

# Hombre de 52 años con úlceras recurrentes generalizadas, ¿cuál es su diagnóstico?

A 52 years-old man with generalized and recurrent ulcers, ¿what is your diagnosis?

Ana María Téllez<sup>1</sup>, Gerzaín Rodríguez<sup>2</sup>, María Cristina Ronderos<sup>3</sup>

1. Médica, residente de Dermatología, Fundación Universitaria Sánitas, Bogotá, D.C., Colombia; Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia.
2. Médico dermatopatólogo, consultor, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia; profesor, Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Cundinamarca.
3. Médica dermatóloga, Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, E.S.E., Bogotá, D.C., Colombia.

## Diagnóstico: C. Eritema nudoso leproso necrosante

### RESUMEN

El eritema nudoso leproso, o reacción de tipo 2, es una reacción de hipersensibilidad de tipo III. Se caracteriza por presentar erupciones de nódulos dolorosos que duran pocos días o semanas y, generalmente, se asocia con compromiso sistémico. Raras veces cursa con la formación de nódulos ulcerados de aspecto necrótico. Esta variedad se ha denominado eritema nudoso leproso necrosante, debido al importante proceso vasculonecrotico que ocurre. Es poco frecuente, ocurre en reacciones graves de tipo 2, asociadas a índices bacilares elevados, principalmente en casos de lepra multibacilar de larga evolución. Cursa con importante compromiso cutáneo y sistémico. Su diagnóstico clínico no siempre es fácil: el aspecto necrótico de las lesiones y la presencia de úlceras, pueden generar confusión con otras enfermedades.

**PALABRAS CLAVE:** lepra, lepra lepromatosa, necrosis, vasculitis.

### Correspondencia:

Gerzaín Rodríguez

### Email:

gerzainrodriguez@gmail.com

Recibido: 1 de septiembre de 2015

Aceptado: 5 de noviembre de 2105

### Conflictos de interés:

No se reportan conflictos de interés.

### SUMMARY

Erythema nodosum leprosum, or type 2 reaction, is a type III hypersensitivity reaction. It is characterized by eruptions of painful nodules that last a few days or weeks and is generally associated with systemic involvement. It rarely occurs with the formation of necrotic ulcerated nodules. This variety has been called necrotic erythema nodosum leprosum due to the important vasculonecrotic process that occurs. The necrotic erythema nodosum leprosum is a rare condition, occurring in severe type 2 leprosy reactions associated with high bacillary indexes, mainly in cases of long-standing multibacillary leprosy. It presents with significant cutaneous and systemic involvement. Clinical diagnosis is not easy, the necrotic lesions and the presence of ulcers, can cause confusion with other diseases.

**KEYWORDS:** leprosy, lepromatous leprosy, necrosis, vasculitis.

## DIAGNÓSTICO

La biopsia de piel mostró una epidermis delgada ortoqueratósica. En la dermis había importante inflamación difusa con grandes abscesos, algunos rodeando vasos pequeños con trombosis y necrosis fibrinoide (**FIGURA 2A Y B**). Eran evidentes macrófagos vacuolados (**FIGURA 2C**), perivasculares y perianexiales. En los cortes seriados se observaron filetes nerviosos rodeados por polimorfonucleares neutrófilos y macrófagos, que penetraban al endonervio y distorsionaban la estructura neural. La coloración de Ziehl-Neelsen fue positiva, evidenció abundantes formas granulosas y pocos bacilos enteros ácido-alcohol resistentes, fagocitados por los macrófagos (**FIGURA 2D**), cambios concluyentes de enfermedad de Hansen multibacilar en reacción leprótica de tipo 2 o eritema nodoso leproso. La magnitud de la vasculitis permitió clasificarlo como eritema nudoso leproso necrosante.

Con estos hallazgos, se valoró al paciente nuevamente. No había presentado epistaxis, dolor testicular, ni alteraciones visuales o de la sensibilidad. Tampoco, había tenido contacto con enfermos de Hansen. En el examen físico se evidenció madarosis e hipoestesia para la temperatura y el dolor en el primer dedo de ambos pies. La baciloscopy mostró un índice bacilar de 4,5 en la escala internacional de Ridley. Se inició tratamiento con poliquimioterapia (rifampicina, clofazima y dapsona) y 100 mg diarios de talidomida, con mejoría notoria de las lesiones después del primer mes de tratamiento.

## COMENTARIO

La lepra es una enfermedad sistémica, crónica, producida por *Mycobacterium leprae*, bacilo ante el cual el ser humano reacciona con una variedad asombrosa de reacciones inmunitarias, cambiantes en el tiempo. Su característica esencial es que lesionan los nervios cutáneos y troncos nerviosos, desde su inicio<sup>1,2</sup>.

Su presentación clínica incluye máculas, placas, pápulas y nódulos, con alteración de la sensibilidad y variable presencia de bacilos, que va desde su no demostración con la baciloscopy (lepra paucibacilar), hasta la presencia de un enorme número de bacilos, tan densamente agrupados que no se distinguen individualmente, llamados globias (lepra multibacilar). Esta ausencia o abundancia bacilar se correlaciona con la presencia de pocas o muchas lesiones, lo cual refleja la reacción inmunitaria celular del huésped para controlar la progresión bacilar<sup>1,2</sup>. La lepra se inicia en 80 a 90 % de los casos con máculas hipocrómicas (lepra indeterminada, LI)<sup>2</sup>, que

pueden curarse por la reacción inmunitaria del huésped, o evolucionar a placas anestésicas tuberculoïdes, paucibacilares (lepra tuberculoïde, LT), hasta placas y nódulos ricos en bacilos, multibacilares (lepra lepromatosa multibacilar, LL)<sup>1,2</sup>.

La reacción inmunitaria para la lepra paucibacilar es de tipo Th1, adecuada para controlar este bacilo intracelular obligado, mientras que la reacción en las formas multibacilares es de tipo Th2, mediada por anticuerpos, e inadecuada para el control de este germe intracelular. La progresión de la enfermedad es lenta e indolente. Los cambios inmunitarios, abruptos y agudos, dan lugar a la reacción de tipo 1 o de reversión, que ocurre en la lepra paucibacilar y a la reacción de tipo 2 o eritema nudoso leproso, que se presenta en las formas multibacilares. Son episodios agudos y graves que requieren atención médica urgente, ya que son responsables del mayor daño neural de la lepra<sup>1,3</sup>.

El eritema nudoso leproso, o reacción de tipo 2, es un proceso inflamatorio agudo. La liberación de antígenos bacilares induce inicialmente la expresión de la inmunidad celular, con liberación de interleucinas Th1, como el interferón gama y el factor de necrosis tumoral alfa, lo que lleva a un cambio transitorio de la reacción inmunitaria de tipo Th2 a Th1, que busca liberar al paciente del bacilo<sup>2,4-6</sup>. Esto es seguido de una nueva fase Th2, con producción de anticuerpos y formación de complejos inmunitarios, los cuales se depositan en las paredes vasculares y en los tejidos, generando una reacción inflamatoria sistémica, rica en polimorfonucleares neutrófilos, atraídos por los complejos inmunes (hipersensibilidad de tipo III), que amplifica el daño tisular ya producido por las interleucinas<sup>4-6</sup>. Estos cambios en la reacción inmunitaria se traducen en destrucción bacilar, evidenciada por la abundancia de formas granulosas ácido-alcohol resistentes y pocos bacilos enteros, como se observó en la biopsia del presente paciente. No obstante, la reacción inmunitaria no es suficiente para controlar la enfermedad y, por el contrario, aumenta el daño tisular, principalmente el neural<sup>5,6</sup>. El depósito de complejos inmunes en las paredes vasculares, genera un proceso inflamatorio endotelial que afecta vasos de pequeño y mediano calibre, evidenciado por la necrosis fibrinoide y la trombosis vascular, de predominio en vérulas, es decir, un proceso vasculítico<sup>7,8</sup>. Por otro lado, el depósito de complejos inmunes circulantes en diferentes órganos, como en los glomerulos renales, puede llevar a glomerulonefritis, una lesión importante y eventual en la lepra<sup>9</sup>. Este daño también ocurre en otros órganos donde se aloja el bacilo, de tal manera que pueden presentarse lesiones cutáneas, articulares, oculares y testiculares<sup>2,4-6</sup>.

Las lesiones cutáneas del eritema nudoso leproso,

que dan el nombre a la reacción, son erupciones recurrentes de nódulos eritematosos, calientes y dolorosos, que aparecen sobre piel sana y duran pocos días o semanas<sup>2,4,5</sup>, lo cual explica su ausencia en la valoración inicial del paciente reportado. Raras veces el eritema nudoso leproso cursa con la formación de pústulas y vesículas, así como nódulos ulcerados de aspecto necrótico<sup>6,10-12</sup>, tales como las lesiones descritas en este caso. Esta variedad se ha denominado eritema nudoso leproso necrosante, debido al importante proceso vasculonecrótico que se produce<sup>7,8,10</sup>.

El eritema nudoso leproso necrosante es poco frecuente, ocurre en reacciones graves de tipo 2, con índices bacilares elevados, principalmente en los casos de lepra multibacilar de larga evolución<sup>8</sup>. Consiste en una vasculitis necrosante, secundaria al proceso inflamatorio, rico en complejos inmunitarios e inflamación neutrofílica. Usualmente, se presenta durante el primer año de tratamiento<sup>7,12</sup>, aunque puede ser la manifestación inicial de la enfermedad de Hansen<sup>13,14</sup>, como en el paciente reportado en este caso.

Además del compromiso cutáneo, el eritema nudoso leproso necrosante cursa con importante compromiso sistémico, más grave que en el eritema nudoso leproso común. Es frecuente encontrar leucocitosis, neutrofilia, trombocitosis, anemia y elevación de los reactantes de fase aguda<sup>5-7,10,11</sup>. Las manifestaciones extracutáneas usuales incluyen fiebre, pérdida de peso, uveítis, iridociclitis, neuropatía dolorosa, artralgias, edema, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, glomerulonefritis y orquiepididimitis<sup>7,8,12</sup>.

El diagnóstico clínico de esta entidad no siempre es fácil. El aspecto necrótico de las lesiones y la presencia de úlceras, pueden generar confusión con otras enfermedades, como vasculitis necrosante sistémica, fenómeno de Lucio, pioderma gangrenoso, ectima gangrenoso y leishmaniasis cutánea, entre otras<sup>15</sup>.

Histológicamente, el eritema nudoso leproso necrosante presenta cambios de eritema nudoso leproso grave con reacciones vasculonecróticas importantes<sup>7,8</sup>. En la dermis y en los lobulillos adiposos, se evidencia un infiltrado neutrofílico y linfocítico junto con histiocitos vacuolados llenos de formas granulosas de bacilos. La presencia de bacilos enteros puede ser escasa o inexistente, ya que el propósito de la reacción es destruirlos<sup>2,5,6</sup>. Se observa vasculitis leucocitoclástica, con compromiso predominante de vénulas y venas de pequeño y mediano calibre, que se inicia en la hipodermis y progresar a una panvasculitis cutánea, con edema del endotelio, engrosamiento y necrosis fibrinoide de la pared vascular, que llevan a una reacción necrótica por el depósito de complejos inmunitarios<sup>7,8</sup>. Se diferencia del fenómeno

de Lucio, en el que ocurre una necrosis de coagulación secundaria a la invasión bacilar del endotelio vascular, que compromete principalmente las venas dérmicas superficiales<sup>7,8</sup>.

El tratamiento de elección para el eritema nudoso leproso necrosante es la talidomida<sup>3</sup>, a la que respondió muy bien este paciente. Otras opciones terapéuticas son los corticoides sistémicos, la clofazimina, la azatioprina, la pentoxifilina, los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa y los antiinflamatorios no esteroideos<sup>3</sup>. Por supuesto que es indispensable el tratamiento con poliquimioterapia para la lepra multibacilar, el cual recibió este paciente, con resultados satisfactorios.

## CONCLUSIÓN

Se presenta el caso de un paciente con eritema nudoso leproso necrosante, como manifestación inicial de la enfermedad de Hansen. Clínicamente no se sospechó que el paciente tuviera lepra y el diagnóstico se hizo por el estudio histopatológico de la biopsia de piel. El eritema nudoso leproso necrosante constituye una variante inusual de eritema nudoso leproso, con una importante vasculitis; cursa con manifestaciones cutáneas y sistémicas, las cuales pueden confundirse con diferentes enfermedades vasculíticas e infecciosas.

## REFERENCIAS

- Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahnenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:338-81.
- Rodríguez G, Pinto R. La Lepra. Imágenes y conceptos. Medellín: Editorial Universidad de Antioquia, Universidad de La Sabana; 2007.
- Kamath S, Vaccaro SA, Rea TH, Ochoa MT. Recognizing and managing the immunologic reactions in leprosy. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:1-9.
- Rodríguez G, Abaúenza MC, Vargas EJ, López F. La lepra y el testículo. *Biomédica*. 2012;32:13-22.
- Rodríguez G. Adenopatías generalizadas como presentación de la reacción leprática tipo 2. *Biomédica*. 2003;23:373-87.
- Kahawita IP, Lockwood DNJ. Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008;102:329-37.
- Fogagnolo L, de Souza EM, Cintra ML, Velho PE. Vasculonecrotic reactions in leprosy. *Braz J Infect Dis*. 2007;11:378-82.
- Benard G, Sakai-Valente NY, Bianconcini Trindade MA. Concomitant Lucio's phenomenon and erythema nodosum in a leprosy patient: Clues for their distinct pathogeneses. *Am J Dermatopathol*. 2009;31:288-92.
- Rodríguez G, Berrío J, Sarmiento L. La lepra y el riñón. *Biomédica*. 1999;19:45-55.
- Vijendran P, Verma R, Vasudevan B, Mitra D, Badad A, Neema