CALI (COLOMBIA)  
LUIS GUILLERMO ANDINO-BUCHELI, JOSÉ DARÍO PORTILLO-MIÑO • PASTO (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2868>

### Resumen

La lepra es una infección causada por el microorganismo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*). La reacción de reversión tipo 2 o eritema nodoso leproso es rara y secundaria a una desregulación en la respuesta del sistema inmune después del inicio de tratamiento antileproso. Los diagnósticos diferenciales son múltiples y el pronóstico de los pacientes está ligado al tratamiento oportuno. Se presenta el caso de una paciente de 31 años con reacción de reversión tipo 2 o eritema nodoso leproso, la presentación clínica, las dificultades presentadas para llegar a una aproximación diagnóstica y las consecuencias clínicas del retraso en el inicio del tratamiento. (*Acta Med Colomb* 2023; 48. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2868>).

**Palabras clave:** *lepra, eritema nodoso leproso, reacción de reversión tipo 2, reacción leprosa.*

### Abstract

Leprosy is an infection caused by *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*). Type 2 reversal reaction or erythema nodosum leprosum is rare and secondary to deregulation of the immune system after beginning anti-leprosy treatment. There are many differential diagnoses, and patient prognosis is linked to timely treatment. We present the case of a 31-year-old patient with type 2 reversal reaction or erythema nodosum leprosum, her clinical presentation, the difficulties in reaching a diagnosis and the clinical consequences of the delayed onset of treatment. (*Acta Med Colomb* 2023; 48. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2023.2868>).

**Keywords:** *leprosy, erythema nodosum leprosum, type 2 reversal reaction, leprosy reaction.*

Dras. Ayleen Rivera-Tenorio, Natalia Valderrama-Cuadros: Residentes de Medicina Interna Universidad Libre; Dra. Isabella Caicedo-Ortiz: Especialista en Dermatología Universidad Libre; Dr. Andrés Felipe Oleas-Ramírez: Especialista en Medicina Interna Universidad del Valle; Dr. Martín Ocampo-Posada: Clínica Imbanaco, Grupo QuironSalud. Cali (Colombia).  
Dr. Luis Guillermo Andino-Bucheli: Universidad Cooperativa de Colombia; Dr. José Darío Portillo-Miño: Grupo de Investigación en Infecciosas y Cáncer (GINFYCA). Fundación Hospital San Pedro. Pasto (Colombia).  
Correspondencia: Dr. José Darío Portillo-Miño. Pasto (Colombia).  
E-Mail: aydarite5@hotmail.com

### Introducción

La lepra o enfermedad de Hansen es una enfermedad bacteriana granulomatosa ocasionada por el bacilo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), que afecta principalmente la piel y los nervios periféricos; sin embargo, de acuerdo al estado inmunológico del huésped puede comprometer en algunos casos la mucosa de las vías respiratorias superiores, ojos, huesos y testículos (1). La lepra actualmente tiene alrededor de 4 000 000 de casos activos e individuos con secuelas (2). La mayoría de los casos son reportados en Brasil, India, Indonesia, Nepal, Myanmar, Madagascar y República del Congo (2). La prevalencia en muchos países es cercana de 1/10 000 casos. En el 2016, se han reportado un total de 214 783 nuevos casos alrededor del mundo (2).

Las diferentes formas clínicas de la lepra están relacionadas con la variedad de respuesta inmune a la infección, de igual manera después del inicio del tratamiento antileproso pueden presentarse reacciones inmunológicas diversas. Existen tres tipos de reacciones que afectan el 30-50% de los pacientes: la reacción tipo 1 (reacción de reversión), tipo 2 (eritema nodoso leproso) (3) y tipo 3 “fenómeno de Lucio” que es relativamente raro, ocurriendo solo en la lepra lepromatosa no nodular o también denominada “lepra bonita” (1). Las tres reacciones pueden interrumpir el curso de la lepra al inicio o después de completar el tratamiento (4). El eritema nodoso leproso (ENL) es caracterizado por nódulos eritematosos, evanescentes y blandos principalmente localizados en la cara, extremidades y piernas (5).

A continuación, se describe el caso clínico de una paciente con reacción de reversión tipo 2 en el curso de una lepra dimorfa, su diagnóstico y tratamiento.

### Reporte de caso

Paciente de 31 años, procedente del área urbana de Cali, estrato socioeconómico bajo, de profesión auxiliar de enfermería, quien consultó a servicio ambulatorio de dermatología por cuadro clínico de cuatro meses de evolución por aparición de placas eritemato violáceas, bien delimitadas, algunas con centro hipopigmentado, en piel de glúteos y miembros inferiores compatibles con lesiones de lepra dimorfa. Un mes después de iniciar tratamiento antileproso con rifampicina, clofazimina y dapsona reconsultó por aumento de tamaño y número de lesiones en piel, asociado a artralgias de predominio nocturno, fiebre y rinorrea hialina. Al examen físico de ingreso se registró una TA 130/55 mmHg, FC 82 lpm, FR 17 rpm, saturación de O<sub>2</sub> 96 %, T 38.3°C, peso: 65 Kg, talla: 1.65 cm, IMC: 23.88 kg/m<sup>2</sup>, se evidenció la presencia de lesiones nodulares, subcutáneas, dolorosas, no pruriginosas, múltiples, de aproximadamente 1 cm de diámetro, que comprometían miembros superiores, inferiores, tronco y cara (Figuras 1a, 1b, 1c). En los laboratorios se evidenció anemia moderada normocítica normocrómica, linfopenia leve, transaminasas, gamma glutamil transferasa y fosfatasa alcalina elevadas (Tabla 1).

Fue valorada a su ingreso por medicina general con abordaje inicial de síndrome febril agudo, se solicitaron estudios para dengue, leptospira, virus hepatotrópos y VIH y se instauró tratamiento con antipiréticos e hidratación con líquidos endovenosos. Al segundo día de la estancia hospitalaria la paciente persistió con picos febriles y empeoramiento de las lesiones en piel con resultados de estudios de

laboratorio negativos. Se solicitó valoración por medicina interna, quienes basados en los hallazgos dermatológicos encontrados, realizaron diagnóstico diferencial de eritema nodoso infeccioso, eritema nodoso de origen autoinmune, reacción de reversión tipo I en lepra, sarcoidosis o linfoma cutáneo. Por fosfatasa y transaminasas elevadas se consideró injuria hepática inducida por medicamentos (DILI; por sus siglas en inglés) y colestasis. Se solicitó perfil de autoinmunidad y hemocultivos, los cuales fueron negativos (Tabla 1). Se planteó suspender tratamiento antileproso y se solicitó valoración por dermatología para toma de biopsia de piel. Al quinto día de estancia hospitalaria dermatología inició tratamiento con dexametasona 8 mg cada día y talidomida 100 mg c/12 horas/7 días y posterior a ello, 100 mg cada noche por un mes. Se tomó nueva biopsia del glúteo izquierdo que constató reacción granulomatosa crónica con patrón perivascular y perianexial con infiltración de los nervios cutáneos consistente con enfermedad de Hansen (Figura 2).

Al completar 48 horas de tratamiento la paciente presentó mejoría clínica progresiva con resolución de las lesiones en piel y normalización de los estudios de laboratorio. Se consideró por las características de las lesiones en piel, la evolución clínica posterior al tratamiento y los hallazgos en biopsia de piel se trató de eritema nodoso leproso o reacción de reversión tipo 2.

Debido a la estabilidad clínica y paraclínica de la paciente, se decidió dar egreso hospitalario al octavo día de estancia hospitalaria con la terapia triple paucibacilar asociado a dexametasona y talidomida y control médico en un mes.

Fue valorada en la consulta externa de dermatología cuatro semanas después de su egreso, donde se constató la ausencia de lesiones en piel, con normalización de pruebas de función hepática.



Figura: 1A, 1B, 1C. Lesiones nodulares, subcutáneas, dolorosas, no pruriginosas, múltiples, de aproximadamente 1 cm de diámetro, que comprometían miembros superiores, inferiores, tronco y cara.

Tabla 1. Exámenes de laboratorio.

Examen	Rangos	Resultado
Leucocitos (10 <sup>3</sup> )	5-10	4200
Neutrófilos (#)	2.8-7	3100
Linfocitos (#)	0.9-4.9	890
Eosinófilos (#)	0-0.5	0.2
Hemoglobina (g/dl)	12-15	8.5
Hematocrito (%)	36-45	25
Vol. corpuscular medio (fL)	82-98	86.3
Plaquetas (10 <sup>3</sup> )	150-450	330 000
PCR (mg/dL)	0-5	25
VSG (mL/H)	2-3	2.7
AST (U/L)	8-48	140
ALT (U/L)	7-55	285
GGT (U/L)	5-95	152
Fosfatasa alcalina (U/L)	35-105	505
Creatinina (mg/dL)	0.7-1.27	0.6
BUN (mg/dl)	8-22	6.0
Sodio (mmol/L)	136-145	138
Potasio (mmol/L)	3.6-5.1	4.91
Cloro (mmol/L)	98-107	101
VIH	-	Negativo
Hepatitis B	-	Negativo
Hepatitis C	-	Negativo
Prueba no treponémica (RPR)	-	No reactiva
Extendido sangre periférica		Células rojas: ligera hipocromía. Células blancas: disminuidos en número y morfología normal. Plaquetas: normales.
Reticulocitos	-	1%
Coombs directo	-	Negativo
ANA	-	Negativo
ENAS	-	Negativo
Hemocultivos	-	Negativos

Fuente: Los autores.

## Discusión

La lepra es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium leprae*. En Colombia aún no se logra su erradicación siendo una enfermedad aún prevalente en el territorio (6). Hace parte del diagnóstico diferencial de enfermedades granulomatosas crónicas, caracterizándose por la afectación de piel y nervios periféricos. Las reacciones leprosas se presentan posterior al inicio del tratamiento y constituyen un reto clínico para el personal médico (1, 2). El desconocimiento de las mismas, retrasa el abordaje terapéutico pudiendo causar a corto plazo afectación de múltiples órganos secundario a una respuesta inmunomediada y a largo plazo, daño permanente de los nervios, con discapacidad y deformidad (2).

Se presentó el caso de una paciente joven con historia de lepra variedad dimorfa en el contexto del tratamiento

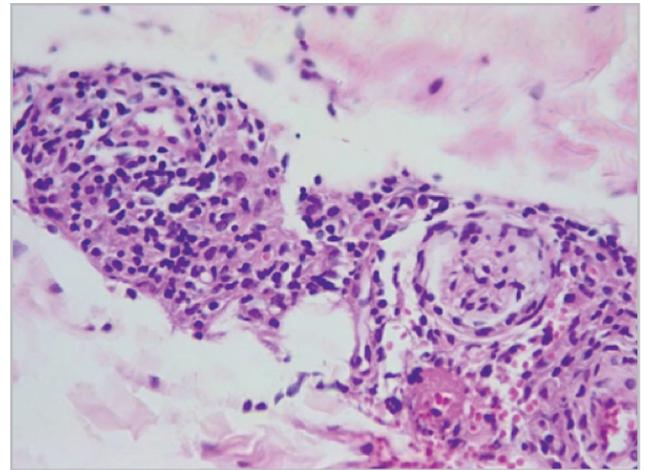


Figura 2: Biopsia de piel: Tinción H&E 10x. Inflamación granulomatosa con patrón perivascular y perianexial (punta de flecha).

antileproso que padeció una reacción de reversión tipo 2 o ENL.

Los factores de riesgo que predisponen el desarrollo del ENL son: índice bacilar alto, presencia de lepra lepromatosa, estrés intenso, estados de hipersensibilidad, cambios hormonales, infecciones coexistentes y tratamiento con antibióticos de amplio espectro como ofloxacino, rifampicina y macrólidos (7). Se han relacionado como factores precipitantes a la lactancia, embarazo y vacunación (8,9). En este caso la paciente cumplía con dos factores de riesgo como el estrato socioeconómico bajo y la presencia de lepra dimorfa que la hicieron susceptible de padecer la enfermedad. En individuos con reacción de reversión tipo 2, las manifestaciones clínicas y paraclínicas son secundarias al desarrollo de hipersensibilidad tipo III mediada por las células Th2 (6). El ENL es comúnmente encontrado antes o después de finalizar el tratamiento para lepra (5). Las lesiones típicas en la piel se presentan como nódulos recurrentes o placas evanescentes, eritematosas y dolorosas sobre la cara y la parte extensora de las extremidades (10), además, las lesiones del ENL pueden ser hemorrágicas, pustulares y ulceradas (10).

La sospecha diagnóstica del ENL se realiza principalmente por la descripción de las lesiones en la piel. En ese sentido, se han sugerido los criterios de Naafits *et al* (11), que propone el siguiente criterio mayor: una erupción repentina de pápulas, nódulos o placas sensibles (enrojecidos) que pueden ulcerarse, asociado a los siguientes criterios menores: 1) Fiebre moderada, 2) engrosamiento de los nervios e hipersensibilidad, 3) disestesia y parestia, 4) artritis, 5) linfadenitis, 6) epididimoorquitis, 7) iridocelitis o epiescleritis, 8) edema en extremidades o cara, y 9) test de Ryrie y Ellis positivo. En el caso presentado, la paciente presentaba el criterio mayor más dos criterios menores.

La confirmación diagnóstica se realizó mediante estudio histopatológico que evidenció importante reacción granulomatosa crónica con patrón perivascular y perianexial con in-

filtración de los nervios cutáneos consistente con enfermedad de Hansen. En ese sentido, a nivel microscópico el patrón granulomatoso de intenso infiltrado neutrofílico perivascular en la dermis y subdermis es distintivo del ENL (13). Otros hallazgos útiles son la presencia de leucocitoclasia, edema dérmico, paniculitis neutrofílica, fibrina en las paredes de los vasos, granulomas y foliculotropismo (13). Por otro lado, se pueden realizar frotis obtenidos por aspiración con aguja fina de los ganglios linfáticos agrandados y teñidos con tinción de Papanicolaou, May-Grunwald-Giemsa (MGG) y tinción Ziehl-Neelsen (ZN) modificada con evidencia de macrófagos espumosos intercalados con células linfoides reactivas y abundantes neutrófilos. Los frotis teñidos con ZN modificado muestran histiocitos espumosos que albergan bacilos leproso (14). Se han identificado algunos biomarcadores que pueden complementar el diagnóstico como Pentraxina-3 (PTX-3), ácido glicoproteína (AGP), CD-64, complemento C1q, interleucina-6 (IL-6), interleucina-7 (IL-7), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), anticuerpos anti LID-1, CCL2, CCL3, CCL5 y CCL11, sin embargo estos últimos no están disponibles en la mayoría de centros en nuestro país (15).

Entre los diagnósticos diferenciales en este caso se plantea la posibilidad de otras enfermedades granulomatosas por micobacterias, eritema nodoso de otras causas (55%), faringitis estreptocócica (28-48%), sarcoidosis (11-25%), infecciones por *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Yersinia*, *Histoplasma*, coccidioides, linfoma cutáneo y síndrome de Sweet (16). La exclusión de dichos diagnósticos no debe retrasar el tratamiento oportuno de las reacciones leproso y la pericia clínica al igual que una historia clínica completa debe prevalecer para evitar retrasos en el abordaje de estos pacientes.

El tratamiento tiene como objetivo controlar la inflamación, disminuir el dolor y prevenir episodios futuros. De acuerdo a esto, la aspirina ha sido el medicamento antiinflamatorio de elección. Sin embargo, otros fármacos han sido asociados como antiinflamatorios no esteroideos, colchicina, zinc oral, pentoxifilina y cloroquina. Los corticoides como la prednisolona a dosis altas ha sido empleado para control agudo; así mismo, aliviar el dolor y mantener la enfermedad hasta la remisión paulatina del ENL (17). Por su parte, la talidomida ha logrado ser una alternativa óptima proporcionando un rápido efecto antiinflamatorio debido a su acción en el factor de necrosis tumoral (TNF). Existen otras opciones terapéuticas que podrían considerarse como la clofazimina, azatioprina, metotrexato, ciclosporina A, tenidap, minociclina, apremilast e intercambio de plasma (16). En el caso presentado, se inició dexametasona en conjunto

con talidomida, que a pesar de haberse instaurado al quinto día del ingreso hospitalario demostró ser una buena opción de tratamiento obteniendo un excelente resultado.

## Conclusiones

Las reacciones de reversión tipo 2 secundarias al tratamiento de lepra constituyen un reto clínico para el personal médico. El desconocimiento de las mismas, retrasa el abordaje terapéutico pudiendo causar a corto plazo afectación de múltiples órganos secundario a una respuesta inmunomediada y a largo plazo, daño permanente de los nervios, con discapacidad y deformidad. Es necesario que el médico no dermatólogo esté familiarizado con este tipo de reacciones que pueden ser una causa de consulta común en los servicios de urgencias de nuestro país.

## Referencias

1. **Kamath S, Vaccaro SA, Rea TH, Ochoa MT.** Recognizing and managing the immunologic reactions in leprosy. *J Am Acad Dermatol.* 2014; **71(4)**: 795-803.
2. **Nihal K, Cengizhan E.** Leprosy: A great imitator. *Clin Dermatol.* 2019; **37(3)**: 200-2012.
3. **Walker SL, Lockwood DNJ.** Leprosy type 2 (reversal) reactions and their management. *Lepr Rev.* 2008; **79**: 372-86.
4. **Rodrigues LC, Lockwood DN.** Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps. *Lancet Infect Dis.* 2011; **11**: 464-70.
5. **Vijendran et al.** Rare atypical presentations in Type 2 lepra reaction: a case series. *Int J Dermatol.* 2014; **53**: 323-326.
6. La lepra aún existe y tiene cura. Minsalud. 2021. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/La-lepra-aun-existe-y-tiene-cura-.aspx>
7. **Mahajan VK, Abhinav C, Mehta KS, et al.** Erythema nodosum leprosum mimicking Sweet's syndrome. *Lepr Rev.* 2014; **85**: 325-327.
8. **Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, et al.** The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev.* 2006; **19**: 338-381.
9. **Manandhar R, LeMaster JW, Roche PW.** Risk factors for erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr Mycobact Dis.* 1999; **67(3)**: 270-8.
10. **Bakshi N, Rao S, Batra R.** Bullous Erythema Nodosum Leprosum as the First Manifestation of Multibacillary Leprosy: A Rare Phenomenon. *Am J Dermatopathol.* 2017; **39(11)**: 857-859.
11. **Naafs B.** Treatment duration of reversal reaction: a reappraisal. Back to the past. *Lepr Rev.* 2003; **74(4)**: 328-36.
12. **C. Massone et al.** Histopathology of the lepromatous skin biopsy. *Clin Dermatol.* 2015; **33**: 38-45.
13. **Adhe V, Dongre A, Khopkar U.** A retrospective analysis of histopathology of 64 cases of lepra reactions. *Indian J Dermatol* [Internet]. 2012; **57(2)**: 114-7. Disponible en: doi: 10.4103/0019-5154.94278
14. **Hungund BR, Dafale SR, Kangle R, Chavan RY, Pilli GS.** Fine needle aspiration cytology of lymph node in erythema nodosum leprosum: A case report with review of literature. *J Mahatma Gandhi Inst Med Sci.* 2014; **19**: 141-3.
15. **Stefani MM, Guerra JG, Sousa AL, Costa MB, Oliveira ML, Martelli CT, Scollard DM.** Potential plasma markers of Type 1 and Type 2 leprosy reactions: a preliminary report. *BMC Infect Dis.* 2009; **27**: 9:75.
16. **Bhat RM, Vaidya TP.** What is New in the Pathogenesis and Management of Erythema Nodosum Leprosum. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2020; **11(4)**: 482-492. Disponible en: doi:10.4103/idoj.IDOJ\_561\_19
17. **Van Veen NH, Lockwood DN, Van Brakel WH, Ramirez J Jr, Richardus JH.** Interventions for erythema nodosum leprosum. A Cochrane review. *Lepr Rev.* 2009; **80(4)**: 355-72.

